МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР

На правах рукописи

ЖИХАРЕВ ДМИТРИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ

УДК 616.711+616.839–001–022.6:577.4

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ, ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ И ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЗВОНОЧНИКА И СПИННОГО МОЗГА

3.3.3. Патологическая физиология

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Золотухин Сергей Евгеньевич

Экземпляр диссертации идентичен
по содержанию с другими экземплярами,
которые были представлены в диссертационный совет

Ученый секретарь диссертационного совета 03.2.001.04

Донецк – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

стр.

ВВЕДЕНИЕ…….…… 4

ГЛАВА 1. Сосудистые осложнения при тяжелой спинно-мозговой травме (обзор литературы)…….. 14

1.1. Травматическая болезнь позвоночника и спинного мозга..... 14

1.2. Особенности метаболизма, иммунных и гемостатических нарушений в динамике травматической болезни…….. 19

1.3. Прогнозирование, лечение и профилактика сосудистых осложнений…… 29

ГЛАВА 2. Материал и методы исследования…….. 39

2.1. Характеристика групп больных…… 39

2.2. Методы исследования…… 42

2.3. Статистическая обработка полученных данных……. 47

ГЛАВА 3. Состояние костного метаболизма в динамике травматической болезни позвоночника и спинного мозга у пострадавших с сосудистыми осложнениями…… 49

ГЛАВА 4. Состояние перекисно-антиоксидантного баланса в динамике травматической болезни позвоночника и спинного мозга при сосудистых осложнениях……. 64

ГЛАВА 5. Иммунологические нарушения в динамике травматической болезни при сосудистых осложнениях…….. 79

ГЛАВА 6. Расстройства системы гемостаза в динамике травматической болезни при сосудистых осложнениях…….. 102

АНАЛИЗ И ОСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ…… 114

ВЫВОДЫ…….. 130

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……..…… 133

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ…… 135

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ…….. 136

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. По абсолютной величине летальных исходов у лиц молодого, наиболее трудоспособного возраста, травматизм выходит на первое место [9, 56, 92, 131]. Стремительный рост травматизма во всех без исключения индустриально развитых странах сегодня является общепризнанным и дает основание многим исследователям говорить об эпидемии травмы [48, 81, 97, 136]. При этом необходимо отметить, что в последние годы существенно увеличилась доля тяжелых и комбинированных травм, наиболее часто приводящих к развитию шока [58, 69, 126, 171]. В настоящее время на территории бывших народных республик – ДНР и ЛНР, рост травматизма и тяжести повреждений еще обусловливается гражданской войной, развязанной украинским правительством, и проведением Россией специальной военной операции.

В различных странах показатель распространенности спинно-мозговой травмы колеблется от 0,11 до 1,12 случая на 10 000 населения в год [2, 81, 93]. В Донецке частота повреждений позвоночника и спинного мозга взрослого населения города в мирное время составляла 0,74 случая на 10 000 населения [6, 90]. В структуре травм скелета повреждения позвоночника и спинного мозга составляют до 18% [7, 77, 144].

Травматическая болезнь позвоночника и спинного мозга представляет собой отдельную разновидность травматической болезни. Продолжительность ее периодов отличается от периодов, описанных С.А. Селезневым и соавторами [31, 36]. В ее течении выделяют острый период (с 1 по 3 сутки), ранний 4 – 20 сутки), промежуточный (21 сутки и до 3 месяцев) и поздний (после 3 месяцев) [1, 46]. Травматическая болезнь позвоночника и спинного мозга являются одной из наиболее актуальных проблем в нейрохирургии, травматологии и нейрореабилитации [77, 102]. Она имеет важное не только медицинское, но и социальное значение [89, 111].

До 80% всех травм позвоночника и спинного мозга сопровождаются

осложнениями [83, 87, 94]. В общей структуре всех осложнений имеют значение сосудистые осложнения, которые вызваны нарушением гемостаза (тромбоэмболические и геморрагические) [5, 50, 113]. Они хотя и встречаются реже инфекционных, но представляют серьёзную опасность для жизни пациентов [94, 152].

Важными патогенетическими механизмами травматической болезни позвоночника и спинного мозга являются изменения в параметрах микробного пейзажа, клеточного метаболизма, костной регенерации, агрегационного состояния крови и иммунограммы [6, 8, 10, 37]. Обменные нарушения и системная дисфункция препятствует морфофункциональному восстановлению спинного мозга и при неадекватном лечении усугубляет его первичное повреждение [26, 32]. Знание различий в таких механизмах у пациентов с неосложненным течением травматической болезни и при сосудистых осложнениях будет способствовать обогащению теории травматической болезни новыми сведениями о патогенезе спинно-мозговой травмы, а для практики – позволит разработать новые методы прогнозирования этих осложнений, что неоценимо для их профилактики.

Степень разработанности проблемы. Важными патогенетическими механизмами травматической болезни позвоночника и спинного мозга являются изменения в костном метаболизме и в перекисно-антиоксидантном балансе, именуемом термином «окислительный стресс» [22, 61, 99]. Свободные радикалы, образуемые при окислительном стрессе, усиливают гипоксию, интоксикацию, нарушают энергогенез [49]. Они также влияют на микроциркуляцию и агрегационное состояние крови, угнетают иммунную систему и функцию внутренних органов [91, 119, 123]. Все эти нарушения способствуют развитию сосудистых осложнений. Восстановление разрушенной костной ткани начинается сразу же с первых суток после механического повреждения, а степень восстановления костной ткани, как и само качество выздоровления, зависит от выраженности окислительного стресса, нарушений гемостаза и иммунной системы [21, 114]. В настоящее

время недостаточно разработаны биохимические, гемостатические и иммунологические критерии прогноза и сами методы прогноза сосудистых осложнений. Уточнение патогенеза указанных механизмов травматической болезни позвоночника и спинного мозга будет способствовать созданию таких критериев и методов прогнозирования.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Диссертационная работа выполнена согласно плана научно-исследовательской работы Республиканского травматологического центра МЗ ДНР: «Специализированная медицинская помощь пострадавшим с травматическими повреждениями позвоночника и спинного мозга в условиях локального военного конфликта» № госрегистрации 0121D000122. Соискатель являлся соисполнителем этой темы НИР. Тема диссертации и научный руководитель утверждены на заседании Учёного совета РТЦ МЗ ДНР, протокол №4 от 17.09.2021 г.

Цель исследования – дать характеристику сосудистым осложнениям и патофизиологическую оценку оксидативному стрессу, костному метаболизму, агрегационному состоянию крови и иммунной реактивности организма у пациентов с травматической болезнью позвоночника и спинного мозга и разработать на основании показателей нарушенного метаболизма, иммунитета и гемостаза критерии тяжести состояния и методы прогнозирования сосудистых осложнений.

Задачи исследования:

1. Уточнить характер сосудистых осложнений и состав микрофлоры в области хирургического вмешательства у пострадавших со спинно-мозговой травмой в раннем периоде травматической болезни позвоночника и спинного мозга.

2. Изучить особенности нарушений костного метаболизма у пострадавших при сосудистых осложнениях травматической болезни позвоночника и спинного мозга и разработать на их основе критерии и метод прогнозирования этих осложнений.

3. Изучить особенности оксидативного стресса у пострадавших при сосудистых осложнениях травматической болезни позвоночника и спинного мозга и разработать на их основе критерии и метод прогнозирования этих осложнений.

4. Изучить на уровне клеточного и гуморального звеньев иммунитета особенности нарушений, вызванных сосудистыми осложнениями травматической болезни позвоночника и спинного мозга, и разработать на их основе критерии и метод прогнозирования этих осложнений.

5. Изучить особенности гемостатических нарушений при сосудистых осложнениях травматической болезни позвоночника и спинного мозга у пострадавших и разработать на их основе критерии и метод прогнозирования этих осложнений.

Объект исследования: патогенез иммунных, гемостатических и метаболических нарушений при травматической болезни позвоночника и спинного мозга; сосудистые осложнения; прогноз.

Предмет исследования: клинические, иммунологические, гемостатические и биохимические критерии тяжести состояния и прогноза сосудистых осложнений травматической болезни позвоночника и спинного мозга.

Научная новизна полученных результатов. Уточнен характер сосудистых осложнений и состав состав микрофлоры в области хирургического вмешательства, а также выявлены особенности патогенеза инфекционных и сосудистых осложнений травматической болезни позвоночника и спинного мозга у пострадавших. Получены результаты, свидетельствующие о важной роли показателей ПТГ, 25(OH)D_3, β-CrossLaps и щелочной фосфатазы, не только в костном метаболизме, но и в формировании сосудистых осложнений. Параллельно с этими осложнениями развивается окислительный стресс. Показано, что сосудистые осложнения у пострадавших с травматической болезнью возникают, если с 20-х суток травматической болезни показатели костного метаболизма становятся: ОК >

35,2 нг/мл, ПТГ > 53,3 нг/мл, 25(OH)D_3 < 17,9 нг/мл, ЩФ > 126,1 МЕ, β-CrossLaps > 1.0 нг/мл, а значения показателей оксидативного стресса: ДК > 120,6 мкмоль/л, МДА > 20,1 мкмоль/л, концентрация α–токоферола < 13,5 мкмоль/л, активность Кат < 51,5 мкКат/ч*л, СОД < 4.6 МЕ/мг Нв, ГПО < 37,0 ед/г Нв. Уточнены различия в течении травматической болезни на уровне показателей клеточного и гуморального иммунитета. Описана роль $CD3^+$, $CD4^+$, $CD56^+CD16^+$, $CD19^+$, $CD3^+$-HLA-DR и $CD25^+$- лимфоцитов, данных фагоцитарной активности – ФА, ФЧ, НСТ-теста и концентрации IgM в развитии сосудистых осложнений. Показано, что для сосудистых осложнений, начиная с 20-х суток травматической болезни, характерны значения иммунологических показателей: числа лейкоцитов > 7,0 * 10^9/л, для $CD3^+$-лимфоцитов ≤ 1,0* 10^9/л, для $CD4^+$-лимфоцитов ≤ 0,6* 10^9/л, для $CD19^+$-лимфоцитов > 0,23* 10^9/л, для $CD56^+$CD16-лимфоцитов ≤ 0,2* 10^9/л, для ИЛ-1β > 56 пг/мл, для ИЛ-4 > 52 пг/мл, для ИЛ-6 > 31 пг/мл, для ИЛ-8 > 32 пг/мл, для ИЛ-10 > 44 пг/мл, для ФНО-α > 36 пг/мл.

Выявлены различия в выраженности фаз коагуляционной активности крови у пациентов с разным течением травматической болезни позвоночника и спинного мозга. При сосудистых осложнениях установлена роль гиперкоагуляции со сниженной активностью показателей фибринолиза. Установлено, что для тромбоэмболических осложнений характерны значения показателей гемостаза: ПТИ > 88,7%, ВРП ≤ 130,6 сек, Ф > 3.9 г/л, ТПГ > 6.3 мин, ФА ≤ 364 мин. Для геморрагических осложнений – значения показателей гемостаза: ПТИ ≤ 88,7%, ВРП > 130,6 сек, Ф ≤ 3.9 г/л, ТПГ ≤ 6.3 мин, ФА > 364 мин.

На основании выявленных нарушений разработаны методы прогнозирования сосудистых осложнений и намечены терапевтические мишени для оптимизации консервативной терапии у пострадавших.

Теоретическое и практическая значимость работы. Результаты проведенного исследования расширяют существующие представления об этиологии и фундаментальных механизмах пато- и саногенеза

травматической болезни позвоночника и спинного мозга в остром и раннем ее периодах у пострадавших. Установлены изменения показателей метаболического, перекисно-антиоксидантного, гемостатического и иммунологического звеньев гомеостаза, которые приводят к развитию сосудистых осложнений травматической болезни позвоночника и спинного мозга в раннем ее периоде. На основании этих показателей разработаны критерии и методы прогнозирования сосудистых осложнений.

Высокая точность прогнозирования по разработанным методам позволяет их применять для уточнения диагностики сосудистых осложнений и выбора оптимального персонализированного лечения пострадавших.

Методология и методы исследования. Работа выполнена на материале клиник РТЦ МЗ ДНР. Исследование построено на классических принципах выполнения НИР, основанных на фундаментальных и современных представлениях патологической физиологии и травматологии.

В работе были использованы современные клинические (микробиологические, биохимические и иммунологические) и математико-статистические методы исследований. Методология исследования включала в себя анализ литературы по проблеме иммунологических нарушений у больных с нейротравмой, постановку цели и задач работы, разработку дизайна и протокола исследования, сбор, обработку и обобщение материала, формулировку выводов, практических рекомендаций. При разработке метода прогнозирования сосудистых осложнений у пациентов со спинно-мозговой травмой оценку значимости показателей осуществляли по методу Вальда [4] с вычислением баллов диагностических коэффициентов информативности признаков. Расчеты проводили на компьютере с использованием пакета программ для Microsoft Excel Professional for Windows 7.

Положения, выносимые на защиту

1. У пострадавших в первые дни после травмы имеют место расстройства костного метаболизма, перекисного окисления липидов, функции иммунной системы и агрегационного состояния крови. Эти

нарушения у пациентов с неосложненным течением травматической болезни проходят к 10-му дню. У пациентов с сосудистыми осложнениями восстановление метаболизма, иммунной реактивности и гемостаза проходят позже – к 20-30 дню.

2. Наличие различий в показателях костного метаболизма, перекисно-антиоксидантного баланса, агрегационного состояния крови и иммунной системы при гладком и осложненном течении травматической болезни позвоночника и спинного мозга дает основание для последующей разработки критериев и методов прогнозирования инфекционных осложнений в раннем ее периоде у пострадавших.

3. Подгруппы с разными видами сосудистых осложнений по показателям костного метаболизма, перекисного окисления липидов и функции иммунной системы не различаются, что подчеркивает их неспецифический характер нарушений. Различия в подгруппах имеются только в показателях агрегационного состояния крови. На основании таких данных могут быть установлены прогностические критерии тромбоэмболических геморрагических осложнений.

4. В условиях клиники разработанные методы прогнозирования сосудистых осложнений могут быть использованы для уточнения их диагностики и выбора оптимального лечения в раннем периоде травматической болезни у пострадавших.

Степень достоверности полученных данных. Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена достаточным объемом репрезентативного материала, использования современных средств и методов исследования, адекватных целям и задачам работы, выбором современных методов статистического анализа полученных данных.

Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу, представленному в публикациях.

Апробация результатов диссертации. Диссертационная работа апробирована на заседании общества травматологов МЗ ДНР, на совместном заседании кафедры травматологи, ортопеди и ХЭС Донецкого национального медицинского университета МЗ ДНР и РТЦ МЗ ДНР. Эта диссертация рекомендована к представлению в Диссертационный Совет Д 01.022.05 на апробационном семинаре по патологической физиологии ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, протокол № 3 от 03.07. 2023 г.

Основные положення диссертации были представлены на совместном заседании кафедры патологической физиологии Донецкого национального медицинского университета МЗ ДНР и РТЦ МЗ ДНР; на Международном медицинской форуме Донбасса «Наука побеждать…болезнь», 15-16 ноября 2017 г., г. Донецк; Научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы травматологии и ортопедии мирного и военного времени», 4-5 октября 2018 г., г. Донецк; II Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать…болезнь», 14-15 ноября 2018 г., г. Донецк; III Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать…болезнь», 14-15 ноября 2019 г., г. Донецк; Научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы травматологии и ортопедии мирного и военного времени», посв. 100-летию проф. Т.А. Ревенко, 6-7 июня 2019 г., г. Донецк; II научно-практической конференции с международным участием «Медицина военного времени. Опыт Донбасса 2014-2019», 17-18 октября 2019 г., г. Донецк; V Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать…болезнь», 11-12 ноября 2021 г., г. Донецк; Научно-практической конференции «Актуальные вопросы травматологии и ортопедии мирного и военного времени 2023», 1-2 июня 2023 г., г. Донецк.

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы диссертационной работы внедрены в практику консультативной поликлиники Республиканского травматологического центра МЗ ДНР, Донецкого клинического территориального медицинского объединения

(ДОКТМО) МЗ ДНР, а также в педагогический процесс кафедры патологической физиологии и травматологии ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России.

Личный вклад соискателя. 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 РТЦ МЗ ДНР. Помимо этого диссертантом проанализирована научная литература по исследуемой проблеме и проведен патентный поиск. Изучение микробиологических, биохимических показателей и иммунного статуса диссертантом выполнено совместно с сотрудниками фирмы Био-лайн. Разработка методов прогнозирования сосудистых осложнений осуществлена самостоятельно. Автор также самостоятельно вел больных и выполнил статистическую обработку и внедрение результатов исследования в практику. Им самостоятельно написаны главы диссертации и автореферат. Диссертантом в работе не были использованы результаты и идеи соавторов публикаций.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 8 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики и Российской Федерации для публикации основных результатов диссертации на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, 1 статья в сборниках и материалах научных конференций, конгрессов и форумов.

Структура и объемдиссертации. Диссертационная работа изложена на 153 страницах печатного текста, состоит из «Ведения», «Обзора литературы», «Материалов и методов исследования», пяти глав собственных

исследований, главы «Анализ и обсуждения результатов», «Выводов», «Практических рекомендаций», списка использованной литературы, насчитывающего 172 наименований, из них 90 отечественных и 82 – зарубежных источников. Диссертация содержит 10 таблиц и иллюстрирована 34 рисунками.

ГЛАВА 1
СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ СПИННО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Травматическая болезнь позвоночника и спинного мозга

Позвоночно-спинномозговая травма (ПСМТ) – нарушение анатомо-физиологических взаимоотношений позвоночного столба и структур позвоночного канала (оболочек, вещества, сосудов спинного мозга, спинномозговых нервов), приводящее к частичной или полной утрате соответствующих функций [2, 81, 93].

Травмы позвоночного столба (ПС) и спинного мозга (СМ) встречаются реже, чем черепно-мозговая травма. Так, в общей структуре закрытой травмы травма ПС и СМ составляют 3–5 %, среди повреждений опорно-двигательного аппарата – 5,5–17,8 % [2, 69, 81]. Пациенты с острой ПСМТ составляют 2–3 % от всех пациентов, госпитализируемых нейрохирургические отделения [7, 77, 144]. Доля изолированной травмы ПС и СМ составляет 5,2–12,5 %. У 40–60 % пациентов травмы СМ и ПС сочетается с повреждениями других органов и тканей [58, 126, 171]. Возрастной контингент представлен возрастной группой от 17 до 45 лет, что занимает до 80 % от всех случаев. На сегодняшний день, частота травмы СМ и ПС возрастает среди пациентов молодого возраста, достигая 0,67 случаев на 10 000 (15–19 лет) и 1,9 на 10 000 населения в возрасте до 29 лет [48, 69, 136]. При закрытой травме позвоночника частота осложнений повреждений СМ и/или его корешков, составляет 25–30 %, что увеличивает интерес к изучению данной патологии. В результате, сочетание травмы ПС и СМ варьируется в пределах от 57,5 % до 96 % [48, 97, 136]. Летальность на

догоспитальном этапе от 37 % и выше, в стационаре – от 8 до 58,3 % [12, 58, 81].

В Донецке частота повреждений позвоночника и спинного мозга взрослого населения города составляет 0,74 случая на 10 000 населения [6, 90]. Примерно 80% от общего числа пациентов с такой травмой становятся инвалидами I или II группы [9, 69, 126]. Статистика динамики состояния больных с группой инвалидности показывает, что примерно у 60% человек оно остается стабильным и неизменным на протяжении многих лет, у 25% – наблюдается частичное улучшение и реабилитация и у 15% – резкое или постепенное ухудшение состояния [2, 13, 56].

Механизмы ПСМТ включают факторы первичного и вторичного его повреждения [12, 38]. Возникает первичное повреждение в результате воздействия физических сил на позвоночник и спинной мозг (сгибание, разгибание, вращение, смещение, компрессия или их сочетание) [36]. Вторичная травма начинается в течение нескольких минут после первичной травмы и продолжается в течение недель или месяцев, вызывая прогрессирующее повреждение ткани спинного мозга, окружающей место поражения [28].

Существует много классификаций переломов шейных, грудных и поясничных позвонков, как отдельных, так и включённых в общую классификацию повреждений позвоночника. Классификационные схемы основаны на морфологии поврежденного позвонка, механизме травмы или целостности колонн позвоночника. Практическое значение классификаций, в конечном счёте, состоит в том, чтобы не только дать в руки клиницисту метод оценки стабильности повреждённого позвоночника сразу после травмы, но и прогнозировать её возможный отдалённый результат.

Широко применяют последнее десятилетие классификацию F. Magerl и соавт. По Magerl выделяют три типа повреждений - A, B и C [9, 12]. В каждый тип входят три подтипа, каждый из которых содержит три подгруппы повреждений с особенностями повреждения позвонков. Степень

тяжести повреждений позвоночника возрастает, как от типа А к типу С, так и внутри каждого типа и подгруппы. Типы повреждений зависят от основных механизмов травм, воздействующих на позвоночник: компрессии, флексии или экстензии обязательно сопровождающихся дистракцией (приводящих к растяжению или разрыву передних или задних отделов сегмента позвоночника при рычаговом упоре на противоположную часть позвонков) и осевого скручивания. Данная классификация наиболее полно отражает морфологию повреждений грудных и поясничных сегментов, поскольку она универсальна для данного вида травм и составлена по принципу классификации АО переломов длинных трубчатых костей [9, 12].

Травматическая болезнь (ТБ) позвоночника и СМ представляет собой отдельную разновидность травматической болезни. Она характеризуется патологическими ликвородинамическими и реологическими изменениями, что влечет за собой нарушения прохождения нервных импульсов, выпадение двигательных и чувствительных рефлексов, а иногда полное или частичное обездвиживание тела (паралич) [1, 28].

Продолжительность периодов ТБ отличается от периодов, описанных С.А. Селезневым и соавторами [31, 46]. По течению выделяют несколько этапов развития травматической болезни позвоночника и спинного мозга [1, 81]:

1. Острая стадия. Она продолжается примерно 2-3 суток и имеет признаки спинального шока (с полным парезом или параличом, выпадением чувствительности, резким снижением тонуса мышечных тканей). Восстановление двигательных способностей возможно сразу после выхода из спинального шока.

2. Ранняя стадия. Она длится до 3 недель. У пострадавших восстанавливается рефлекторная возбудимость, которая переходит в гиперрефлексию. У них также повышается активность мышечных волокон, возникают клонические подёргивания или судороги.

3. Промежуточная стадия длится до 3 месяцев. У пациентов

преобладают сгибательные или разгибательные рефлексы мышц конечностей, появляется гипертрофия (спастичность) или гипотрофия некоторых мышечных волокон, образуются контрактуры в суставах. Со временем правильные рефлексы мочевого пузыря, при малой физической активности могут возникать пролежни.

4. Поздний этап продолжается до 1 года. В это время происходит восстановление всех возможных неврологических и рефлекторных реакций и наблюдается постепенное улучшение или ухудшение состояния пациента.

5. Резидуальный (реабилитационный) этап наступает примерно через год после получения травматического повреждения. У больных проходят все возможные последствия и остаточные явления, формируется новый уровень неврологических рефлексов и состояний, которые остаются на всю жизнь.

Острая стадия длится 48 часов после первоначального физического повреждения [1, 46]. Нейрогенный шок, кровотечение и последующие гиповолемия и гемодинамический шок у пациентов с травмой спинного мозга приводят к нарушению перфузии спинного мозга и ишемии [9, 46]. Более крупные сосуды, такие как передняя спинномозговая артерия, обычно остаются интактными, в то время как разрыв более мелких интрамедуллярных сосудов и капилляров, которые подвержены травматическому повреждению, приводит к экстравазации лейкоцитов и эритроцитов. Повышенное тканевое давление в отечном поврежденном спинном мозге и вызванный кровоизлиянием спазм интактных сосудов еще больше нарушают кровоснабжение спинного мозга. В конечном итоге повреждение сосудов, кровоизлияние и ишемия приводят к гибели клеток и разрушению тканей с помощью множества механизмов, включая кислородную депривацию, потерю аденозинтрифосфата (АТФ), эксайтотоксичность, ионный дисбаланс, образование свободных радикалов [46, 75]. Клеточный некроз и выделение цитоплазматического содержимого увеличивают внеклеточный уровень глутамата, вызывая эксайтотоксичность глутамата [26]. Восстановление кровотока в ишемической ткани

(реперфузия) приводит к дальнейшему повреждению путем генерирования свободных радикалов и активации воспалительного ответа [37, 49]. Более того, активированные микроглия и астроциты, а также инфильтрирующие лейкоциты с периферии высвобождают цитокины и хемокины, которые создают провоспалительное микроокружение [46, 116, 132]. В совокупности это приводит к прогрессирующему разрушению ткани ЦНС, известному как «повреждение ткани наблюдателя», что значительно ухудшает функциональное восстановление [46, 47, 124].

ТБ позвоночника и спинного мозга являются одной из наиболее актуальных проблем в нейрохирургии, травматологии и нейрореабилитации [1, 28, 38]. Она имеет важное не только медицинское, но и социальное значение [36, 69].

До 80% всех травм позвоночника и спинного мозга сопровождаются осложнениями [9, 83, 87]. Выделяют местные формы инфекционных осложнений; висцеральные воспалительно - инфекционные и генерализованные формы инфекционных осложнений [46, 69, 90, 120]. Наиболее частыми инфекционно-воспалительными осложнениями являются: бронхо-легочные, урологические, нагноения операционных ран и сепсис. С инфекционными осложнениями связаны сосудистые осложнения: геморрагические и тромбоэмболические [5, 14, 95]. По данным Пучиньяна Д.М. [11], доля тромбоэмболических осложнений в общей структуре летальных случаев у пострадавших с ТБ позвоночника и спинного мозга составляет 6% [26, 33]. Из числа всех тромбоэмболических осложнений у этих пострадавших, по данным Wilson at al., 69% случаев приходится на тромбоз глубоких вен, а 31% - на тромбоэмболию ветвей легочной артерии (ТЭЛА) [33, 50, 123]. По данным многих зарубежных и отечественных источников, больные ТБ позвоночника и СМ составляют высокую группу риска не только по развитию тромбоэмболических, но и геморрагических осложнений [26, 83].

Также к осложнениям травм спинного мозга и его корешков относят:

грубые функциональные нарушения, ограничивающие самообслуживание и передвижение; нарушения функции тазовых органов, выраженную социальную и психологическую дезадаптацию пациентов [36, 46, 72, 89].

1.2. Особенности метаболизма и иммунных нарушений в динамике травматической болезни

Первичными травматическими повреждениями в остром и раннем периодах ТБ являются: некрозы, кровоизлияния, явления отека, нарушения кровообращения [1, 81, 102]. В последующем эти нарушения дополняются вторичными некрозами различного происхождения: ангионевротическими с местной гипоксией; системной и несистемной демиелинизацией афферентных и эфферентных путей, протекающей по типу валлеровского перерождения; процессами резорбции продуктов распада тканей в очагах некроза [9, 48, 98].

Повышенное тканевое давление в отечном поврежденном спинном мозге и вызванный кровоизлиянием спазм интактных сосудов еще больше нарушают кровоснабжение спинного мозга. В конечном итоге повреждение сосудов, кровоизлияние и ишемия приводят к гибели клеток и разрушению тканей с помощью множества механизмов, включая кислородную депривацию, потерю аденозинтрифосфата (АТФ), эксайтотоксичность, ионный дисбаланс, образование свободных радикалов [1, 26, 107]. Клеточный некроз и выделение цитоплазматического содержимого увеличивают внеклеточный уровень глутамата, вызывая эксайтотоксичность глутамата [9, 28, 81]. Восстановление кровотока в ишемической ткани (реперфузия) приводит к дальнейшему повреждению путем генерирования свободных радикалов и активации воспалительного ответа [5, 82, 88]. Более того, активированные микроглия и астроциты, а также инфильтрирующие лейкоциты с периферии высвобождают цитокины и хемокины, которые создают провоспалительное микроокружение [26, 81, 148]. В совокупности

это приводит к прогрессирующему разрушению ткани ЦНС, что значительно ухудшает последующее функциональное восстановление [28].

В общей реакции организма на повреждение кости исследователи выделяют две фазы (стадии). В первой стадии, катаболической, процессы распада доминируют над анаболическими изменениями. Организм как бы создает условия для будущего процесса созидания [81, 137]. Затем постепенно наступает нормализация гомеостаза с активацией анаболических процессов.

Одним из ключевых механизмов вторичного повреждения после травмы спинного мозга является перекисное окисление липидов и белков [43, 157]. Конечными продуктами стадии «прекращения» перекисного окисления липидов являются 4-гидроксиноненал (HNE) и 2-пропенал, которые очень токсичны для клеток [21, 107]. Последствия перекисного окисления липидов и белков на клеточном уровне включают дыхательную и метаболическую недостаточность митохондрий, а также изменения ДНК, которые в конечном итоге приводят к гибели клеток [22, 135]. Перекисное окисление липидов является основной причиной дестабилизации клеточных мембран, таких как цитоплазматическая мембрана и эндоплазматический ретикулум, приводя к дисфункции Na^+/K^+ АТФазы, нарушению проницаемости для ионов и внутриклеточной перегрузке ионами Na^+ [28, 52, 143].

Активность супероксиддисмутазы, являющейся важнейшим фактором антиоксидантной защиты, в начальный период травматической болезни несколько повышается, а затем при осложненном течении - снижается. В связи с повреждением клеточных мембран в сыворотке крови повышается активность ферментов: креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы [41, 107, 156].

Провоспалительные медиаторы запускают мобилизацию и праймирование лейкоцитов из костного мозга, которые затем транслоцируются в место повреждения, а также, по-видимому, в не вовлечённые периферические органы. Селезёнка освобождает свой резервуар

провоспалительных моноцитов и увеличивает экспрессию интерферона-γ (IFN-γ), фактора некроза опухоли (TNF) и интерферона-6 (IL-6) [44, 122, 129, 165]. Синдром системного воспалительного ответа (SIRS), который может привести к синдрому полиорганной дисфункции (MODS), также не редкость у пациентов с повреждением ЦНС [5, 23]. Часто наблюдается одновременная иммуносупрессия адаптивных иммунных компонентов [8, 32], поэтому пациенты очень чувствительны к инфекциям.

В случае возникновения гнойно-септических осложнений после 7 суток с момента травмы вновь начинают преобладать катаболические процессы, а затем в период выздоровления нормализация метаболизма может растягиваться на несколько месяцев [9, 40, 45, 149].

Усиление катаболических процессов в остром периоде травматической болезни позвоночника и спинного мозга проявляется гипопротеинемией, которая коррелирует с тяжестью травмы. Наряду со снижением уровня общего белка развивается диспротеинемия, характеризуемая большим снижением содержания альбумина и «белков острой фазы» – трансферрина, церулоплазмина и других. Усиленный распад белков и нарушение их синтеза приводит к повышению в плазме концентрации аминокислот, креатинина и мочевины, увеличивается содержание мочевины, креатинина и в моче [33, 41, 49]. Параллельно с нарушением белкового обмена происходит изменение метаболизма других веществ. В катаболическую фазу в крови в 2 раза увеличивается концентрация липидов, резко повышается активность липазы и содержание жирных кислот. Нарушается обмен углеводов, витаминов, гликопротеидов и активность ферментов [53, 154, 158].

Для начальных изменений при переломах позвонков характерна выраженная в той или иной степени деминерализация костной ткани, выраженная не только в области перелома, но и на других костях [6, 10, 155]. В этот процесс вовлекаются в первую очередь соединения кальция. Общее количество кальция в сыворотке крови увеличивается в катаболическую фазу, т.е. в первые 2–3 нед. В анаболическую фазу имеется разница

содержания кальция в венозной крови сломанной и здоровой конечности [9, 51, 54, 106].

Для оценки костного метаболизма применяют биохимические показатели, которые называются маркерами. В настоящее время наиболее детально исследованы следующие маркеры [10, 35, 42, 51, 53, 105]:

1. Маркеры костного формирования, отражающие активность остеобластов (костный изофермент щелочной фосфатазы (КЩФ), остеокальцин) и продукты биосинтеза проколлагена III и I типов (N-терминальный пропептид проколлагена III типа (PIIINP), N-терминальный пропептид проколлагена I типа (PINP) и C-терминальный пропептид проколлагена I типа (PICP).

2. Маркеры костной резорбции, отражающие активность остеокластов (остеокласт-регулирующие белки – тартрат-резистентная кислая фосфатаза — ТрКФ) и свободные продукты распада коллагена I типа (содержание в сыворотке крови и моче поперечно-связанного телопептида коллагена I типа (IcTP), N-терминального телопептида коллагена I типа (NTP), поперечно-связанного C-телопептида коллагена I типа (cTP), пиридинолина (PYD) и деоксипиридинолина (DPD)).

Изменения, обусловленные вторичным повреждением нейронов, характеризуются воспалительной реакцией и сопровождается активацией и высвобождением большого количества цитокинов как в месте травмы, так и во всем организме [32, 47, 62, 82]. Цитокины (интерлейкины, хемокины, факторы некроза опухоли, интерфероны, факторы роста, нейропоэтин) приводят к расширению и усилению процесса воспаления вне очага повреждения [72, 75, 110].

Исследование Badner A. и соавт. показывает, что селезёнка посредством усиления воспалительной передачи сигналов участвует во вторичной патофизиологии повреждения спинного мозга [9]. Кроме того, селезёнка играет важную роль в опосредованной мезенхимальными стромальными клетками иммуномодуляции, подчёркивая, что

периферические иммунные ткани могут быть терапевтической мишенью при повреждении спинного мозга.

Динамике изменений показателей клеточного и гуморального иммунитетов посвящено огромное количество публикаций, и эти моменты довольно широко освещены в современной литературе [9, 26, 32]. Однако эти данные фрагментарны, не систематизированы и не имеют подробного анализа.

В ответ на повреждение тканей организма и развитие воспалительного процесса при спинно-мозговой травме иммунные клетки (моноциты, макрофаги, Т- и В-лимфоциты, клетки-киллеры) и другие клетки (эндотелиоциты, эпителиальные клетки, фибробласты) синтезируют провоспалительные цитокины [8, 23, 26].

В среднем у 35% пострадавших с гладким течением посттравматического периода изменения параметров иммунограммы отражают наличие воспалительной реакции в виде умеренного лейкоцитоза, увеличения числа активированных нейтрофилов в кровеносном русле без снижения их бактерицидного потенциала [9, 32].

Существует фенотипический спектр макрофагов, происходящих из моноцитов или микроглии, от провоспалительного (обозначается M1, секретирующий TNFα, IL-1β, IL-6, IL-12) до прорепаративного (обозначаемый M2, секретирующий IL-10, IL13). После повреждения спинного мозга первоначально наблюдается смешанный ответ M1/M2 [24]. Выделение провоспалительных цитокинов в месте повреждения дополнительно мобилизует резидентные клетки и клетки крови в фагоцитозный дебрис [14, 23, 44] и влияет на фенотип других соседних резидентных клеток. Моноциты или полученные из микроглии макрофаги остаются в поврежденном спинном мозге бесконечно [44, 86].

Другой характеристикой подострой фазы травматического повреждения спинного мозга является реактивная пролиферация астроцитов – астроглиоз [89]. Астроглиолиз состоит из двух фаз: ранняя

гипертрофическая нейропротективная фаза и гиперпластическая фаза с формированием глиального рубца, затрудняющего регенерацию тканей [72]. Первая фаза способствует восстановлению поврежденного гематоэнцефалического барьера, а вторая – процессу глиоза. До недавнего времени глиальный рубец считался основной причиной ограниченной регенерации после повреждения центральной нервной системы, представляя собой физический и молекулярный барьер в месте поражения. Однако было показано, что глиальный рубец обеспечивает защиту, ингибируя образование аберрантных синапсов на поврежденном участке [73] и ограничивая воспалительный ответ и клеточную дегенерацию [85].

Для восстановления функций спинного мозга важными являются знания механизмов повреждения и восстановления спинного мозга, связанные с иммунной системой. В зависимости от сигналов микросреды макрофаги/микроглия поляризуются либо на провоспалительные (M1-подобные), либо на противовоспалительные прорегенеративные (M2-подобный) фенотипы, что способствует процессам повреждения или восстановления [75, 82]. Второй этап воспалительного процесса начинается через 3 суток после травмы и представляет собой миграцию макрофагов, B- и T-лимфоцитов в место повреждения. T-лимфоциты активируются в ответ на презентацию антигена макрофагами, микроглией и другими антигенпрезентирующими клетками CD4+ хелперные T-клетки продуцируют цитокины, которые стимулируют выработку антител к B-клеткам и активируют фагоциты. T- и B-лимфоциты играют ключевую роль в адаптивном иммунном ответе после спинно-мозговой травмы [81, 85]. Лимфоциты проникают в поврежденный спинной мозг в течение первой недели травмы и остаются в участке повреждения. В отличие от врожденного иммунного ответа, который может быть активирован непосредственно чужеродными антигенами, адаптивный иммунный ответ требует сложного сигнального процесса в T-клетках, вызываемого антигенпрезентирующими клетками. Подобно другим иммунным клеткам, T- и B-лимфоциты

принимают различные фенотипы и способствуют как повреждению, так и процессам восстановления в ответ на сигналы микросреды. Реактивные Т-лимфоциты могут оказывать прямое токсическое воздействие на нейроны и глиальные клетки [23, 29, 32, 138]. Вместе с этим происходит нарушение работы серотонинэргической системы, отвечающей за координированную локомоторную функцию совместно с глутаматэргическими путями. Серотонин (5-HT) участвует в локомоции посредством взаимодействия с центральным генератором паттернов (GCP) – группы нейронов, в основном расположенной в грудопоясничном отделе спинного мозга, регулируя ритм движений и последовательные сокращения мышц, регуляцию мочевого пузыря, регенерацию аксонов [17, 46, 163]. После повреждения ростально расположенные серотонинэргические нейроны начинают увеличиваться в числе и активности через 8 дней после повреждения и их число снижается в каудальной части от очага поражения [28].

У большей части пострадавших, у которых развивается осложненное инфекцией течение травматической болезни, параметры иммунограммы претерпевают более выраженные изменения [30, 34, 44, 147].

Исследуя особенности иммунной системы у пациентов со спинно-мозговой травмой исследователи отмечают, что в большинстве случаев причинами послеоперационных осложнений являются пирогенные микроорганизмы, в нейтрализации которых активно принимают участие нейтрофилы, иммуноглобулины и комплемент [40, 84]. В связи с этим диагностическое значение в отношении инфекционных осложнений должно быть акцентировано на определении абсолютного и относительного числа нейтрофилов, скорости поглощения микроорганизмов фагоцитами и способности фагоцитов нейтрализовать микробы [86, 172]. При неосложненном течении ТБ на третьи сутки после травмы определено практически полное восстановление основных показателей неспецифической иммунной защиты, а через семь дней полностью восстановлены функции основных клеток неспецифической иммунной защиты. По утверждению ряда

исследователей, в основе патогенеза иммуносупрессии в ранние сроки после травмы лежит стрессовый фактор [22, 61, 88, 161].

На современном этапе знаний под термином «система гемостаза» следует понимать сложную систему регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) – систему, которая играет ключевую роль в сохранении гомеостаза организма [5, 11, 14]. Так же в эту систему входят система комплемента, калликреин-кининовая система и система иммунитета. Все эти системы объединены общими процессами активации и ингибирования. Они могут активизироваться в любом месте сосудистого русла, воздействовать на гемодинамику, проницаемость сосудистой стенки, принимать участие в заживлении ран, воспалительном ответе, иммунологических реакциях [17, 85, 132].

Сосудистые осложнения ТБ, которые в части случаев развиваются после инфекционных, имеют между собой тесные патогенетические связи. В исследовании Schachtrup C. и соавт. обнаружено, что реактивный астроцитоз и отложение молекул внеклеточного матрикса хондроитинсульфат-протеогликанов (CSPG), продуцируемых астроцитами, вызывает попавший при кровоизлиянии в ткань мозга фибриноген, который регулирует TGF-β-опосредованную передачу сигнала в тканях ЦНС после повреждения сосудов [5, 26, 28]. Авторы приводят данные, что фибриноген также ингибирует разрастание нейронов и активирует микроглию / макрофаги. Таким образом, фибриноген может вносить вклад в ингибирующую среду после травматического повреждения ЦНС, вызывая отложение протеогликанов и непосредственно подавляя регенерацию аксонов и активируя воспалительный ответ. С учетом многогранных функций фибриногена как провоспалительного и профибринотического белка крови в местах повреждения сосудов, антикоагулянтная терапия, препятствующая образованию фибрина или связыванию фибриногена с рецепторами интегрина или факторов роста, может быть полезной для восстановления тканей [50, 66].

Продолжаются исследования характера сдвигов коагуляционнного каскада, сосудисто-тромбоцитарного, антикоагулянтного и фибринолитического компонентов гемостаза, реологических свойств крови у больных в раннем и позднем периодах ТБ [94, 170].

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз получил название первичного в связи с тем обстоятельством, что при нарушении целостности стенки сосуда в первую очередь реагируют тромбоциты и сами кровеносные сосуды [50]. Повреждение стенки сосуда сопряжено с обнажением субэндотелиального слоя, что является пусковым механизмом для запуска процесса адгезии тромбоцитов к зоне повреждения сосуда. Процесс адгезии приводит к разрушению части тромбоцитов. При этом высвобождаются биологически активные субстанции, вызывающие спазм сосуда и активацию агрегации тромбоцитов. Формируется первичный тромб, который кроме тромбоцитов содержит и другие клетки крови [16, 37, 66, 94].

В последующем происходит активация плазменных факторов свертывающей системы и начинает работать, так называемый, плазменно-каскадный механизм (вторичный гемостаз) – сложный процесс ферментативных реакций с последовательной активацией различных факторов свертывания крови [5, 23, 112]. В результате этого происходит переход растворимого фибриногена в нерастворимый фибрин, укрепляющий первичный тромб, который обеспечивает прекращение кровотечения из крупных поврежденных сосудов. В процессе плазменного гемостаза выделяют три механизма: внутренний, внешний и общий. В каждом из них принимают участие определенные факторы свертывания крови. Первичный и вторичный гемостаз функционируют взаимосвязано и предназначены для остановки кровотечения [16, 50]. Однако в процессе каскадного механизма свертывания крови некоторые факторы свертывания начинают проявлять антикоагулянтные свойства. Так тромбин плазмы, связываясь с тромбомодулином сосудистой стенки, активирует антикоагулянты –

протеины С и S, которые вызывают активацию процесса лизиса образовавшегося тромба [23, 37, 66].

Функцией фибринолитической системы является расщепление фибринового сгустка крови. Активация плазминогена плазмы крови приводит к превращению его в плазмин, а активный плазмин расщепляет фибриноген и фибрин с образованием продуктов деградации фибрина [50, 66]. В настоящее время признана клеточная модель свертывания крови, которая представляет этот процесс в форме трех фаз: инициации, усиления и распространения [23, 37, 112]. Это очень сложный цепной процесс последовательной активации плазменных факторов свертывания крови на поверхности клеток, несущих тканевой фактор и тромбоцитах.

При тяжелой механической ПСМТ происходит активация свертывающей системы крови с развитием гиперкоагуляции, сопровождающейся увеличением потребления протромбина, повышением концентрация тромбина и VIII фактора свертывания [50, 94]. При этом уменьшается содержание антигемофильного глобулина, с межтканевой жидкостью в кровоток поступает тканевой тромбопластин, из разрушенных эритроцитов – антигепариновый фактор [5, 37]. Возникающие расстройства гемостаза и реологии крови приводят к нарушениям на уровне микроциркуляции. В ряде случаев коагулопатия может проявляться последовательно сменяющими друг друга гиперкоагуляционным синдромом, гипер- и гипокоагуляционными фазами острого ДВС-синдрома [16, 94, 170].

Сбалансированное функционирование всех звеньев системы РАСК свидетельствует о ее полноценности. В тоже время различные клинические ситуации (травма, хирургическое вмешательство, инфекционные заболевания, тромбофилия и другие патологические состояния) могут нарушить этот баланс, следствием чего является развитие тромбогеморрагических осложнений [5, 125]. В качестве основных причин развития этих сосудистых осложнений рассматриваются повреждения тканей, вызванные механическим фактором, специфические особенности

выполняемых операций, инфекция в зоне поврежденных мягких тканей и костных структур, особенно в зоне оперативного вмешательства [23, 50]. Однако до настоящего времени остаются не до конца изученными вопросы, связанные с выявлением предикторов как тромботических, так и геморрагических осложнений и диагностикой возникающих нарушений гемостаза.

На наш взгляд, знание различий в параметрах метаболизма, гемостаза и иммунологической реактивности у пациентов с неосложненным и осложненным течением травматической болезни имеет важное значение для разработки методов прогнозирования сосудистых осложнений, а в перспективе и для их профилактики.

1.3. Прогнозирование, лечение и профилактика сосудистых осложнений

Описан способ прогнозирования послеоперационных осложнений у пострадавших со спинно-мозговой травмой по активности миелопероксидазы нейтрофилов. Эту активность определяют до и после операции. По разнице значений вычисляют цитохимический индекс миелопероксидазы. При значениях индекса миелопероксидазы > 2,9 единиц прогнозируют воспалительное осложнение, а при значении цитохимического индекса миелопероксидазы < 2,9 единиц прогнозируют неосложненное течение послеоперационного периода [78].

Известен также способ прогнозирования замедленной консолидации в лечении повреждений нижней челюсти, включающий определение до операции количества лимфоцитов и при значениях 1,89 ± 0,09·109/л прогнозируется нормальная регенерация, а при величине 2,09 ± 0,20·109/л – замедленная регенерация нижней челюсти [71, 79]. Достоинствами способа являются: скорость определения показателя (менее 1 минуты); возможность малоинвазивного вмешательства (взятие капиллярной крови). Недостатками

данного способа являются: использование для прогнозирования замедленной консолидации нижней челюсти, а не позвоночника; неизвестная точность прогнозирования; перекрывающиеся диапазоны значений для прогнозирования замедленной и нормальной консолидации костной ткани (1,89–1,98·109/л – при установлении значения из данного диапазона – невозможно прогнозировать возникновение осложнения).

Для прогнозирования послеоперационного нагноения раны в ближайшем послеоперационном периоде у хирургических больных описан способ, в котором в крови пациента до операции и после нее на 4-5 сутки определяют уровень малонового диальдегида (МДА) и активность супероксиддисмутазы (СОД) и при увеличении концентрации МДА по сравнению с предоперационными данными и уменьшении активности СОД или сохранении приблизительно равной показателям до операции прогнозируют послеоперационное нагноение раны [76, 78, 127].

В настоящее время предложено множество способов прогнозирования послеоперационных осложнений, основанных на определении гемостатических показателей в послеоперационном периоде, отражающих степень и динамику коагуляционных сдвигов, таких как D-димеры, тромбоцитарный фактор-4, р-тромбоглобулин [123], а также фибринолитической активности [133]. Известны способы прогнозирования тромбоэмболических осложнений при операциях на крупных суставах нижних конечностей путем формирования групп риска на основе анамнестических данных и клинических исследований [113].

Известен способ прогнозирования тромбоэмболических осложнений, основанный на применении метода лазерной допплеровской флоуметрии [Патент RU №2272560, 2006]. В этом способе определяется уровень микроциркуляторного кровотока до операции и в раннем послеоперационном периоде. Производится сравнение полученных показателей уровня фонового микроциркуляторного кровотока, на основании которых выполняется прогноз тромбоэмболических осложнений в раннем послеоперационном

периоде. Данный способ основан на многократном исследовании состояния кровенаполнения сосудистого русла, является продолжительным по времени, что увеличивает продолжительность пребывания больного на дооперационном этапе, что впоследствии приводит к увеличению количества койко-дней. Недостатком данного метода является использование сложной дорогостоящей аппаратуры и специально обученного персонала, что усложняет процедуру диагностики. Метод недостаточно точный, так как при этом не учитывается состояние свертывающей системы крови как основного показателя тромбообразования. Данный метод позволяет прогнозировать тромбоэмболические осложнения лишь на послеоперационном этапе.

В настоящее время для исследования системы гемостаза используются показатели стандартной коагулограммы (АЧТВ, протромбиновое время по Квику, фибриноген, тромбиновое время), которые не могут точно отражать всю его картину, поэтому значительное количество исследований посвящено поиску маркеров и прогностических критериев развития геморрагических и тромбоэмболических осложнений [94]. Например, такой показатель, как время свертывания крови, не отражает состояние системы гемостаза при коагуляционных сдвигах. Даже при резком удлинении времени свертывания крови у пациентов может наблюдаться возникновение множественных тромбозов и эмболии. Большинство других исследований системы гемостаза основаны на ответе сыворотки крови на различные воздействия. Это так называемые «динамические тесты» (АЧТВ, тромбиновое время, время рекальцификации), которые отражают лишь время прохождения определенных стадий гемокоагуляционных реакций и не могут отражать всю систему в целом.

Известен способ прогнозирования тромбоэмболических осложнений, основанный на определении показателя Международного нормализованного отношения (МНО), который является дополнительным способом представления результатов протромбинового теста, рекомендованным комитетом экспертов ВОЗ, Международным комитетом по изучению

тромбозов и гемостаза и Международным комитетом по стандартизации в гематологии [16]. Данный способ основан на исследовании состояния свертывающей системы крови. Он является не точным, так как не учитывает состояние микроциркуляторного русла поврежденной конечности, важного для оценки системных и регионарных нарушений гемодинамики.

Известен «Способ раннего прогнозирования развития тромбоэмболических осложнений после операций на органах брюшной полости [Патент 2367350 РФ, 2009], основанный на определении Международного нормализованного отношения (МНО) и исследовании кровотока. Проводят исследование методом лазерной доплеровской флоуметрии на передней поверхности в средней трети голени, с помощью которого определяют максимальную амплитуду колебаний миогенного, нейрогенного и дыхательного компонентов. При значении T<0,40 прогнозируют развитие тромбоэмболических осложнений. Данный способ не достаточно точен, так как не учитывается состояние системы фибринолиза.

Известен способ определения уровня D-димера, который является показателем кругооборота фибрина в крови. У здоровых людей его концентрация не превышает 500 нг/мл. Избыток D-димера свидетельствует об активации фибринолиза, которой предшествует усиление коагуляционного каскада с избыточным образованием нерастворимого фибрина [66]. Определение уровня D-димера нашло широкое применение в клинической практике с целью диагностики тромбозов глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболий легочной артерии. Известно,что к патологическим факторам, повышающим концентрацию D-димера в крови, относятся травматические повреждения, преэклампсия, злокачественные новообразования, инфекционные процессы, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, артериальные и венозные тромбоэмболии, фибрилляция предсердий, острый коронарный синдром, острые желудочно-кишечные кровотечения [11, 66]. Повышение уровня D-димера не может само по себе служить убедительным доказательством наличия у больного

тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) или тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК), так как очень многие заболевания или клинические ситуации могут приводить к положительным результатам анализа на D-димер. Благодаря последним достижениям молекулярно-биологических технологий сегодня появились высокоэффективные технологии, делающие персонализированную медицину реальностью. Так, в клиническую диагностику в последнее время внедряется технология пиросеквенирования - метод определения нуклеотидной последовательности в режиме реального времени, основанный на детекции высвобождающегося пирофосфата при элонгации цепи ДНК в результате синтеза второй цепи ДНК на матрице одноцепочечной ДНК. Высвобождающийся пирофосфат проходит серию ферментативных превращений, в результате чего регистрируется хемилюминесцентный сигнал, совокупность сигналов соответствует нуклеотидной последовательности анализируемого генетического локуса [158].

Известен способ прогнозирования тромбоэмболических осложнений у больных с повреждениями или заболеваниями опорно-двигательного аппарата, которым предстоит операционное вмешательство [3, 4]. Он включает исследование венозной крови, в которой определяют фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС) и при значении ФРЭС выше 183,6 пг/мл прогнозируют высокий риск тромбоэмболических осложнений.

Однако в этих работах не учитываются нарушения микроциркуляции как пускового механизма развития тромбоэмболических нарушений. Недостаточно информации об явлениях, участвующих в патогенезе развития тромбоэмболических осложнений, отсутствуют объективные критерии, позволяющие надежно прогнозировать развитие тромбоэмболических и геморрагических осложнений. Перечисленные методы диагностики тромбоза глубоких вен, как было отмечено выше, не всегда доступны для клинической практики, требуют сложного оборудования, определенного времени и присутствия квалифицированного персонала.

Особенности медикаментозной терапии травматической болезни позвоночника и спинного мозга

Медикаментозная терапия начинает применяться сразу после травмы и хирургического вмешательства. В основном это обезболивающие препараты, вещества снимающие воспаление и стимулирующие восстановление нервной деятельности [7, 28, 89, 139].

Важной частью фармакологического лечения пострадавших с травмой позвоночника и спинного мозга является нейропротекция. Она включает в себя: использование фармакологических средств с целью затормаживания вторичных патологических процессов, развивающихся после первичной травмы спинного мозга.

Выделяют несколько направлений фармакологического применения препаратов: 1) защита от свободных радикалов; 2) антагонизм к возбуждающим аминокислотам; 3) использование трофических факторов [9, 28, 49].

По первому направлению используют антиоксиданты и препараты антиоксидантного действия. В настоящее время находит применение метилпреднизолон, нейропротективный эффект которого связывают в первую очередь именно с ингибированием перекисного окисления липидов, восстановлением баланса электролитов (включая уменьшение внутриклеточного Ca^{2+}), нормализацией энергообразования [25, 65, 81, 101].

Вторым направлением является применение фармакологических препаратов, молекулы которых способны конкурировать с глутаматом во взаимодействии с NMDA-рецепторами и таким образом оказывать нейропротективное действие [28, 72].

Третьим направлением является использование трофических факторов (факторы роста фибробластов 1 и 2), уменьшающих токсичность эксайторных аминокислот по отношению к мотонейронам спинного мозга [14, 66].

Известно, что недостаточное по эффективности действие иммунитета

приводит к развитию у хирургических пациентов осложнений, которые обычно подразделяют на инфекционные, гнойные и репаративные (утрата функции в полном или частичном объеме) [34, 85]. В начальном периоде травматической болезни позвоночника и спинного мозга развитие осложнений может быть обусловлено не столько иммунной недостаточностью, сколько чрезмерным количеством нежизнеспособных тканей, нарушением целостности покровных тканей, образованием сообщений между органами и внешней средой [32, 44]. Любые проявления слабости иммунитета или иммунодефицита отражаются на сроках и качестве заживления повреждений, что приводит к формированию грубых и зачастую деформирующих рубцов, затрудняющих функционирование вовлеченных в них органов. Современная тактика лечения хирургических больных, помимо выполнения квалифицированного оперативного пособия и рациональной антимикробной терапии, должна обязательно дополняться иммуномодулирующей терапией [23, 24, 38].

В случаях нарушения репарации, медленного заживления ран и вялого обратного течения инфекционных осложнений сочетают иммуномодуляторы общего действия с местным их применением непосредственно в области заживления ран [14, 73, 100].

На современном этапе развития науки стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений заключается в комплексном воздействии на основные звенья системы регуляции агрегатного состояния крови, при этом преследуется задача ускорения венозного кровотока и коррекция нарушений в системе гемостаза [5, 11].

К медикаментозным методам относится использование лекарственных средств, воздействующих на все звенья системы РАСК (антикоагулянты, антиагреганты). В свое время одним из наиболее распространенных антикоагулянтов являлся нефракционированный гепарин (НФГ). Известным осложнением терапии НФГ является тромбоцитопения. Это позволило ввести термин «гепарин-индуцированная» тромбоцитопения, которая, как правило,

развивалась на 6-12 сутки применения препарата и в 30% случаев сопровождается рецидивами тромбозов [5, 50].

На смену нефракционированному гепарину пришли низкомолекулярные гепарины (НМГ), которые оказывают слабое антикоагулянтное действие в связи их способностью преимущественно ингибировать активированный фактор X, а не тромбин [94]. Именно более высокой анти-Ха-активностью объясняют и меньшую способность НМГ вызывать геморрагические осложнения. Значимыми преимуществами НМГ является длительный период циркуляции препарата в крови без развития тромбоцитопении. Именно эти обстоятельства позволяют назначать НМГ один раз в сутки без контроля АЧТВ. Однако следует помнить, что НМГ способны аккумулироваться при почечной недостаточности. Учитывая это, для снижения риска развития кровотечения рекомендуется снижение дозы препарата [50, 104].

К группе пероральных непрямых антикоагулянтов (НАК) относятся Пелентан, Синкумар, Варфарин. Антитромботический эффект этих препаратов обусловлен нарушением цикла превращения витамина К. В результате образуются функционально неактивные формы II, VII, IX и X факторов свертывания, развивается состояние гипокоагуляции, что и обеспечивает антикоагулянтный эффект, который проявляется только через 3–4 дня от их назначения. Следует отметить непредсказуемый антикоагулянтный эффект этих препаратов, поэтому с целью профилактики геморрагических осложнений требуется обязательный мониторинг протромбинового теста, который выражается в международном нормализованном отношении (МНО) [5, 94].

В настоящее время в клиническую практику внедрены новые пероральные антикоагулянты. Так, специально для профилактики венозных тромбозов после ортопедических операций в начале нынешнего века был разработан и далее внедрен в практическую деятельность прямой ингибитор IIа-фактора (Дабигатран) [14, 50]. Прямым высокоселективным ингибитором

Ха-фактора коагуляционного каскада является Ривароксабан. Сейчас уже доказана более высокая эффективность назначения Ривароксабана после операций эндопротезирования по сравнению с Эноксапарином. Сравним по своей эффективности с Эноксапарином ингибитор Ха-фактора Апиксабан, но без повышения риска кровотечения при его назначении [11, 50].

В раннем периоде уже начинают проводить занятия дыхательной гимнастикой. Тогда же добавляют комплексы специальной ЛФК, легкий массаж, пассивные и пассивно-активные упражнения для сохранения мышечных рефлексов [34, 81, 142]. Активные реабилитационные действия, локомоторные тренировки в положении лежа и в специальных подвесных системах, вертикализация в подвесных системах и воде назначается лечащим врачом в раннем периоде со 2-4 недели лечения.

При дефиците витамина D назначают соответствующую коррекцию [25, 39, 140, 146].

Активация мышц приводит к растормаживанию деятельности «дремавших» мотонейронов, способствует регенерации новых нервных волокон в зоне травмы и прилегающих участках, а гипокинезия, наоборот, приводит к мышечной дистрофии и выпадению неврологических рефлексов [9, 29, 81, 166].

После завершения стационарного лечения больным назначаются реабилитационные курсы. Количество процедур зависит от степени поражения и уровня повреждения мозга, общего настроения пациента, его физических возможностей, желания бороться с недугом и самодисциплины в выполнении индивидуальных тренировочных занятий [7, 72, 81, 115]. Эффективна мануальная терапия, иглоукалывание, акупунктура, массаж биологически активных точек на стопах ног и ладонях, ушных раковинах, использование аппликаторов и других физиопроцедур. Эти методы улучшают кровообращение и лимфоток, помогают поднять общий тонус организма, улучшают настроение и добавляют жизненных сил пациентам [14, 34, 96].

Таким образом, проведенный анализ литературы по изучению вопросов патогенеза, диагностики, прогнозирования, лечения и профилактики сосудистых осложнений в динамике травматической болезни позвоночника и спинного мозга, дали возможность сделать такие выводы:

1. Травматическая болезнь позвоночника и спинного мозга является тяжелой и широко распространенной патологией в мире и в том числе в Донецком регионе.

2. Не смотря на изученность многих вопросов патогенеза и разработанность методов лечения пострадавших, неутешительным является высокая тяжесть сосудистых осложнений, возникающих в динамике травматической болезни позвоночника и спинного мозга.

3. Для эффективной профилактики этих осложнений нуждаются в уточнении ряд вопросов, касающихся их этиологии и патогенеза.

4. Особенности обменных нарушений, костный метаболизм, перекисно-антиоксидантный баланс, гемостаз и иммунные расстройства при сосудистых осложнениях травматической болезни позвоночника и спинного мозга изучены недостаточно.

5. Разработка методов прогнозирования сосудистых осложнений у пострадавших со спинно-мозговой травмой актуальна, нуждается в дальнейшем развитии и будет способствовать оптимизации терапии и профилактике этих осложнений.

ГЛАВА 2
Материал и методы исследования

2.1. Характеристика групп пострадавших

Материал и методы исследования. В работе изучены микробиологические, биохимические и иммунологические показатели в сыворотке крови у 232 пациентов в возрасте от 20 до 55 лет с травмой позвоночника и спинного мозга, поступивших на лечение в Донецкую областную травматологическую больницу и Республиканский травматологический центр МЗ ДНР в 2006-2021 гг. Мужчин было 194 человека (83,6%), женщин 38 (16,4%). Эти пациенты составили основную группу. Они были отобраны в результате проведенного анализа историй болезни и составляли только часть от общего числа поступивших на лечение людей. При отборе историй болезни ставилась задача создания полноценных по числу пациентов четырех подгрупп.

В первую подгруппу вошли пострадавшие с травмой шейного отдела (n=57), во вторую - грудного (n=55), в третью - поясничного (n=55) отделов и в четвертую – с многоуровневой травмой (n=65) позвоночника. Пострадавших с сочетанной травмой и неблагоприятным исходом болезни в исследование не включали.

Причинами травматической болезни позвоночника и спинного мозга были: автодорожная травма – 41,8% (n=97), боевая травма – 5,1% (n=12), кататравма – 19,1% (n=45), ныряние на мелководье – 12,1% (n=28), прочие – 21,5% (n=50). Большая часть пострадавших (80,2%) была доставлена в клинику бригадами скорой помощи в первые двое суток, а 46 человек (19,8%) – в срок 3 суток после травмы.

В процессе лечения травма позвоночника оказалась неосложненной у 25,4% (n=59) и осложненной у 74,6% (n=173) человек. У этих 74,6% пациентов

развились инфекционно-воспалительные осложнения. Все осложнения возникли в периоде 10-20 суток после травмы. Из числа пациентов с инфекционными осложнениями у 67 человек (20,3%) развились сосудистые осложнения в периоде 20-25 суток. В частности, у 38 человек с тетраплегией и пролежнями на основании данных УЗИ диагностирован субклинический тромбоз глубоких вен голени, у одного – тромбоэмболия ветвей легочной артерии. У 29 человек было установлено желудочно-кишечное кровотечение.

Распределение пациентов с сосудистыми осложнениями в динамике травматической болезни в зависимости от локализации повреждения представлены на рисунке 1.

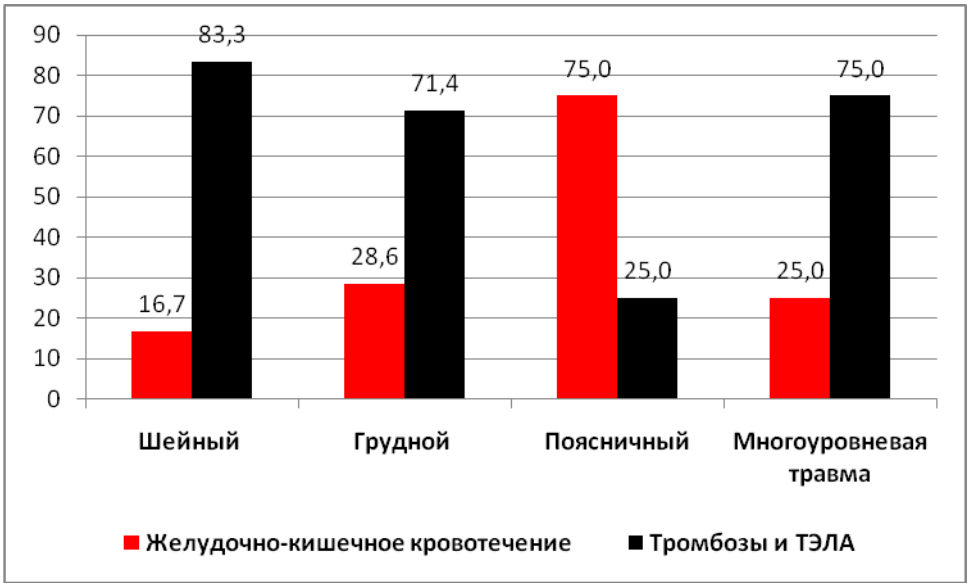

Рисунок 1 – Распределение больных с сосудистыми осложнениями в раннем и промежуточном периодах травматической болезни позвоночника и спинного мозга в зависимости от локализации повреждения, (%)

По факту наличия инфекционных и сосудистых осложнений были выделены три группы пациентов: первая с неосложненным течением (n=59), вторая – с осложненным течением (инфекционные и сосудистые осложнения (n=173), третья – с сосудистыми осложнениями (n=67). Третья группа пациентов была разделена на две подгруппы. Первая подгруппа представлена тромбоэмболическими (n=38), а вторая геморрагическими (n=29)

осложнениями. Для большей наглядности распределение пострадавших по течению травматической болезни представлены на рисунке 2.

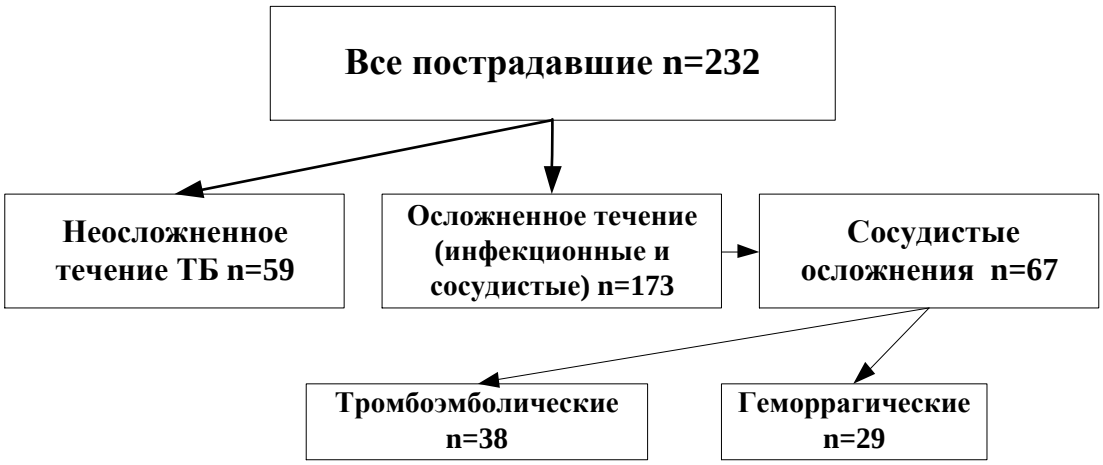

Рисунок 2 – Распределение пострадавших по характеру течения травматической болезни позвоночника и спинного мозга

Все пострадавшие были прооперированы под общей анестезией в срок до 3-х суток с момента поступления в клинику. При выполнении оперативных вмешательств на позвоночнике чаще всего применяли методику транспедикулярной фиксации погружными фиксаторами [7, 12, 38]. Эта методика оказалась наиболее эффективной и социально-адаптированной среди разных методов оперативного лечения пострадавших с переломами грудных и поясничных позвонков. При выполнении оперативных пособий при повреждении шейного отдела использовали систему SLIC (Subaxial Injury Classification) и CSISS (cervical spine injury severity score) [81].

В пред- и послеоперационном периоде пациенты получали стандартную терапию, принятую в клинике.

Все лабораторные показатели определяли на 2-й, 10-й дни травматической болезни, а в периоде между 15-м и 30 днями – 1 раз в 3 дня.

Необходимость более частого определения лабораторных параметров в эти дни была вызвана попыткой установить прогностическую их роль в

характере осложнений. Забор крови осуществляли из кубитальной вены в утренние часы в отмеченные дни.

Контролем служили данные исследований крови практически здоровых людей – доноров крови (n=20). По показателям пола и возраста группы пациентов и контроля не различались. Забор крови осуществляли из кубитальной вены в утренние часы в отмеченные дни.

2.2. Методы исследования

Клинико-неврологическое обследование

Осмотр пострадавших проводили в положении лежа. Осмотр проводили всего больного, а не только «профильных органов», что позволяло свести к минимуму диагностические ошибки. У всех пациентов проводился тщательный сбор анамнеза (особенно механизма травмы) касательно переломов позвоночника и повреждения спинного мозга. Выявление отеков мягких тканей, как и западения паравертебральных тканей может свидетельствовать о разрыве мышц на уровне поврежденного сегмента позвоночника. Выстояние остистых отростков сочетающееся с расширением межостистых промежутков, болезненность при пальпации на этом уровне являлись признаками локального повреждения двигательного позвоночного сегмента (ПДС). Анализировали объективные и субъективные жалобы пациентов: локализацию боли, были ли эпизоды утраты сознания, наличие тошноты, рвоты, время возникновения неврологических симптомов, динамику появления чувствительных и двигательных нарушений. Уточняли наличие хронических заболеваний, перенесенных ранее травм, оперативных вмешательств. Так же устанавливали факт алкогольного и/или наркотического опьянения. При исследовании неврологического статуса оценивали: уровень сознания, наличие менингеальных симптомов (при отсутствии подозрений на травму шейного отдела позвоночника), функции

черепно-мозговых нервов. Проводили диагностику нарушений функции тазовых органов, наличие приапизма у мужчин. Проводили оценку рефлексов с верхних и нижних конечностей, тесты на выявление патологических рефлексов. Всем больным, независимо от отделения, в которое он поступал, с верифицированной ПСМТ, для оценки неврологического статуса использовали шкалу ASIA [9, 46]. Всех больных, поступавших в реанимационное отделение, помимо нейрохирурга всегда осматривал хирург, травматолог, при необходимости психиатр, а также другие специалисты.

Все пациенты с подозрением на остеопоротический перелом тела позвонка из исследования исключались. Пострадавшие были обследованы по определенной схеме с оценкой неврологического статуса и лабораторного исследования.

Инструментальные методы исследования

Инструментальное обследование включало спондилографию, компьютерную томографию (КТ) области перелома, КТ или рентгеновскую денситометрию. На аппарате Axiom Icons R200 “Siemens” проводили рентгенологическое исследование в прямой и боковой проекциях грудного и поясничного отделов позвоночника Th4-L5. Переломы тел позвонков диагностировались на основании визуальной оценки рентгенограмм при снижении высоты тел позвонков (передней, средней и задней проекциях) на 20% и более [12, 35, 36, 81]. Спондилография была обязательным скрининговым методом диагностики. При необходимости обследование расширяли [77].

При оценке рентгеновских снимков обращали внимание в первую очередь на деформацию оси позвоночника, смещение позвонков. У пострадавших оценивали высоту межпозвонковых промежутков, целостность поперечных, суставных и остистых отростков, расстояние между корнями

дужек, расстояние между остистыми отростками. При оценке рентгенограмм измеряли степень снижения высоты тела позвонка и величину угловой деформации позвоночного столба в градусах, а также сагиттальный размер позвоночного канала и степень смещения позвонков. МСКТ выполняли больным с выявленными повреждения позвоночника, при ранее выполненной рентгенографии, а также тем, у которых при нормальной спондилограмме оставалось подозрение на травму позвоночника, или плохом качестве рентгенограмм. МСКТ выполняли всем пострадавшим с подозрением на повреждение шейного отдела позвоночника. В случаях, когда клиническая картина не укладывалась в имеющуюся рентгенологическую и КТ-картину, проводили МРТ [38, 46, 68, 109, 151, 153, 167].

При выполнении МРТ - исследование выполняли по протоколу в следующих импульсных последовательностях: Т1, Т2 ВИ, STIR, при необходимости выполнялось контрастное усиление. При МРТ оценивали состояние мягкотканных структур позвоночника: связок, межпозвонковых дисков, оболочек спинного мозга и спинного мозга.

Остеопороз диагностировали в соответствии с рекомендациями группы ВОЗ (1994) по Т-критерию и официальными положениями международного общества клинической денситометрии - The International Society For Clinical Densitometry (2007).

МПКТ определяли с помощью рентгеновского денситометра «Hologec Discavery A/SL/B/C» (USA), характер переломов позвонков уточняли с помощью МРТ на аппарате «Magneton Corcerto» (фирмы Simens, Германия) и компьютерной томографии на аппарате «Brilliance CT10 Slice» (фирмы Phillips).

Оценка качества жизни пациентов проводилась на основании валидизированного опросника EQ-5D, специально разработанного для оценки качества жизни пациентов с переломами позвоночника. Функциональные возможности пациентов исследовали с помощью

функциональных тестов, используемых для оценки мышечной слабости: тест «подъема со стула», «встать и идти на время», тест – тандем на равновесие [28].

Микробиологические методы

Посев крови на питательные среды, выделение из нее микроорганизмов и их идентификацию проводили согласно требованиям, предъявляемым к бактериологическим исследованиям, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений [60, 70]. Кровь на исследование брали стерильными одноразовыми шприцами. Посев крови производили на тиогликолевую среду (для выявления микробов) и среду Сабуро (для выявления грибов) над пламенем спиртовки. В 5 мл каждой среды вносили по 1,0 мл крови. Затем осуществляли термостатирование проб при температуре 37ºС. У пострадавших для бактериального посева также брали мазки из области хирургического вмешательства.

Высев на кровяной агар и на среду Сабуро выполняли на 3, 5 и 7 сутки после первичного посева. При наличии роста на этих средах колонии бактерий перевивали на скошенный мясо-пептонный агар в пробирках или аналогично приготовленную среду Сабуро. Через сутки проводили окрашивание мазков микроорганизмов по Граму и ставили биохимические тесты для идентификации возбудителей [40, 59, 60, 164].

Микробиологическими исследованиями выявлено, что до оперативного лечения кровь пострадавших была стерильной. В динамике неосложненного течения микроорганизмы в крови также не выявлялись. У 15 человек с осложненным течением (25,9% случаев) выделяли рост кокковой и кишечной флоры.

Основными возбудителями в области хирургического вмешательства были представители Staphylococcus spp. (S. aureus, S. epidermidis), доля которых составила 45,7% в общей структуре возбудителей. При этом среди

всех штаммов стафилококков выявлялись в 66% – резистентные к метициллину изоляты. Грамотрицательные возбудители выделены в 32% случаев. Среди них высевались в основном P. aeruginosa и E. Coli. Все штаммы этих микроорганизмов продуцировали фермент бета-лактамазу. Большая доля выявленной флоры имела полирезистентный характер и этот факт указывал на госпитальном характер развившихся инфекций, что согласуется с данными литературы [128, 134, 150, 160].

Другие лабораторные методы исследования

Для определения активности окислительного стресса у пострадавших в сыворотке крови определяли показатели ПОЛ: концентрацию диеновых конъюгатов (ДК), ненасыщенных жирных кислот и малонового диальдегида (МДА). Из показателей АОС измеряли концентрацию α-токоферола, активность каталазы (Кат), супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО). Уровень ДК детектировали, используя метод Стальной И.Д. [80], МДА – по Стальной И.Д. и Гаришвили Т.Г. [15]. Активность каталазы осуществляли по Королюку М.А. и соавт. [20], СОД и ГПО по методикам [41, 52]. Концентрацию α–токоферола детектировали по [52].

Для оценки состояния костного метаболизма определяли активность щелочной фосфатазы (ЩФ) определяли используя метод – [53], ОК, ПТГ, 25(OH)D_3 и β-CrossLaps – [43], кальция и фосфора – [21].

При изучении гемокоагуляционного гемостаза у пациентов определяли протромбиновый индекс в %, время рекальцификации плазмы в секундах, концентрацию фибриногена в г/л, толерантность плазмы к гепарину в мин., степень тромботеста и фибринолитическую активность крови (активность фибринолиза) в мин. [11, 16, 33, 50].

Подсчет основных субпопуляций лимфоцитов произведен на лазерном проточном цитофлюориметре «Beckman Coulter EPIX CSXL» с помощью

меченых антител «Immunotec» (Франция) с выявлением поверхностных маркеров лимфоцитов $CD3^+$, $CD4^+$(хелперы), $CD8^+$ (цитотоксические Т-лимфоциты), $CD19^+$ (В-лимфоциты), $CD56^+CD16^+$ (естественные киллеры), $CD3^+$-HLA-DR, (Т-активные лимфоциты), $CD25^+$ (В-активные лимфоциты). Количество иммунных клеток выражали в абсолютных числах - 10^9/л.

Для изучения неспецифической иммунологической защиты организма применяли методику оценки фагоцитарного звена иммунной системы. В работе определяли поглотительную способность фагоцитирующих нейтрофильных гранулоцитов крови: фагоцитарную активность (ФА) – долю активно фагоцитирующих нейтрофилов, выраженную в %; фагоцитарное число (ФЧ) – среднее число частиц, поглощенных одним фагоцитирующим нейтрофилом [84]. В качестве тест-системы для оценки способности фагоцитов генерировать кислородные радикалы, для борьбы с инфекционными агентами использовали краситель нитросиний тетразолий (НСТ-тест) [57]. Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG определяли методом иммунопреципитации в агаровом геле [84].

Концентрацию цитокинов в сыворотке крови пациентов и группы контроля определяли методом ИФА с использованием коммерческих наборов ЗАО «Вектор Бест» в диапазоне концентраций: для ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α – 5-250 пг/мл; ИЛ-6 – 5,6-300 пг/мл; ИЛ-10 – 0-500 пг/мл [62].

Статистическая обработка полученных данных

Значения непрерывных величин представлены в виде M±m, где M – выборочное среднее арифметическое и m – стандартная ошибка среднего.

В случаях нормального распределения, а также равенства выборочных дисперсий, для сравнения выборок использовали t-критерий Стьюдента. Равенство выборочных дисперсий оценивали по F-критерию Фишера. Для сравнения связанных выборок использовали парный t-критерий Стьюдента.

В случае распределений, не соответствующих нормальному закону, а также при неравенстве дисперсий, использовали непараметрические U-критерий Манна Уитни (для независимых выборок) и Т-критерий Вилкоксона (для связанных выборок). Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий $P<0,05$ [18, 63].

При разработке метода прогнозирования сосудистых осложнений на основе изученных показателей у пациентов с травмой позвоночника и спинного мозга проведена оценка значимости этих показателей. Оценка проводилась в двух группах пациентов с неосложненным и с осложненным течением травматической болезни. Оценка значимости показателей осуществлялась по методу Вальда [27] и заключалась в вычислении баллов диагностических коэффициентов (ДК).

Расчеты проводили на компьютере с использованием пакета программ для Microsoft Excel Professional for Windows 7 [18, 63, 74].

ГЛАВА 3
СОСТОЯНИЕ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА В ДИНАМИКЕ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЗВОНОЧНИКА И СПИННОГО МОЗГА У ПОСТРАДАВШИХ С СОСУДИСТЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

Важными патогенетическими механизмами травматической болезни позвоночника и спинного мозга являются изменения в костном метаболизме [6, 35, 42, 51]. Восстановление разрушенной костной ткани начинается сразу же с первых суток после механического повреждения, а степень восстановления костной ткани имеет значение как для полного выздоровления пациентов, так и для развития осложнений травматической болезни [26, 50, 53, 154]. Знание особенностей нарушения костного метаболизма в динамике осложненного течения травматической болезни позвоночника и спинного мозга у пациентов будет способствовать разработке методов прогнозирования сосудистых осложнений и оптимизации фармакотерапии в комплексном их лечении.

Цель исследования данного фрагмента работы: изучить особенности нарушения костного метаболизма в динамике травматической болезни и разработать метод прогнозирования сосудистых осложнений по данным этих показателей.

Выполненная работа состояла из трех этапов. На первом этапе исследовали состояние костного метаболизма при инфекционных осложнениях, на втором – при сосудистых осложнениях, на третьем разрабатывали метод прогнозирования сосудистых осложнений по данным биохимических показателей.

На рисунках 3.1 и 3.2 представлены результаты исследования показателей костного метаболизма в сыворотке крови в контроле и у пациентов с неосложненным (группа 1) и осложненным инфекцией (группа

2) течением травматической болезни в динамике.

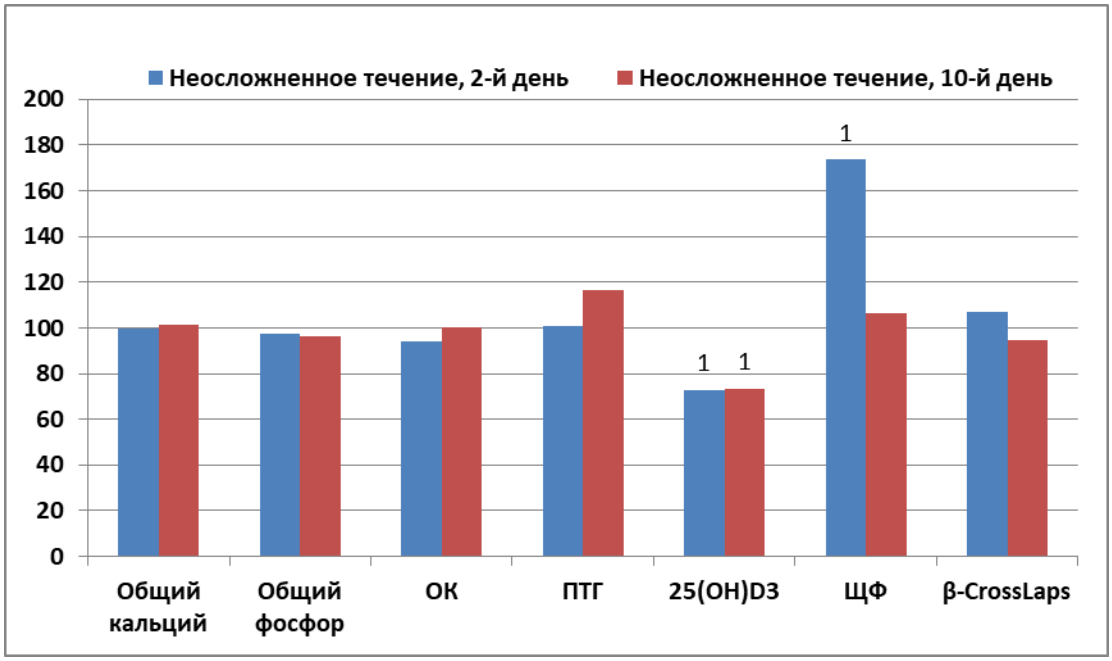

Рисунок 3.1 – Показатели метаболизма костной ткани в контроле и у пациентов с неосложненным инфекцией течением травматической болезни на 2-й и 10-й дни после травмы, %. Примечание: [1] – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с контролем, $p<0,05$

Как видно из рисунка 3.1, у пострадавших, обследованных на второй день после травмы, различия в биохимических показателях имелись в обеих группах и касались они концентрации $25(OH)D_3$, активности ЩФ и ПТГ. Уровень промежуточного метаболита $25(OH)D_3$ по сравнению с данными людей контрольной группы у пациентов с неосложненным и осложненным течением был снижен на 27,1% ($p<0,05$) и 37,0% ($p<0,05$) соответственно. Различий по этому показателю между группами пациентов не было. Снижение значений $25(OH)D_3$ свидетельствовало в пользу наличия у пострадавших гиповитаминоза D_3. Вероятно, такой гиповитаминоз предшествовал спинно-мозговой травме, а не вызывался травмой. О гиповитаминозе витамина D_3, который широко распространен в современном обществе, свидетельствует обширная литература [25, 101, 103, 104, 108, 117, 118, 121, 130]. Активность ЩФ у пациентов первой группы была на 42,4%

(p<0,05), а у пациентов второй группы – на 37,7% (p<0,05) выше, чем в контроле. Повышенный ее уровень указывал на усиление процесса остеогенеза в поврежденных сегментах позвоночника [21, 41, 52]. Между группами по этому показателю различий не было. Отсутствие различий говорило об одинаковой реакции организма на повреждения, вызванные травмой.

Концентрация ПТГ у пациентов второй группы по сравнению с контролем была повышена на 46,9% (p<0,05), а по сравнению с первой группой на 46,5% (p<0,05). Высокие значения ПТГ, тем не менее, не выходили за границу референтной нормы (2,65 нг/мл).

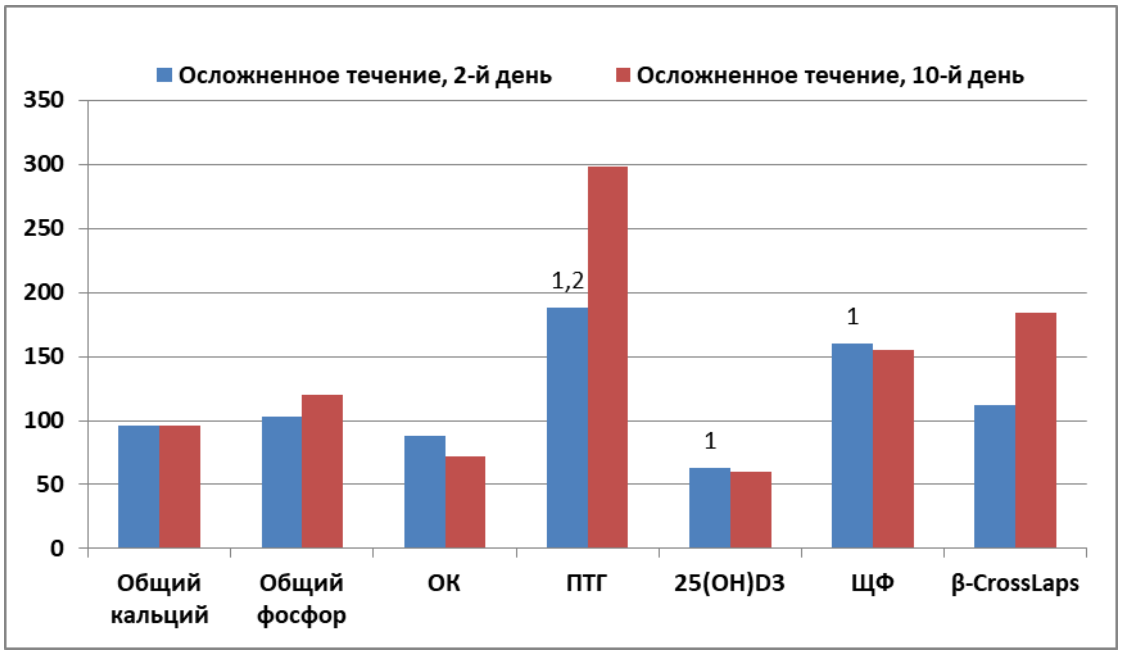

Рисунок 3.2 – Показатели метаболизма костной ткани в контроле и у пациентов с осложненным инфекцией течением травматической болезни на 2-й и 10-й дни после травмы, %. Примечание: [1] – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с контролем, p<0,05; [2] – обозначена достоверность различий показателей второй группы пациентов с первой, внутри одного временного интервала, p<0,05

Отсутствие различий по сравнению с контролем у пациентов первой

группы и наличие различий по сравнению с пациентами второй группы указывало на то, что ПТГ в развитии осложнений играет важную патогенную роль. В частности, ПТГ регулирует состояние костного метаболизма через кальций [17, 52, 67]. Известно, что при гипокальциемии уровень ПТГ возрастает в 5 и более раз [29, 55]. ПТГ воздействует на остеокласты, способствует высвобождению из костей кальция [41, 64]. В условиях переломов позвонков, избыток ПТГ препятствует регенеративному остеогенезу. И если на второй день после травмы и операции имелась лишь тенденция к гиперактивации паращитовидных желез и гипокальциемии, то на этапе развития осложнений в раннем периоде травматической болезни позвоночника и спинного мозга уже имелась выраженная гиперпаратиреоидемия (с повышением уровня этого гормона на 66,5% ($p<0,05$) по сравнению с нормой). Увеличение концентрации общего фосфора в этом периоде у пациентов второй группы свидетельствовало также о повышенном разрушении костной ткани [35, 51, 54].

На 10-й день у пациентов первой группы активность ЩФ снизилась, достигая нормы, а у пациентов второй группы оставалась повышенной: она была на 36,6% ($p<0,05$) больше показателей контроля. В этом периоде у пациентов второй группы также повышалась на 45,8% ($p<0,05$) концентрация β-CrossLaps, показателя деградации коллагена I типа, а величина остеокальцина, наоборот, уменьшалась на 28,4% ($p<0,05$). Изменение этих показателей свидетельствовало в пользу нарушения процесса остеогенеза. У пациентов первой группы значения всех изученных показателей восстанавливались на 20-й и 30-й день, а у пациентов, имевших инфекционные осложнения, они оставались повышенными и отражали состояние нарушенного остеогенеза и остеодеструкции (рисунок 3.3-3.4).

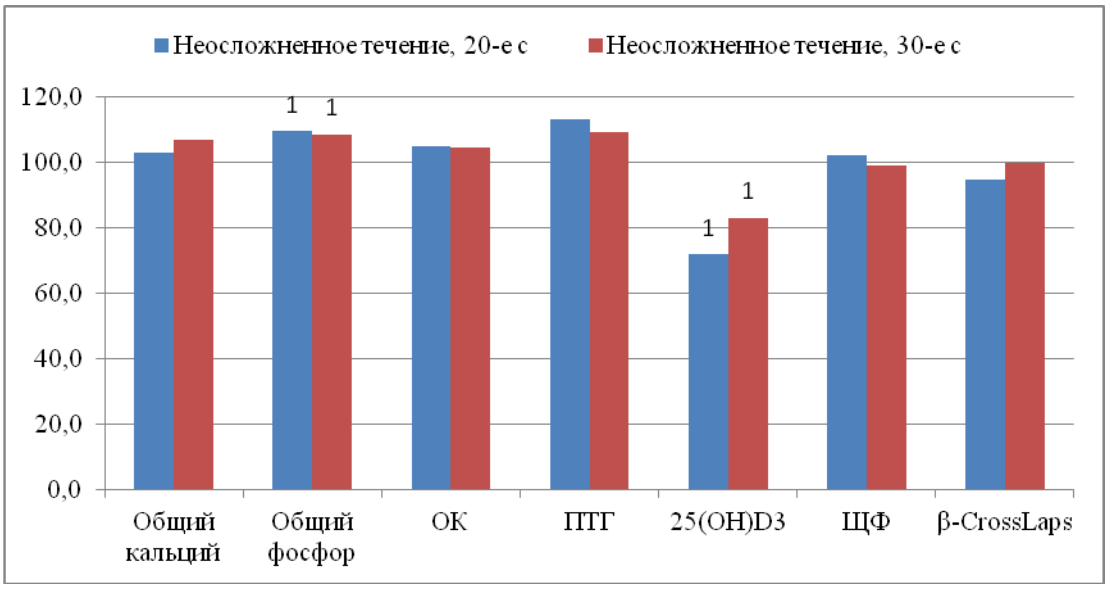

Рисунок 3.3 – Показатели метаболизма костной ткани в контроле и у пациентов с неосложненным течением травматической болезни на 20-й и 30-й дни после травмы, %. Примечание: [1] – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с контролем, $p<0,05$; [2] – обозначена достоверность различий показателей второй группы пациентов с первой, внутри одного временного интервала, $p<0,05$

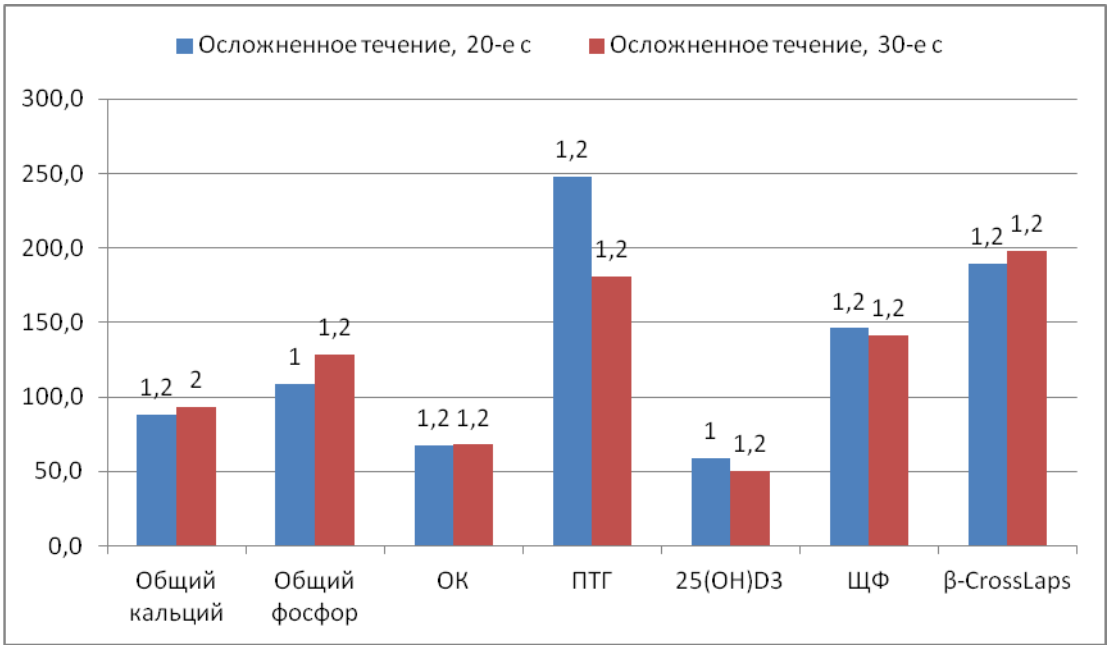

Рисунок 3.4 – Показатели метаболизма костной ткани в контроле и у пациентов с осложненным течением травматической болезни на 20-й и 30-й дни после травмы, M±m, %.

Примечание: [1] – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с контролем, $p<0,05$; [2] – обозначена достоверность различий

показателей второй группы пациентов с первой, внутри одного временного интервала, p<0,0.

В частности, у пациентов второй группы на 20-й день по сравнению с группой контроля имело место снижение на 11,5% (p<0,05) концентрации общего кальция, повышение на 10,2% (p<0,05) концентрации общего фосфора и на 59,6% (p<0,05) концентрации ПТГ. При этом уровень $25(OH)D_3$ был снижен на 41,2% (p<0,05), а активность ЩФ и концентрация β-CrossLaps были повышены на 31,6% (p<0,05) и 47,3% (p<0,05) соответственно. В этой группе пациентов изменения показателей на 30-й день практически не изменялись, оставаясь на уровне 20-го дня.

Полученные результаты вполне вписываются в схему регуляции процесса ремоделирования костной ткани при травме (рисунок 3.5).

Рисунок 3.5 – Регуляция процесса ремоделирования кости при травме

Примечание: ПТГ – паратиреоидный гормон. ОК – остеокальцин, СТГ – соматотропный гормон, T_4 – тироксин, ПГ – половые гормоны.

Исходя из полученных результатов мы можем сделать заключение, что показатели костного метаболизма у пациентов со спинно-мозговой травмой в динамике травматической болезни изменяются в двух группах не одинаково. С 10-го дня посттравматического периода по этим показателям происходит дифференцировка групп. У пострадавших первой группы костный метаболизм восстанавливается, а у пациентов второй группы восстановление за счет осложнений идет медленнее.

Выявленные нарушения в костном метаболизме должны учитываться при составлении лечебных программ и мер, направленных на предотвращение инфекционных осложнений в раннем периоде травматической болезни позвоночника и спинного мозга у пострадавших.

На втором этапе исследовали состояние костного метаболизма при сосудистых осложнениях травматической болезни позвоночника и спинного мозга. На рисунках 3.6 - 3.8 представлены результаты исследования показателей костного метаболизма в сыворотке крови в контроле и у пациентов с сосудистыми осложнениями (группа 3, n=67).

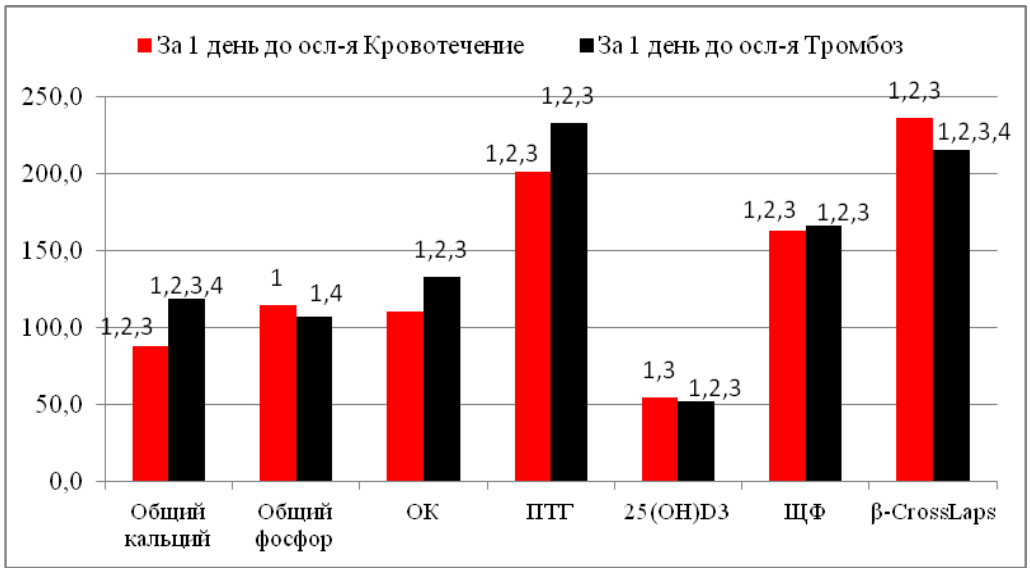

Рисунок 3.6 – Показатели костного метаболизма у пациентов с осложненным течением травматической болезни за 1 день до сосудистого осложнения

Примечание: [1] – обозначена достоверность различий показателей по

сравнению с контролем (p<0,05);

[2] – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с 20-ми сутками неосложненного течения (p<0,05);

[3] – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с 30-ми сутками неосложненного течения (p<0,05);

[4] – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с подгруппой, в которой имелись геморрагические осложнения за 1 день до осложнения (p<0,05);

[5] – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с подгруппой в которой имелись геморрагические осложнения в день осложнения (p<0,05);

[6] – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с подгруппой в которой имелись геморрагические осложнения в день осложнения (p<0,05);

[7] – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с подгруппой в которой имелись тромботические осложнения в день осложнения (p<0,05).

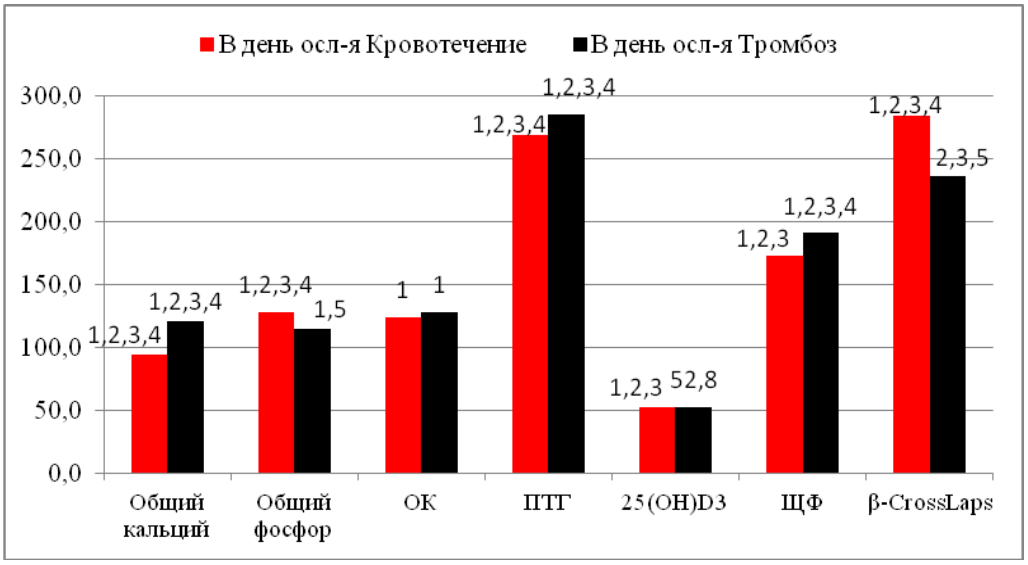

Рисунок 3.7 – Показатели костного метаболизма у пациентов с осложненным течением травматической болзни в день сосудистого осложнения

Примечание: см. рисунок 3.6.

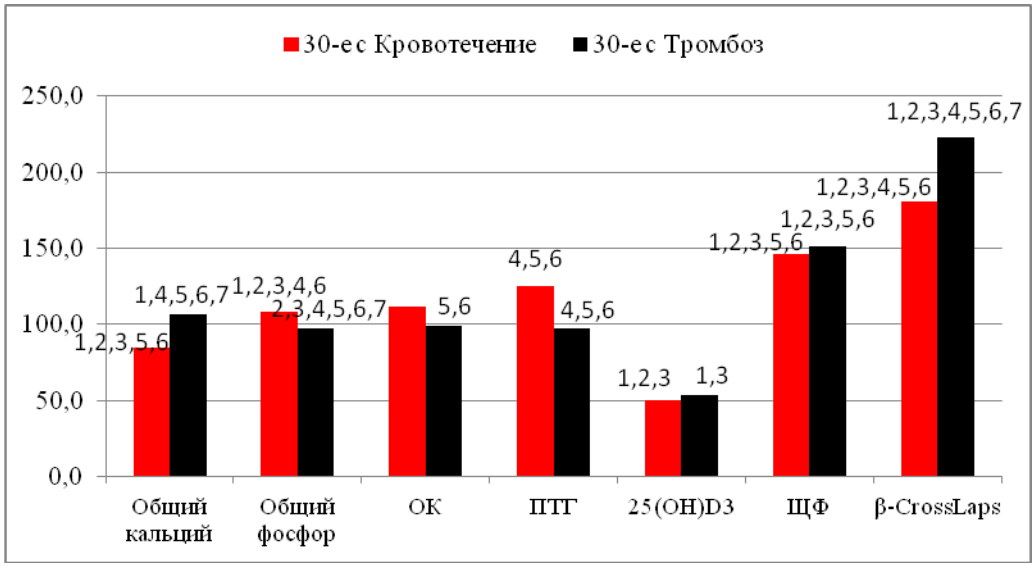

Рисунок 3.8 – Показатели костного метаболизма у пациентов с осложненным течением травматической болезни на 30-й день

Примечание: см. рисунок 3.6.

В подгруппах с сосудистыми осложнениями (рисунки 3.6- 3.8) за день до кровотечения - величина общего кальция была снижена на 14,5% ($p<0,05$), а тромбоза, наоборот повышена на 15,3% ($p<0,05$). В день осложнения – снижена на 6,0% ($p<0,05$) и повышена на 21,1%($p<0,05$) соответственно. К 30 – м суткам концентрация кальция оставалась сниженной на 15,4% ($p<0,05$), а в подгруппе с тромбозом повышенной на 7%($p<0,05$). Подгруппы с кровотечением и тромбозом, как это видно из полученных данных, между собой различались ($p<0,05$) и эти различия были патогенетически значимыми и указывали на особенности нарушений в звене свёртывающей системы. Изменения концентрации фосфора за день до осложнения в подгруппе пациентов с кровотечением были на 14,8% ($p<0,05$) выше значений контроля, а в группе с тромбозами – на 7,0% ($p<0,05$) выше. В день возникновения осложнений концентрация фосфора в подгруппе с кровотечением увеличивалась на 27,8% ($p<0,05$), а в подгруппе с тромбозом – на 14,8% ($p<0,05$). На 30-е сутки в подгруппе с кровотечением величина концентрации

общего фосфора оставалась повышенной на 7.8% ($p<0,05$), а в подгруппе с тромбозом она входила в зону нормы. Наиболее выраженные изменения концентрации фосфора имели обратную направленность с концентрацией кальция, что подтверждало факт наличия функционального антагонизма между этими двумя макроэлементами в организме [17, 67].

За день до тромбоза имело место повышение концентрации остеокальцина на 32,8% ($p<0,05$). В день осложнения концентрация остеокальцина превышал средние значения контроля в подгруппе с кровотечением на 12,4% ($p<0,05$), а в подгруппе с тромбозом – на 12,8% ($p<0,05$). К 30-м суткам этот показатель в обеих подгруппах сохранялся в пределах нормы. Повышение значений остеокальцина в подгруппах с осложненным течением травматической болезни свидетельствовало в пользу преобладания процессов резорбции кости над ее синтезом [21, 65].

Концентрация ПТГ за день до осложнения в подгруппе пациентов с кровотечением превышала значения контроля в 2,0 раза ($p<0,05$) и в 2.3 раза ($p<0,05$) в подгруппе с тромбозом. В день осложнения ПТГ превышал средние значения контроля в подгруппе с кровотечением в 2,7 раза ($p<0,05$), а в подгруппе с тромбозом – в 2,9 раза ($p<0,05$). К 30-м суткам этот показатель в обеих подгруппах сохранялся в пределах нормы. Повышение значений ПТГ в подгруппах с осложненным течением травматической болезни свидетельствовало также в пользу преобладания процессов резорбции кости над ее синтезом [29, 55, 64].

Концентрация $25(OH)D_3$ была снижена на 16,9 – 49,6% ($p<0,05$) на всех этапах исследования у пациентов как с неосложненным, так и осложненным течением, причем это снижение не зависело ни от динамики процесса восстановления, ни от вида осложнения. Низкие значения $25(OH)D_3$ указывали на гиповитаминоз витамина D_3 в организме пациентов в начале травмы и на 30-е сутки.

Показатели активности ЩФ и концентрации продуктов распада коллагена β-CrossLaps у пациентов с осложненным течением были

повышенными на всех этапах наблюдения. В частности, активность ЩФ была на 46,3 - 90,9% ($p<0,05$) выше среднего показателя нормы, а концентрация β-CrossLaps – в 0,8 – 2,8 раза ($p<0,05$) выше. Все показатели максимальными были в день возникновения осложнений. При таком повышении дифференцировались в подгруппах с осложненным течением только показатели β-CrossLaps ($p<0,05$). Повышение значений активности ЩФ и концентрации β-CrossLaps в сыворотке крови у пациентов с осложненным течением травматической болезни также указывало на преобладание процессов резорбции над остеосинтезом [52, 54].

Таким образом, изменение показателей костного метаболизма в группе с осложненным течением травматической болезни свидетельствовало о нарушениях в метаболизме и о преобладании в этом процессе костной резорбции, что подтверждается литературными данными [21, 65, 100]. Существенных однонаправленных различий между этими показателями в подгруппах, различающихся по виду сосудистых осложнений, не было. Отсутствие таких различий говорило о неспецифической природе нарушений костного метаболизма, протекающего параллельно сосудистым осложнениям травматической болезни.

Поскольку при осложненном течении травматической болезни позвоночника и спинного мозга выраженность проявлений костного метаболизма у пациентов отличалась от его изменений в группе без сосудистых осложнений нами выполнены дальнейшие исследования с целью разработки критериев и метода прогнозирования этих осложнений в раннем периоде травматической болезни.

На третьем этапе исследования разрабатывались критерии и метод прогнозирования сосудистых осложнений травматической болезни. При разработке биохимических критериев осложненного течения травматической болезни определены средние значения показателей, которые статистически были различимы в группах. Для ОК таким показателем стало число 35,2 нг/мл, для ПТГ – 53,4 нг/мл, для 25(OH) D_3 - 17,9 нг/мл, для ЩФ – 126,1

МЕ/л, а для β-CrossLaps – 1,60 нг/мл. Соответственно, для сосудистых осложнений, начиная с 20-х суток травматической болезни, были характерны значения показателей костного метаболизма: ОК > 35,2 нг/мл, ПТГ > 53,3 нг/мл, 25(OH) D_3 < 17,9 нг/мл, ЩФ > 126,1 МЕ, β-CrossLaps > 1,0 нг/мл.

На рисунке 3.9 представлены факторы и критерии оценки остеогенеза и остеодеструкции, влияющие на развитие сосудистых осложнений травматической болезни позвоночника и спинного мозга у пострадавших.

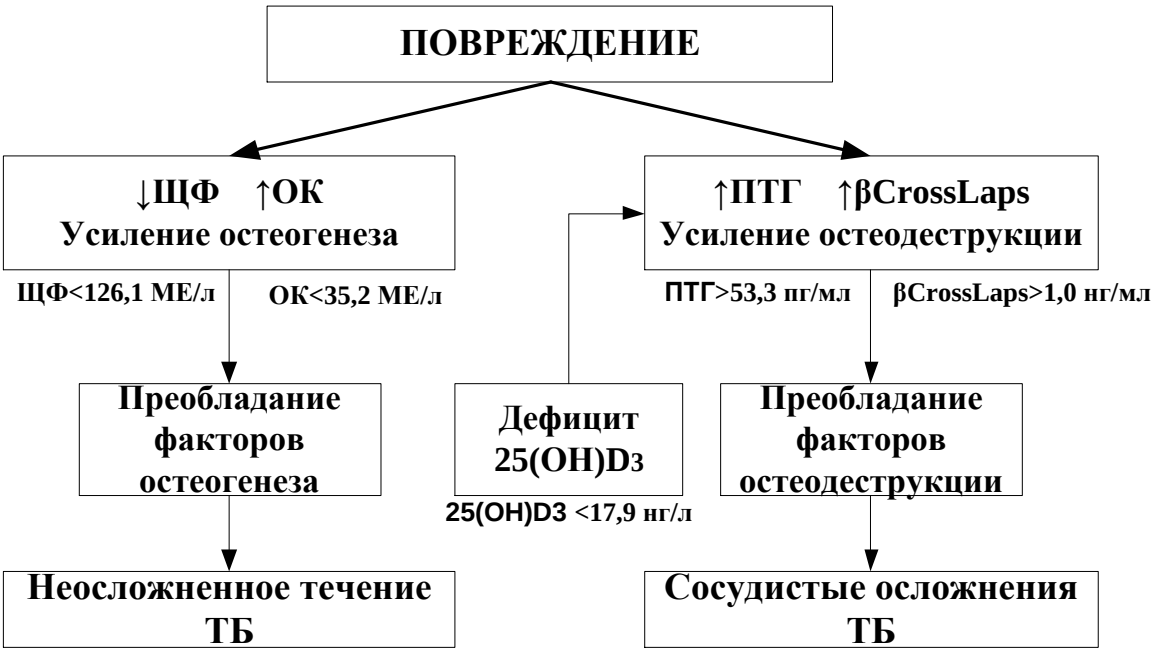

Рисунок 3.9 – Факторы остеогенеза и остеодеструкции, влияющие на развитие сосудистых осложнений травматической болезни позвоночника и спинного мозга у пострадавших

Для оценки значимости изученных биохимических показателей в прогнозе осложненного течения травматической болезни применен метод Байеса А. и статистика Вальда [27] с вычислением коэффициентов (ДК) отражающих логарифмическую меру информативности оценочных признаков по формуле:

$$ДК = 10*\log(P_2/P_1), \quad (1)$$

где: ДК – коэффициент информативности признака в у.е.; P_1 – вероятность развития неосложненного течения травматической болезни при указанном в таблице 3 значении признака в %; P_2 – вероятность развития

осложненного течения травматической болезни при противоположном значении указанного в таблице 3.1 признака в %.

Таблица 3.1 – Показатели костного метаболизма и их логарифмическая мера информативности в виде коэффициента ДК, характеризующего возможность развития сосудистых осложнений в раннем периоде травматической болезни

Критерии, ед.		Вероятность, %		ДК, у.е.
		Нет осложнений (P_1)	Есть осложнения (P_2)	
ОК	≥35,2	40	10	-6,0
	<35,2	12	38	5,0
ПТГ	≥53,3	39	11	-2,8
	<53,3	12	38	5,0
25(OH)D_3	<17,9	6	44	-8,7
	≥17,9	8	32	6,0
ЩФ	≥126,1	43	7	-7,9
	<126,1	9	41	6,6
β-CrossLaps	≥1,0	44	6	-8,7
	<1,0	5	45	9,7

Положительные значения «ДК» исключают развитие сосудистых осложнений, отрицательные – указывают на такое развитие. Для окончательного заключения о развитии осложнений у пациентов значения индивидуальных коэффициентов «ДК» нужно просуммировать. Если полученная их сумма будет больше или равна +20, то у тестируемых пострадавших следует с вероятностью 95% исключить появление сосудистых осложнений в раннем периоде травматической болезни. Если сумма будет меньше или равна –20, то с такой же вероятностью следует в раннем периоде травматической болезни предположить появление сосудистых осложнений. Если сумма коэффициентов будет лежать в интервале от +20 до –20, то точность прогноза снижается [27].

Пример. У пациента С., 55 лет, на 20-й день после тяжелой спинномозговой травмы в сыворотке крови определили ряд биохимических показателей костного метаболизма, среди которых значились показатели: ОК

= 39.4 нг/мл, ПТГ = 63,4 нг/мл, 25(OH) D_3 = 12,5 нг/мл, ЩФ = 158,4 МЕ\л, β-CrossLaps = 1,5 нг/мл. Суммарный показатель «ДК» рассчитанный с учетом значений таблицы 3.3, оказался равным: - 6,0 - 2,8 -8,7 -7.9-8.7 = - 34,1. Это означает, что с вероятностью 95% у пациента С. в раннем периоде травматической болезни следует ожидать появление сосудистых осложнений.

Точность разработанного биохимического метода прогнозирования сосудистых осложнений, определенная на независимой выборке 20 историй болезни составила 85,0% (17 пациентов; из них в 8 случаях с вероятностью 95% подтвердился положительный, а в 9 отрицательный прогноз появления сосудистых осложнений).

Таким образом, при тяжелой спинномозговой травме развиваются нарушения в костном метаболизме. По показателям костного метаболизма уже с 20-ого дня травматической болезни начинают дифференцироваться группы с сосудистыми осложнениями (геморрагическими и тромбоэмболическими) и неосложненным ее течением. Существенных различий между показателями костного метаболизма в подгруппах, различающихся по виду сосудистых осложнений, мы не обнаружили. Показатели ОК, ПТГ, 25(OH)D_3, ЩФ, β-CrossLaps, по которым непосредственно идет дифференцировка пациентов на указанные группы, следует считать важными дополнительными критериями тяжести и прогноза осложненного течения травматической болезни в раннем периоде.

Выводы:

1. В анализируемой выборке историй болезни пациентов с тяжелой спинно-мозговой травмой в 74,6% случаев имели место инфекционно-воспалительные, а с 20-х суток после инфекционно-воспалительных – у 20,3% пациентов сосудистые осложнения.

2. Основными инфекционно-воспалительными осложнениями в раннем периоде травматической болезни являлись бронхо-легочные, урологические, сепсис, нагноение операционных ран, пролежни и дисбактериоз. Основными

сосудистыми осложнениями являлись кровотечения из органов желудочно-кишечного тракта и тромбоэмболические (в основном тромбоз вен ног).

3. У всех пострадавших в первые дни после травмы и операции имеют место нарушения костного метаболизма. Эти нарушения у пациентов первой группы, у которых течение травматической болезни протекало без осложнений, к 10-му дню заканчивались и происходило восстановление метаболизма. У пациентов с осложненным инфекцией течением восстановление метаболизма происходило позже. В периоде 10-20 суток показатели костного метаболизма отражали наибольшую степень его нарушения.

4. У пациентов с неосложненным течением травматической болезни показатели костного метаболизма, за исключением $25(OH)D_3$, приходят к норме к 30-му дню, а у пациентов с осложненным течением – позже. Существенных различий между показателями костного метаболизма в подгруппах, различающихся по виду сосудистых осложнений, нет, что указывает на неспецифический характер нарушений.

5. Для сосудистых осложнений, начиная с 20-х суток травматической болезни, характерны значения показателей костного метаболизма: ОК > 35,2 нг/мл, ПТГ > 53,3 нг/мл, $25(OH)D_3$ < 17,9 нг/мл, ЩФ > 126,1 МЕ, β-CrossLaps > 1,0 нг/мл.

6. На основании учета показателей костного метаболизма можно с 20-х суток травматической болезни с точностью 85% прогнозировать развитие сосудистых осложнений.

ГЛАВА 4
СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСА В ДИНАМИКЕ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЗВОНОЧНИКА И СПИННОГО МОЗГА ПРИ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ

Важными патогенетическими механизмами травматической болезни позвоночника и спинного мозга являются изменения в перекисно-антиоксидантном балансе, именуемые термином «окислительный стресс» [22, 119]. Свободные радикалы, образуемые при окислительном стрессе, усиливают гипоксию, интоксикацию, нарушают энергогенез [22, 61]. Они также влияют на микроциркуляцию и агрегационное состояние крови, угнетают иммунную систему и функцию внутренних органов [37, 49]. Знание особенностей нарушения перекисно-антиоксидантного баланса в динамике осложненного течения травматической болезни позвоночника и спинного мозга у пациентов будет способствовать разработке методов прогнозирования сосудистых осложнений и оптимизации фармакотерапии в комплексном их лечении.

Цель исследования: изучить особенности нарушения перекисно-антиоксидантного баланса в динамике травматической болезни и разработать метод прогнозирования сосудистых осложнений по данным этих показателей.

Выполненная работа состояла из трех этапов. На первом этапе исследовали состояние перекисно-антиоксидантного баланса при инфекционных осложнениях, на втором – при сосудистых осложнениях, на третьем разрабатывали метод прогнозирования сосудистых осложнений по данным биохимических показателей.

На рисунках 4.1 и 4.2 представлены результаты исследования показателей оксидативного стресса в сыворотке крови в контроле и в динамике травматической болезни у пациентов с неосложненным (группа 1, n=19) и осложненным (группа 2, n=58) течением.

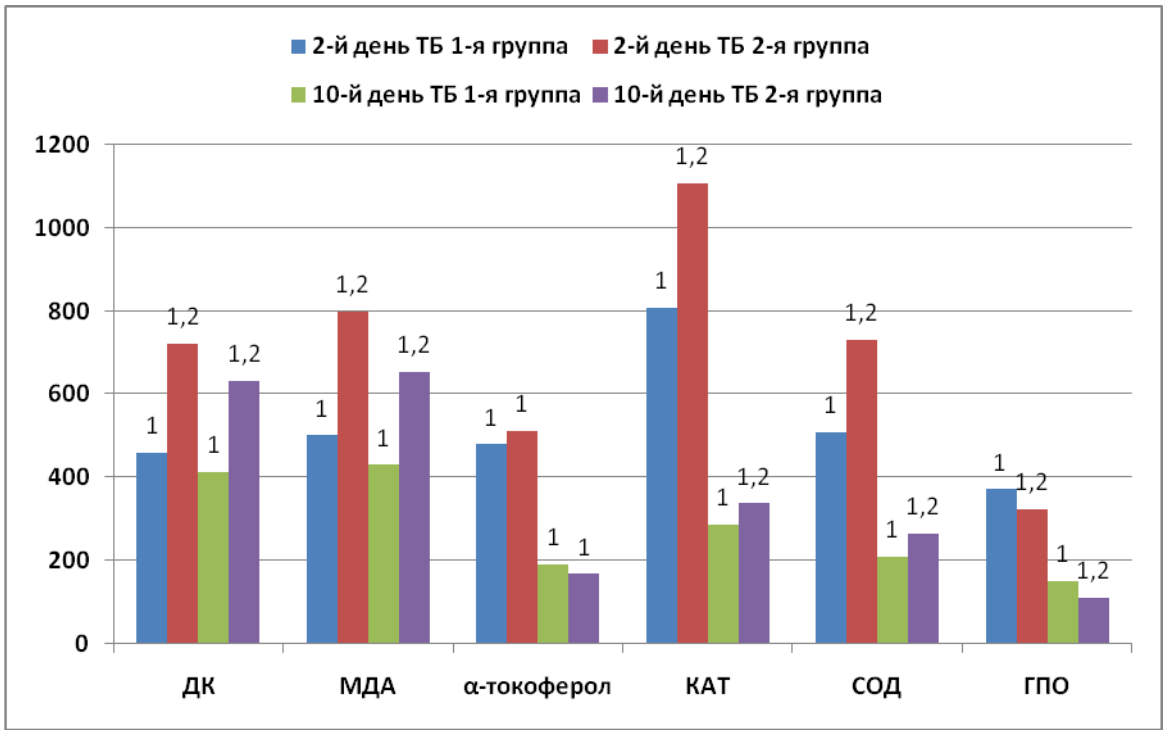

Рисунок 4.1 – Показатели ПОЛ и активности АОС в контроле, а также на 2-й и 10-й дни травматической болезни у пациентов обследованных групп

Примечание: [1] – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с контролем, p<0,05;

[2] – обозначена достоверность различий показателей второй группы пациентов с первой, внутри одного временного интервала, p<0,05;

группа 1 – неосложненное течение; группа 2 – осложненное.

Как видно из рисунка 4.1, на 2-й день после травмы позвоночника показатели ПОЛ имели максимальные значения. Так, концентрация ДК повышалась в 4,6 раза (p<0,01), а МДА в 5,0 раз (p<0,01) в первой группе и соответственно в 7,2 раза (p<0,01) и 8,0 (p<0,001) во второй группе. При этом у пациентов с неосложненным течением травматической болезни также возрастали показатели АОС. В частности, концентрация α–токоферола увеличивалась в 4,8 раза (p<0,01), активность Кат в 8,1 (p<0,001), активность СОД – в 5,1 (p<0,01), ГПО – в 3,7 раза (p<0,05).

У пациентов с осложненным течением концентрация α–токоферола возрастала в 5,1 (p<0,01), активность Кат увеличивалась в 11,1 (p<0,001),

СОД – в 7,3 (p<0,01), а ГПО – в 3,2 раза (p<0,05). Обращало внимание, что все показатели оксидативного стресса, за исключением концентрации α–токоферола, у пациентов с осложненным течением были выше показателей, которые определяли в группе пострадавших без осложнений. Уровень ДК, в частности, был выше на 57,7% (p<0,05), МДА – на 60,0% (p<0,05), активность Кат – на 37,3% (p<0,05) СОД – на 43,7% (p<0,05) ГПО – на 15,1% (p<0,05).

Повышение показателей оксидативного стресса на 2-й день травматической болезни у пострадавших обеих групп свидетельствовали о глубоких нарушениях метаболизма возникавших после восстановления кровотока в ишемизированных тканях, имевших место в остром периоде травматической болезни [49, 61]. Наличие более сильных изменений у пациентов второй группы по сравнению с группой без осложнений указывало на более тяжелое состояние больных. На 2-й день после повреждений система АОЗ в обеих группах пациентов на нарушения в ПОЛ реагировала адекватно, т.е. на какую величину повышались показатели ПОЛ, на такую же величину увеличивались и показатели АОС.

На 10-й день травматической болезни показатели оксидативного стресса оставались на высоком уровне, но этот уровень был ниже, чем на 2-й день. В частности, в первой группе пациентов концентрация ДК по сравнению с контролем была в 4,1 раза (p<0,01) выше. Во второй концентрация ДК была выше в 6,3 раза (p<0,001), а МДА – в 6,5 раз (p<0,001). Параметры АОС в обеих группах превышали значения показателей контроля в 1,5 – 2,9 раза (p<0,05), но все же они находились на более низком уровне по сравнению со 2-м днем травмы. Нахождение показателей оксидативного стресса к 10-му дню на достаточно высоком уровне свидетельствовало, что сам оксидативный стресс является в значительной степени деструктивным и необратимым процессом, ведущим к гибели реоксигенированных клеток и функциональной несостоятельности органов [22, 49]. Уменьшение различий биохимических показателей между двумя группами обследуемых пациентов подчёркивало,

что повреждения реоксигенированных клеток в первой группе было меньше.

На 20-й день травматической болезни (рисунок 4.2) показатели ПОЛ в первой группе пострадавших по сравнению с предыдущими временными отрезками уменьшались, хотя и оставались на уровне, превышающем контроль для ДК и МДА в 2,9 раза (p<0,05).

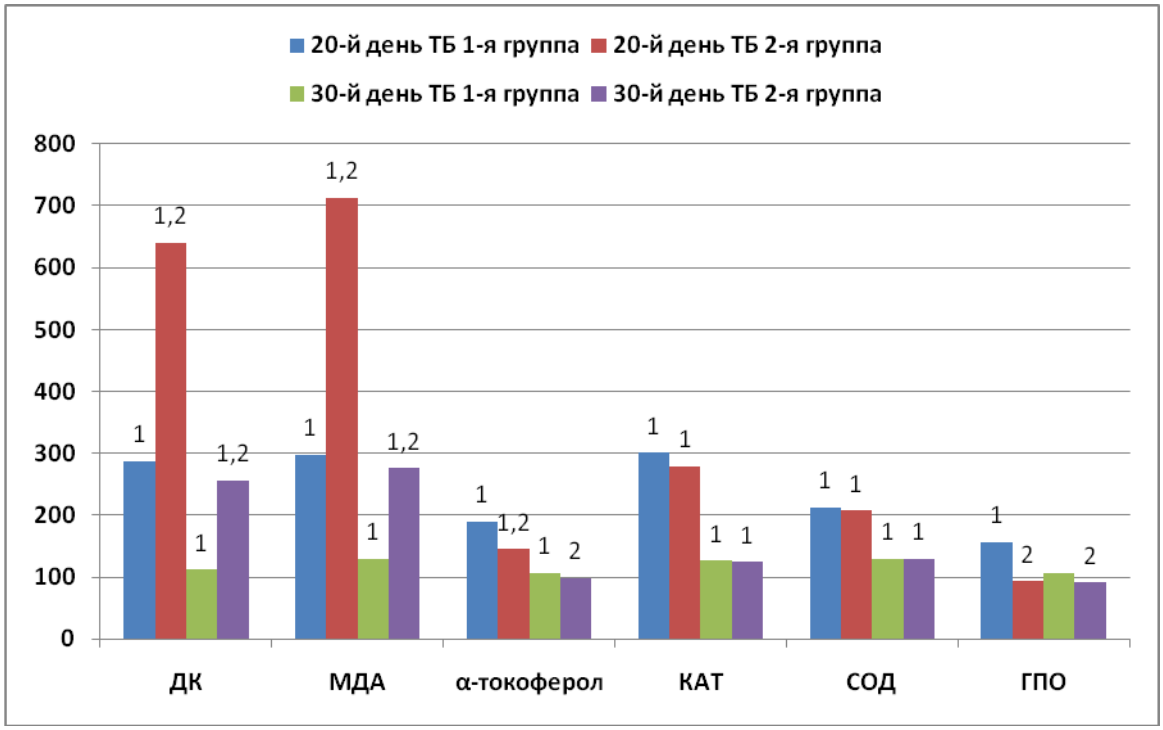

Рисунок 4.2 – Показатели ПОЛ и активности АОС в контроле, а также на 20-й и 30-й дни травматической болезни у пациентов обследованных групп

Примечание – см. рисунок 4.1.

Такая динамика в полной мере иллюстрировала благоприятный (неосложненный) характер течения травматической болезни. Показатели АОС были на высоком уровне, соответствовавшему состоянию десятого дня. У пациентов второй группы на 20-й день травматической болезни концентрация ПОЛ по сравнению с предыдущими значениями 10-ого дня не снизилась, а для МДА даже возрастала. Большинство показателей АОС по сравнению с предыдущим этапом исследования не изменилось, а активность

ГПО даже оказалась на 68,2% ($p<0,05$) ниже контрольных значений. Такое поведение АОС свидетельствовало об истощении ее резервов.

Следует отметить, что в интервале 10–20 суток травматической болезни у пациентов и происходили инфекционные осложнения, основными среди которых являлись бронхо-легочные, сепсис, мочевая инфекция и нагноение операционных ран.

На 30-й день травматической болезни у пациентов первой группы все показатели ПОЛ и АОС нормализовались, достигнув уровня контроля или несущественно их превысив: ДК на 29,2% ($p<0,05$), Кат на 26,3% ($p<0,05$), СОД – на 29,5% ($p<0,05$). Что касается пациентов второй группы, у которых течение травматической болезни осложнялось инфекцией, то показатели ПОЛ сохранялись на высоком уровне, по сравнению со значениями контроля. Этот уровень для ДК был в 2,6 раза ($p<0,05$), а для МДА – в 2,8 раза ($p<0,05$) выше контроля. Показатели АОС у пациентов второй группы снижались практически до уровня контроля, оставаясь для Кат на 24,0% ($p<0,05$), для СОД на 29,5% ($p<0,05$) выше, а для ГПО на 18,0% ($p<0,05$) ниже его значений. Дисбаланс между показателями ПОЛ и активностью АОС, характерный для пациентов с осложненным течением травматической болезни, указывал на незавершённый процесс восстановления от последствий перенесенных инфекционных осложнений. В биологическом плане он иллюстрировал двойственную роль кислорода – элемента необходимого для энергетического обмена, с одной стороны, и индуктора образования токсичных метаболитов с другой. Такую роль всегда надо учитывать при выборе методов интенсивной терапии и средств профилактики и лечения инфекционных осложнений в остром и раннем периодах травматической болезни.

В целом механизм окислительного стресса в динамике травматической болезни позвоночника и спинного мозга у пострадавших представлен на рисунке 4.3.

Рисунок 4.3 – Механизм окислительного стресса при сосудистых осложнениях травматической болезни позвоночника и спинного мозга у пострадавших

Таким образом, при тяжелой спинномозговой травме развиваются нарушения в перекисно-антиоксидантном балансе. По показателям оксидативного стресса уже со 2-ого дня травматической болезни начинают дифференцироваться группы с осложненным и неосложненным ее течением. Показатели ДК, МДА, Кат и СОД, по которым непосредственно идет дифференцировка пациентов на указанные группы, следует считать важными

дополнительными критериями осложненного течения травматической болезни в раннем периоде.

На втором этапе исследования изучали состояние перекисно-антиоксидантного баланса при сосудистых осложнениях. В таблице 4.1 представлены результаты исследования показателей оксидативного стресса в сыворотке крови в динамике травматической болезни у пациентов с сосудистыми осложнениями (группа 3, n=67). Группа с сосудистыми осложнениями представлена двумя подгруппами: в первой было кровотечение (n=29), во второй - тромбоз (n=38). Поскольку сосудистые осложнения возникали у пациентов в периоде 15-25 суток, то в таблице 4.1 приведены данные оксидативного стресса этой группы за день до осложнений и в день возникновения сосудистых осложнений в сравнении с показателями неосложненного течения в периоде 20 и 30 суток травматической болезни.

Таблица 4.1 – Концентрация в сыворотке крови показателей ПОЛ и АОЗ у пациентов с осложненным течением травматической болезни в динамике, M±m

Показатели, ед.	**Течение ТБ**					
	Осложненное, сут.					
	За 1 день до осложнения		В день осложнения		30-е	
	Кровотечение	Тромбоз	Кровотечение	Тромбоз	Кровотечение	Тромбоз
ДК, мкмоль/мл	153,4±2,68 [1,2,3]	179,6±3,21 [1,2,3,4]	174,3±2,12 [1,2,3]	205,5±4,2 [1,2,3,5,7]	84,9±2,1 [1,3,6]	79,4±1,8 [1,3,7]
МДА, мкмоль/мл	25,3±1,72 [1,2,3]	32,6±1,93 [1,2,3,4]	32,2±2,0 [1,2,3,6]	27,9±1,9 [1,2,3]	15,4±1,6 [1,2,3,6]	16,8±1,6 [1,3,7]
α-токоферол, мкмоль/л	10,9±0,93 [1,3]	11,4±0,91 [1,3]	11,8±1,1 [1,3]	12,9±1,0 [1,3,6]	8,6±1,4[2]	7,3±0,7
КАТ, мкКат/г*л	46,3±1,8 [1,3]	39,7±2,0 [1,2,3,4]	53,7±2,0 [1,3,6]	44,5±2,1 [1,3,5]	20,8±1,1 [1,2,6]	21,5±1,2 [1,2,7]
СОД, МЕ/мг Hb	4,3±0,4 [1,3]	4,7±0,4 [1,3]	4,9±0,5 [1,3]	5,1±0,4 [1,3]	2,7±0,3	2,6±0,3[7]
ГПО, ед/ч*Hb	24,8±0,2[2,3]	26,5±0,3 [2,3]	26,3±0,3 [2,3]	27,4±0,3[2,3]	23,3±0,2[2,3]	24,7±0,3[2,3]

Примечание: [1] – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с контролем (p<0,05);

[2] – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с 20-ми сутками неосложненного течения (p<0,05);

[3] – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с 30-ми сутками неосложненного течения (p<0,05);

[4] – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с подгруппой, в которой имелись геморрагические осложнения за один день до осложнения (p<0,05);

[5] – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с подгруппой в которой имелись тромботические осложнения за один день осложнения (p<0,05);

[6] – обозначена достоверность различий показателей между подгруппами с геморрагическими осложнениями в день до осложнения (p<0,05);

[7] – обозначена достоверность различий показателей между подгруппами с тромботическими осложнениями в день осложнения (p<0,05).

Как видно из таблицы 4.1, у пациентов с сосудистыми осложнениями за день до кровотечения – величина ДК превышала уровень контроля в 6,6 (p<0,01), а тромбоза – в 7,7 (p<0,01) раз. В день осложнения – в 7,4 (p<0,01) и 8,8 (p<0,01), раз соответственно. К 30–м суткам концентрация ДК в сыворотке крови в этой группе снижалась, но все равно оставалась повышенной, превышая уровень контроля в 3,6 (p<0,01) и 3,4 (p<0,01) раза соответственно. Наибольшая величина ДК при сравнении результатов исследования в однотипных подгруппах была в день возникновения осложнений (p<0,05), а к 30-м суткам эта разница нивелировалась, хотя по сравнению с группой, в которой осложнений не было она оставалась повышенной на 26,9 (p<0,05) и 18,2% (p<0,05) соответственно.

Величина МДА в группе с неосложненным течением по сравнению с аналогичными показателями контроля превышала средний показатель нормы в 3,0 раза (p<0,05), а на 30-й день всего на 29,3% (p<0,05). Снижение

значений МДА, как и ДК, указывало на восстановление обменных процессов в группе с неосложненным течением к 30-м суткам. В подгруппах с сосудистыми осложнениями (таблица 4.1) – кровотечением за день до осложнений величина МДА превышала уровень контроля в 6,1 ($p<0,01$), а в подгруппе с тромбозом в 8,0 ($p<0,01$) раз. В день осложнения – в 7,9 ($p<0,01$) и 6,9 ($p<0,01$) раз соответственно. К 30 –м суткам концентрация МДА в сыворотке крови в этой группе снижалась, но все равно оставалась повышенной, превышая уровень контроля в 3,8 ($p<0,01$) и 4,1 ($p<0,01$) раза соответственно. Наибольшая величина МДА при сравнении результатов исследования в однотипных подгруппах была в день возникновения осложнений в подгруппе с кровотечением ($p<0,05$), а в подгруппе с тромбозом нет. К 30-м суткам эта разница нивелировалась, хотя по сравнению с группой, в которой осложнений не было она оставалась повышенной только в подгруппе с кровотечением - на 26,2 % ($p<0,05$) и не отличалась в подгруппе с тромбозом.

Таким образом, повышенные значения ДК и МДА свидетельствовали об уровне ПОЛ и были характерными для оксидативного стресса, что подтверждается и литературными данными [22, 49, 61]. Существенных однонаправленных различий между этими показателями в подгруппах, различающихся по виду сосудистых осложнений, не было.

Показатели АОС – α–токоферол, Кат, СОД и ГПО на 20-е сутки травматической болезни в группе с неосложненным течением имели максимальные значения. В частности, величина α–токоферола была повышена по сравнению с контролем на 89,2% ($p<0,05$), Кат – в 3,0 раза ($p<0,05$), СОД – в 2,1 раза ($p<0,05$), ГПО – на 55,9% ($p<0,05$). На 30-е сутки в этой группе показатели АОС уменьшались: α–токоферола и ГПО до уровня нормы, а Кат и СОД – до уровня, превышающем показатели контроля на 26,4% ($p<0,05$) и 45,1% ($p<0,05$). С учетом того, что снижались значения ПОЛ и АОС параллельно, можно заключить, что проявления оксидативного стресса к 30-м суткам существенно снижались.

Напротив, показатели АОС в подгруппах за день до возникновения осложнений (таблица 4.1) и в день диагностики осложнений за исключением ГПО, были повышенными, превышая показатели контроля на 50 – 280% ($p<0,05$). Максимальными они были в день возникновения осложнений. Различий между показателями АОС, в подгруппах за исключением СОД, не было. К 30-м суткам травматической болезни все показатели АОС снижались параллельно в подгруппах. За исключением Кат они возвращались к норме, а значения Кат при кровотечении оставались повышенными на 27,6 % ($p<0,05$), а при тромбозе – на 31,9% ($p<0,05$). На 30-й день между подгруппами различались только показатели α–токоферола.

Таким образом, показатели АОС имели максимальные значения в период формирования сосудистых осложнений, а после их возникновения – снижались, что свидетельствовало о фазном течении оксидативного стресса и это подтверждается литературными данными [22, 49]. По нашим результатам исследования проявления оксидативного стресса практически проходили к 30-м суткам травматической болезни. Между показателями оксидативного стресса в подгруппах существенных различий не было. Отсутствие таких различий говорило о неспецифической природе оксидативного стресса, протекающего параллельно сосудистым осложнениям травматической болезни.

Поскольку при осложненном течении травматической болезни позвоночника и спинного мозга выраженность проявлений оксидативного стресса у пациентов отличалась от его изменений в группе без сосудистых осложнений нами на третьем этапе исследования осуществлена разработка критериев и метода прогнозирования этих осложнений в раннем периоде травматической болезни.

При разработке биохимических критериев осложненного течения травматической болезни определены средние значения показателей, которые статистически были различимы в группах. Для ДК таким показателем стало число 120,6 мкмоль/мл, для МДА – 20,1 мкмоль/мл, α–токоферола - 13,5

мкмоль/л, для Кат – 51,5 мкКат/ч*л, а для СОД – 4.6 МЕ/мг Нв, для ГПО – 37,0 ед/г Нв. Соответственно, для сосудистых осложнений, начиная с 20-х суток травматической болезни были характерны значения показателей оксидативного стресса: ДК > 120,6 мкмоль/л, МДА > 20,1 мкмоль/л, концентрация α–токоферола < 13,5 мкмоль/л, активность Кат < 51,5 мкКат/ч*л, СОД < 4.6 МЕ/мг Нв, ГПО < 37,0 ед/г Нв (рис. 4.4).

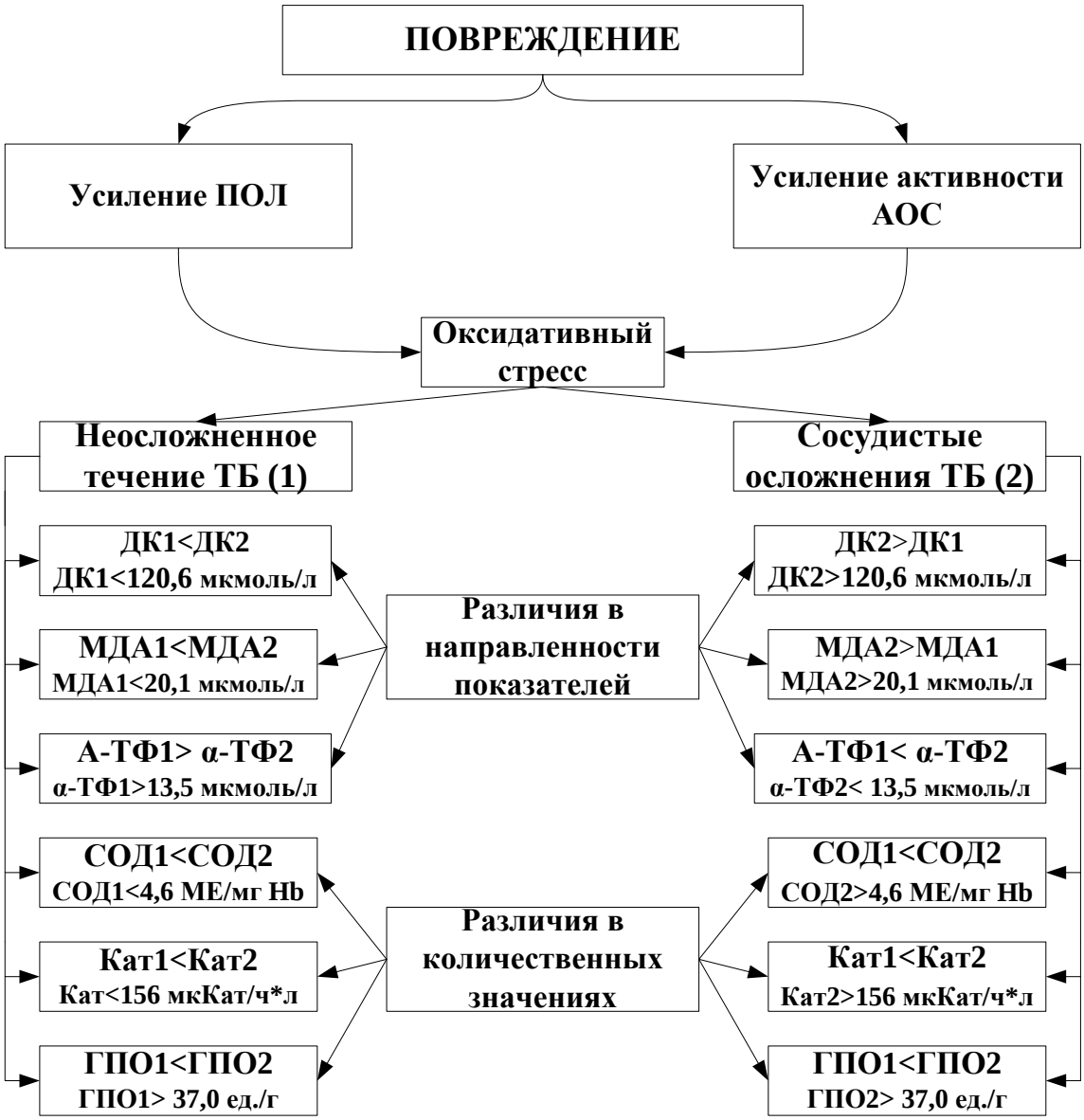

Рисунок 4.4 – Факторы оксидативного стресса, влияющие на развитие сосудистых осложнений травматической болезни позвоночника и спинного мозга у пострадавших

Для оценки значимости изученных биохимических показателей в прогнозе осложненного течения травматической болезни применен метод Байеса А. и статистика Вальда [27] с вычислением коэффициентов (ДК) отражающих логарифмическую меру информативности оценочных признаков по формуле:

$$ДК = 10*\log(P_2/P_1), \quad (4.1)$$

где: ДК – коэффициент информативности признака в у.е.; P_1 – вероятность развития неосложненного течения травматической болезни при указанном в таблице 4.2 значении признака в %; P_2 – вероятность развития осложненного течения травматической болезни при противоположном значении указанного в таблице 3 признака в %.

Таблица 4.2 – Показатели оксидативного стресса и их логарифмическая мера информативности в виде коэффициента ДК, характеризующего возможность развития сосудистых осложнений в раннем периоде травматической болезни

Критерий, ед.	Вероятность, %		ДК, у.е.
	Нет осложнений (P_1)	Есть осложнения (P_2)	
ДК > 120,6 мкмоль/мл	37	13	–4,5
ДК < 120,6 мкмоль/мл	14	36	4,1
МДА > 20,1 мкмоль/мл	35	15	3,2
МДА < 20,1 мкмоль/мл	16	34	3,3
α-токоферол > 13,5 мкмоль/л	21	29	1,4
α-токоферол < 13,5 мкмоль/л	33	17	–2,9
Кат > 51,5 мкКат/ч*л	17	33	2,9
Кат < 51,5 мкКат/ч*л	36	14	–4,1
СОД > 4,6 МЕ/мг Нв	16	34	3,3
СОД < 4,6 МЕ/мг Нв	35	15	–3,7
ГПО > 37,0 ед/г Hb	13	38	5,0
ГПО < 37,0 ед/г Hb	31	19	–2,1

Положительные значения «ДК» исключают развитие осложнений, отрицательные – указывают на такое развитие. Для окончательного заключения о развитии осложнений у пациентов значения индивидуальных

коэффициентов «ДК» нужно просуммировать. Если полученная их сумма будет больше или равна +20, то у тестируемых пострадавших следует с вероятностью 95% исключить появление сосудистых осложнений в раннем периоде травматической болезни. Если сумма будет меньше или равна –20, то с такой же вероятностью следует в раннем периоде травматической болезни предположить появление сосудистых осложнений. Если сумма коэффициентов будет лежать в интервале от +20 до –20, то точность прогноза снижается [27].

Пример. У пациента С., 53 лет, на 20-й день после тяжелой спинномозговой травмы в сыворотке крови определили ряд биохимических показателей оксидативного стресса, среди которых значились значения: ДК = 130 мкмоль/мл, МДА = 22,5 мкмоль/мл, α–токоферола = 11,5 мкмоль/л, Кат = 44,2 мкКат/ч*л, СОД = 4,0 МЕ/мг Нв, ГПО = 26,1 ед/г Нв. Суммарный показатель «ДК» рассчитанный с учетом значений таблицы 4.2, оказался равным: - 4,5 - 3,7 -2,9 -4.1-3.7- 2.1 = - 21,0. Это означает, что с вероятностью 95% у пациента С. в раннем периоде травматической болезни следует ожидать появление сосудистых осложнений.

Точность разработанного биохимического метода прогнозирования сосудистых осложнений, определенная на независимой выборке 18 историй болезни составила 88,9% (16 пациентов; из них в 7 случаях с вероятностью 95% подтвердился положительный, а в 9 отрицательный прогноз появления сосудистых осложнений).

Таким образом, при тяжелой спинномозговой травме развиваются нарушения в перекисно-антиоксидантном балансе. По показателям оксидативного стресса уже с 20-ого дня травматической болезни начинают дифференцироваться группы с сосудистыми осложнениями (геморрагическими и тромбоэмболическими) и неосложненным ее течением. Существенных различий между показателями оксидативного стресса в подгруппах, различающихся по виду сосудистых осложнений, мы не обнаружили. Показатели ДК, МДА, α–токоферола, КАТ, СОД и ГПО, по

которым непосредственно идет дифференцировка пациентов на указанные группы, следует считать важными дополнительными критериями тяжести и прогноза осложненного течения травматической болезни в раннем периоде.

Выводы:

1. В анализируемой выборке историй болезни пациентов с тяжелой спинно-мозговой травмой в 74,6% случаев имели место инфекционно-воспалительные, а с 20-х суток после инфекционно-воспалительных у 28,9% пациентов – сосудистые осложнения (в 25,4% случаев течение травматической болезни было неосложненным).

2. Основными инфекционно-воспалительными осложнениями в раннем периоде травматической болезни являлись бронхо-легочные, урологические, сепсис, нагноение операционных ран, пролежни и дисбактериоз. Основными сосудистыми осложнениями являлись кровотечения из органов желудочно-кишечного тракта и тромбоэмболические (в основном тромбоз вен ног).

3. Показатели перекисного окисления липидов (ДК, МДА) и антиоксидантной системы (α-токоферол, Кат, СОД, ГПО) отражают состояние окислительного стресса у пострадавших. Эти показатели имеют наибольшие величины в начале – со второго дня травматической болезни. У пациентов с неосложненным течением травматической болезни эти показатели приходят к норме к 30-му дню, а у пациентов с осложненным течением – позже.

4. Показатели перекисного окисления липидов (ДК, МДА) и антиоксидантной системы (α-токоферол, Кат, СОД, ГПО) могут служить критериями тяжести и прогноза сосудистых осложнений. Существенных различий между показателями оксидативного стресса в подгруппах, различающихся по виду сосудистых осложнений, нет, что указывает на неспецифический характер оксидативного стресса.

5. Для сосудистых осложнений, начиная с 20-х суток травматической болезни, характерны значения показателей оксидативного стресса: ДК > 120,6 мкмоль/л, МДА > 20,1 мкмоль/л, концентрация α–токоферола < 13,5

мкмоль/л, активность Кат < 51,5 мкКат/ч*л, СОД < 4.6 МЕ/мг Нв, ГПО < 37,0 ед/г Нв.

6. На основании учета показателей оксидативного стресса можно с 20-х суток травматической болезни с точностью более 95% прогнозировать развитие сосудистых осложнений.

ГЛАВА 5
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В ДИНАМИКЕ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ

У пострадавших, у которых развивается травматическая болезнь, параметры иммунограммы претерпевают выраженные изменения [31, 32, 69]. В ответ на повреждения иммунные клетки (моноциты, макрофаги, Т- и В-лимфоциты, клетки-киллеры) и другие клетки (эндотелиоциты, эпителиальные клетки, фибробласты) синтезируют провоспалительные цитокины [8, 23, 122, 124]. Цитокинами являются биологически активные молекулы регулирующие этапы жизнедеятельности всех клеток организма [62, 82]. Они в этих клетках модулируют процессы пролиферации, дифференцировки, миграции, специализированного функционирования и апоптоза [75, 85, 132]. Одной из важнейших функций системы цитокинов является обеспечение согласованного действия иммунной, эндокринной и нервной системы в ответ на стресс или любые повреждения [17, 28, 110].

Знание различий в параметрах иммунограммы у пациентов с неосложненным и осложненным течением травматической болезни имеет важное значение для разработки методов прогнозирования осложнений, а в перспективе – и для их профилактики. Однако в настоящее время на основании иммунологических показателей критерии тяжести течения травматической болезни и методы прогноза сосудистых осложнений не разработаны.

Целью настоящего фрагмента исследования явилось: выявление различий в иммунологических показателях при неосложненном течении и при развитии сосудистых осложнений травматической болезни позвоночника и спинного мозга и разработка на их основе метода прогнозирования этих осложнений.

Выполненная работа состояла из трех этапов. На первом этапе

исследовали показатели клеточного и гуморального иммунитета при инфекционных осложнениях, на втором – при сосудистых осложнениях, на третьем разрабатывали метод прогнозирования сосудистых осложнений по данным иммунологических показателей.

На рисунках 5.1-2 представлены значения иммунологических показателей в контроле и у пациентов при неосложненном (рисунок 5.1) и осложненном (рисунок 5.2) инфекцией течением травматической болезни в динамике.

Как видно из этих рисунков, у пациентов двух групп на 2-й день после травмы значения всех иммунологических показателей имели максимальное значение. Число лейкоцитов в группе с неосложненным течением по сравнению с данными контрольной группы увеличивалось на 40,7% ($p<0,05$), а в группе с осложненным течением – на 50,8% ($p<0,05$) (рисунок 5.1).

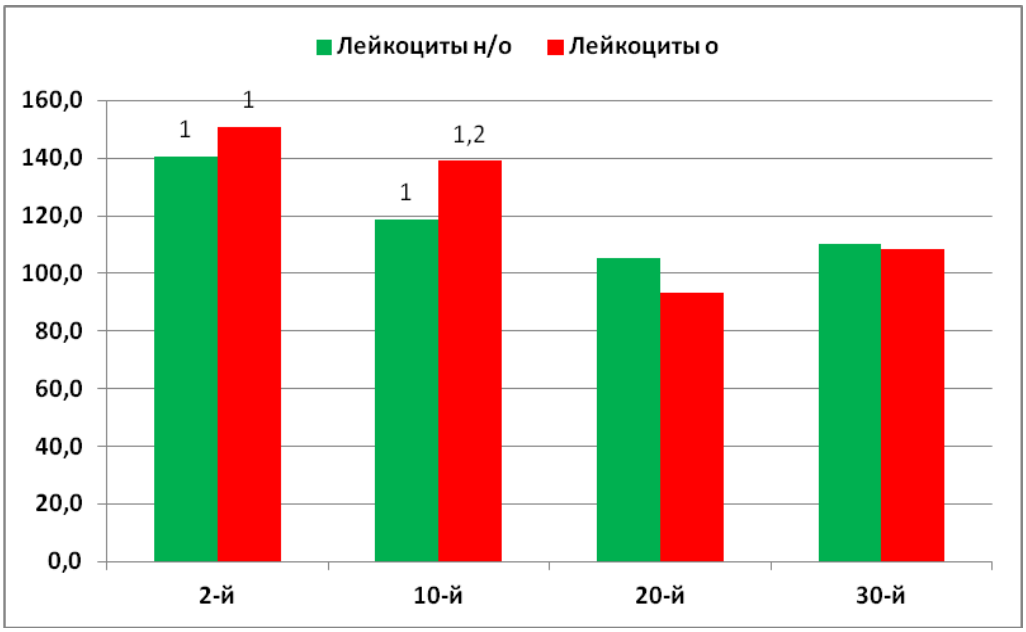

Рисунок 5.1 – Количество лейкоцитов в крови в контроле и у пациентов при неосложненном и осложненном течении травматической болезни позвоночника и спинного мозга в динамике

Примечание: 1) – обозначена достоверность различий по сравнению с

группой контроля (p<0,05); 2) – обозначена достоверность различий по сравнению со 2-м днём группы неосложненного течения (p<0,05). Контроль – 100%.

Величина $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ и $CD19^+$ лимфоцитов при неосложненном течении не изменялась (рис. 5.2), а при осложненном течении (рис. 5.3) только показатели $CD3^+$ и $CD19^+$ лимфоцитов снижались – соответственно на 30.0% (p<0,05) и 31,6% (p<0,05).

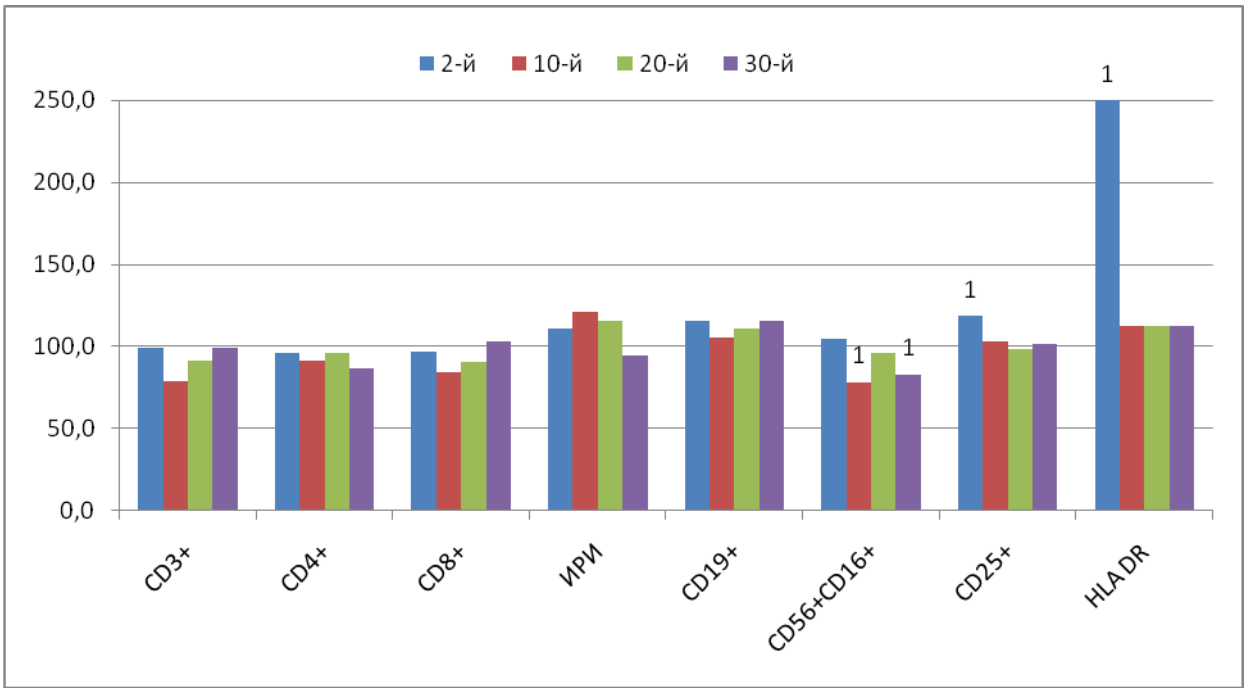

Рисунок 5.2 – Показатели клеточного иммунитета в крови в контроле и у пациентов при неосложненном течении травматической болезни позвоночника и спинного мозга в динамике

Примечание: 1) – обозначена достоверность различий по сравнению с группой контроля (p<0,05). Контроль – 100%.

Величина $CD56^+CD16^+$ – лимфоцитов (естественные киллеры) при неосложненном течении не изменялась, а при осложненном – снижалась на 26% (p<0,05) (рисунок 5.3).

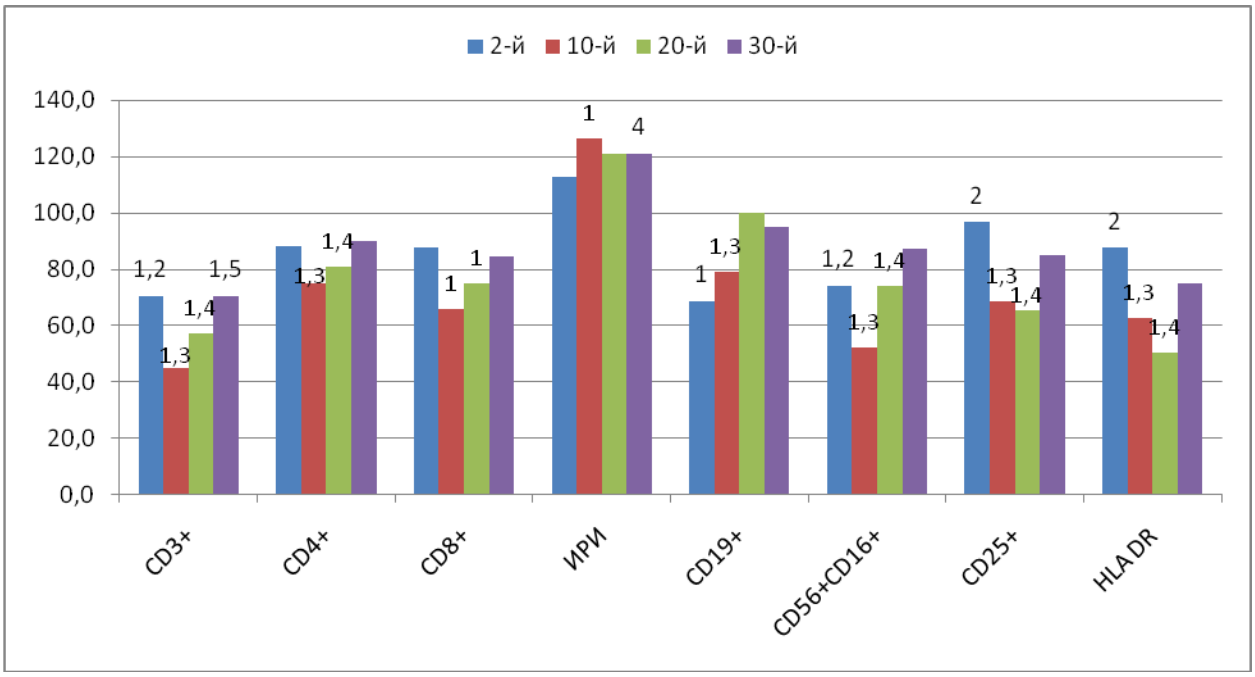

Рисунок 5.3 – Показатели клеточного иммунитета в крови в контроле и у пациентов при осложненном течении травматической болезни позвоночника и спинного мозга в динамике

Примечание: 1) – обозначена достоверность различий по сравнению с группой контроля (p<0,05);

2) – обозначена достоверность различий по сравнению со 2-м днём группы неосложненного течения (p<0,05);

3) – обозначена достоверность различий по сравнению с 10-м днём группы неосложненного течения (p<0,05);

4) – обозначена достоверность различий по сравнению с 20-м днём группы неосложненного течения (p<0,05);

5) – обозначена достоверность различий по сравнению с 30-м днём группы неосложненного течения (p<0,05). Контроль – 100%.

Число Т- и В- активных лимфоцитов (лимфоцитов с маркерами $CD3^{+}$-HLA-DR и $CD25^{+}$) при неосложненном течении увеличивалось на 18,3% (p<0,05) и в 2,5 раза (p<0,05), а при осложненном – не изменялось.

На 2-й день после травмы показатели фагоцитоза в обеих группах не

изменялись (рисунок 5.4 и 5.5). Из показателей гуморального иммунитета обращало внимание снижение уровня ЦИК на 19,1% ($p<0,05$) у пострадавших в группе с неосложненным течением и повышение концентрации IgM на 22,4% ($p<0,05$) – в группе с осложненным течением.

В целом, на 2-й день после травмы показатели иммунограммы пострадавших различались не только от показателей группы контроля, но и в группах с разным характером течения травматической болезни.

Максимальный уровень изменения иммунологических показателей на 2-й день указывал на то, что наибольшая тяжесть иммунологических нарушений приходилась на начальный период травматической болезни позвоночника и спинного мозга, а различия в иммунологических показателях между группами – на то, что уже в этом периоде закладывались механизмы развития инфекционных осложнений. В частности, для развития инфекционных осложнений достаточно было чтобы по сравнению с гладким течением были снижены числа $CD3^+$, $CD56^+$ $CD16^+$, $CD19^+$,$CD3^+$-HLA-DR, $CD25^+$ лимфоцитов, а также величин ФА и НСТ-теста, но без изменения показателей в гуморальном звене иммунной системы.

У пациентов с неосложненным течением травматической болезни показатели клеточного и гуморального иммунитета (рисунок 5.2, 5.4) на 10-й – 30-й дни снижалась. В частности, к 10-му дню уменьшался лейкоцитоз, а показатели иммунограммы за исключением $CD56^+CD16^+$ – лимфоцитов достигали значений контрольной группы людей. Фагоцитарные показатели повышались: ФА – на 18,5% ($p<0,05$), ФЧ – на 21,5% ($p<0,05$) и НСТ тест – на 18,7% ($p<0,05$) соответственно (рисунок 5.4).

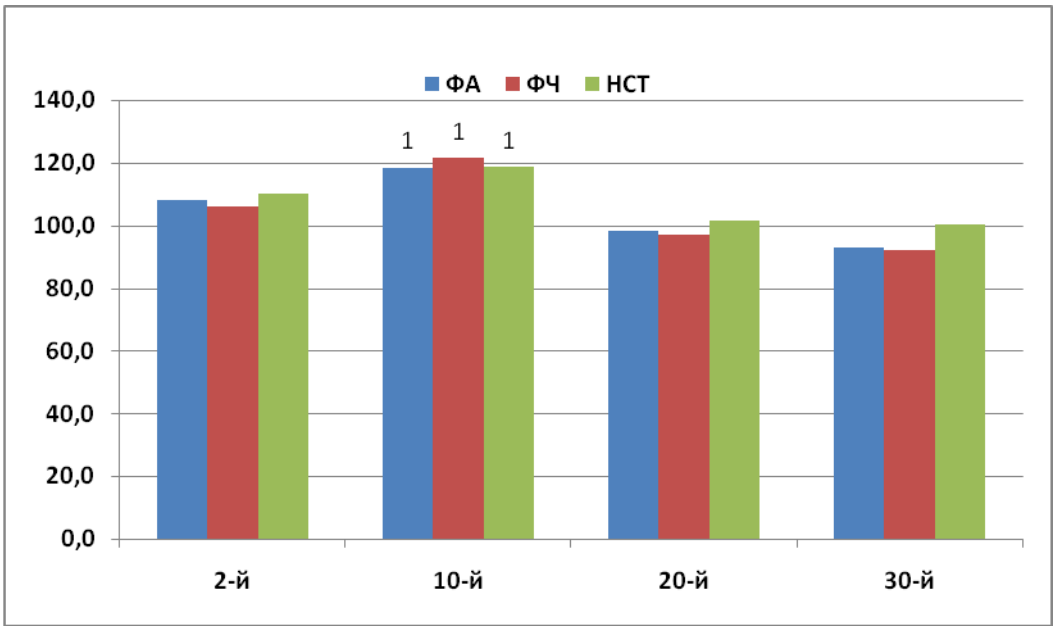

Рисунок 5.4 – Показатели фагоцитоза в крови в контроле и у пациентов при неосложненном течении травматической болезни спинного мозга в динамике

Примечание: [1)] – обозначена достоверность различий по сравнению с данными контрольной группы людей (p<0,05). Контроль – 100%.

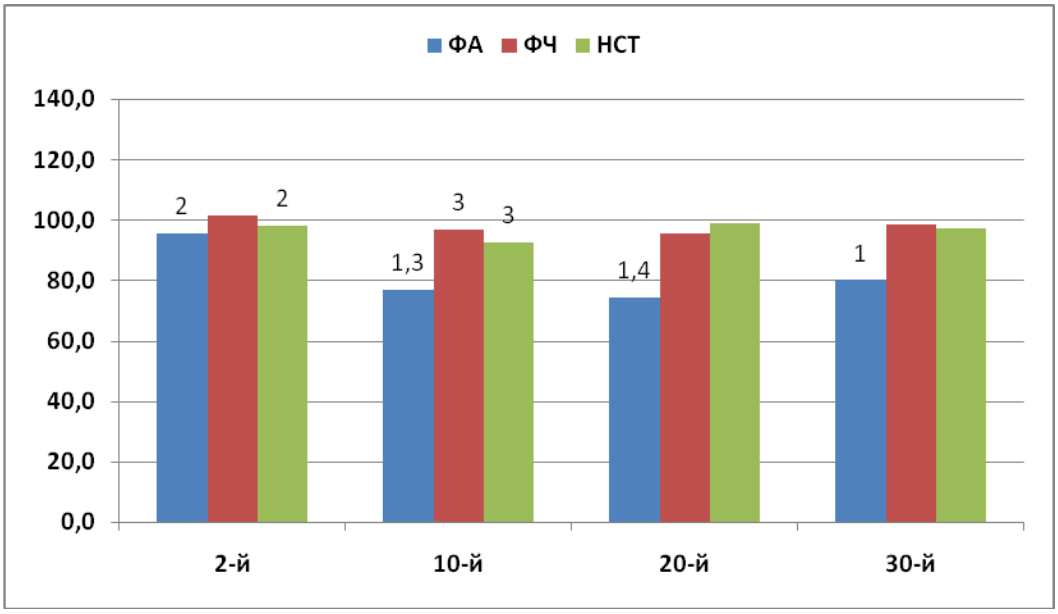

Рисунок 5.5 – Показатели фагоцитоза в крови в контроле и у пациентов при осложненном течении травматической болезни спинного мозга в динамике

Примечание: 1) – обозначена достоверность различий по сравнению с

группой контроля (p<0,05); 2) – обозначена достоверность различий по сравнению со 2-м днём группы неосложненного течения (p<0,05); 3) – обозначена достоверность различий по сравнению с 10-м днём группы неосложненного течения (p<0,05); 4) – обозначена достоверность различий по сравнению с 20-м днём группы неосложненного течения (p<0,05); 5) – обозначена достоверность различий по сравнению с 30-м днём группы неосложненного течения (p<0,05).

Значения ЦИК оставались на 19,1% (p<0,05) ниже уровня нормы. Концентрация иммуноглобулинов сохранялась на уровне нормы (рис.5.6). К 20-му дню все иммунологические показатели нормализовались.

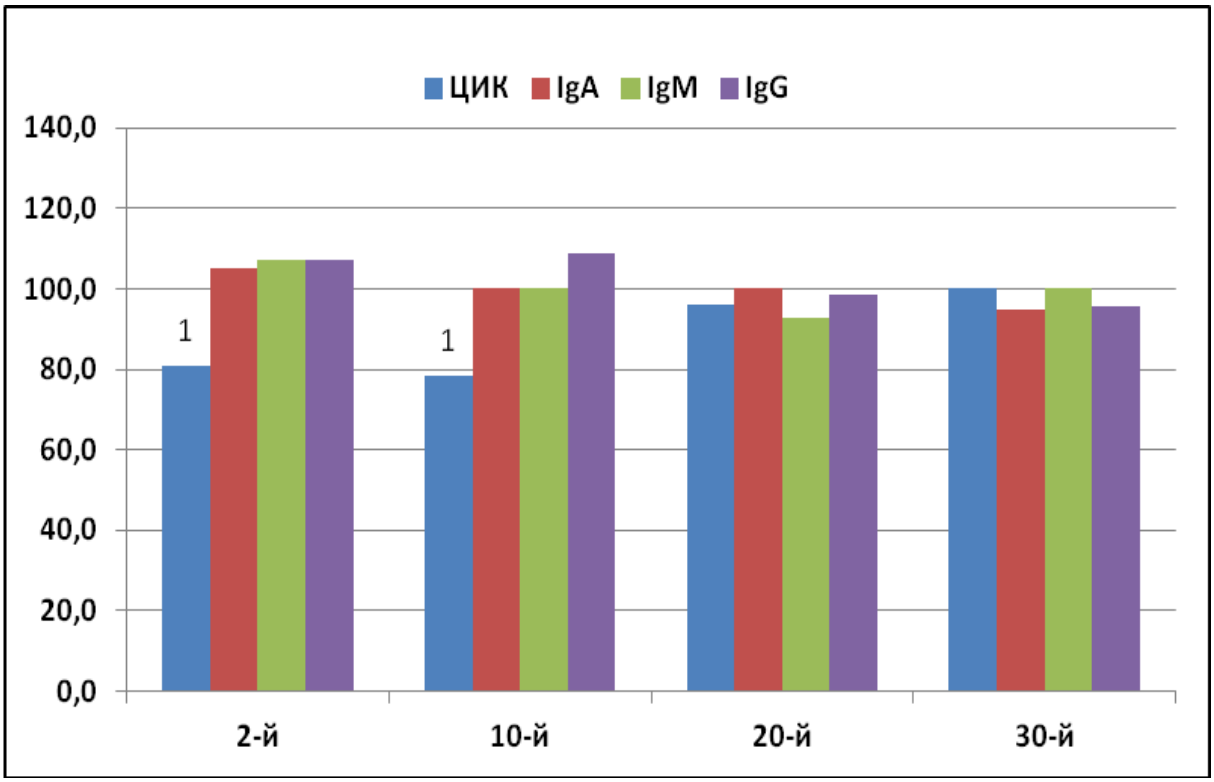

Рисунок 5.6 – Показатели гуморального иммунитета в крови в контроле и у пациентов при неосложненном течении травматической болезни позвоночника и спинного мозга в динамике. Примечание: 1) – обозначена достоверность различий по сравнению с группой контроля (p<0,05). Контроль – 100%.

У пациентов с осложненным течением в динамике травматической болезни наблюдалась тенденция к снижению уровня иммунологических показателей тоже, но только к 20-му дню (рисунок 5.7).

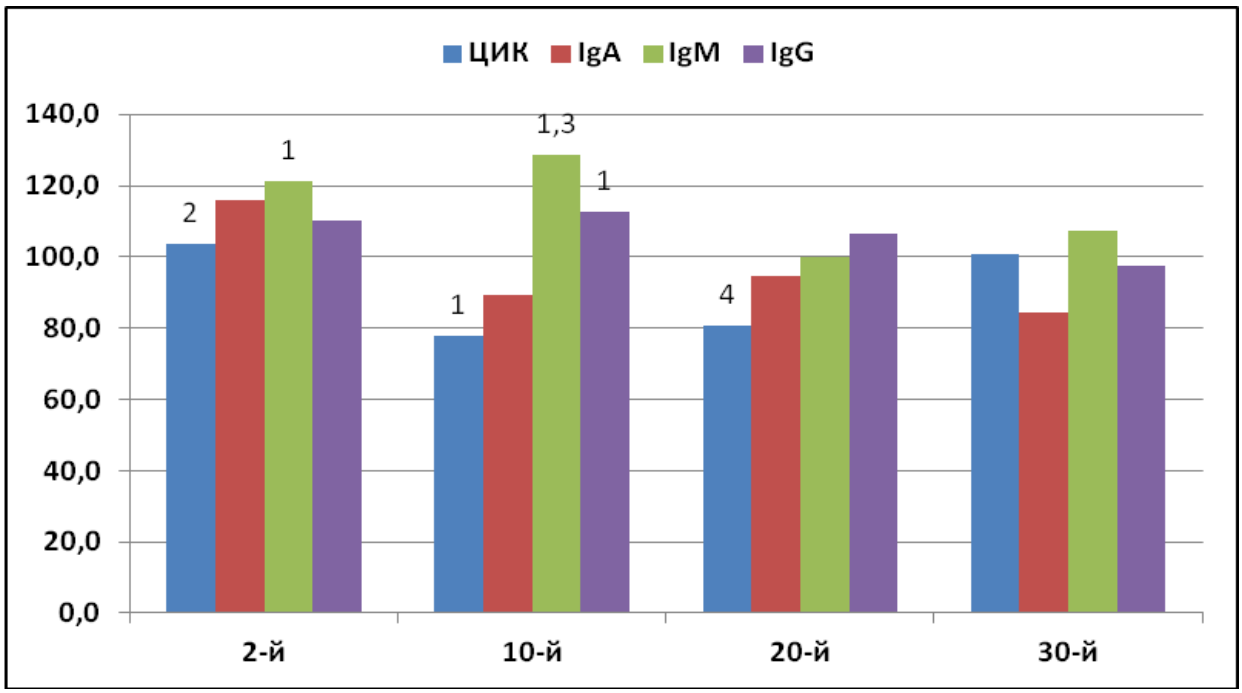

Рисунок 5.7 – Показатели гуморального иммунитета в крови в контроле и у пациентов при осложненном течении травматической болезни позвоночника и спинного мозга в динамике

Примечание: 1) – обозначена достоверность различий по сравнению с группой контроля ($p<0,05$); 2) – обозначена достоверность различий по сравнению со 2-м днём группы неосложненного течения ($p<0,05$); 3) – обозначена достоверность различий по сравнению с 10-м днём группы неосложненного течения ($p<0,05$); 4) – обозначена достоверность различий по сравнению с 20-м днём группы неосложненного течения ($p<0,05$); 5) – обозначена достоверность различий по сравнению с 30-м днём группы неосложненного течения ($p<0,05$). Контроль – 100%.

На 10-й день травматической болезни наблюдались выраженные нарушения: сохранялся лейкоцитоз, количество $CD3^{+}$-лимфоцитов по

сравнению с уровнем контроля было на 55,4% ($p<0,05$) меньше нормы, $CD4^+$-лимфоцитов – на 25,0% ($p<0,05$), $CD8^+$ -лимфоцитов – на 34,4% ($p<0,05$) , $CD19^+$-лимфоцитов – на 21,0% ($p<0,05$), $CD56^+$ $CD16^+$-лимфоцитов – на 47,8% ($p<0,05$). При этом количество активных Т- и В-лимфоцитов также было снижено – на 37,5% ($p<0,05$) и 31.7% ($p<0,05$) соответственно. Из фагоцитарных показателей только ФА снижалась на 23,0% ($p<0,05$). Из гуморальных показателей имело место повышение на 28,6% ($p<0,05$) концентрации IgM и на 12,8% ($p<0,05$) концентрации IgG.

Изменения иммунологических показателей в этом периоде свидетельствовали в пользу развития воспалительных осложнений.

На 20-й день имелась тенденция к некоторому восстановлению показателей иммунитета, но к 30-му дню большинство этих показателей приходило к норме. Сниженными на 20-й день после травмы оставались значения $CD4^+$-лимфоцитов (меньше нормы на 19,1%, $p<0,05$, $CD56^+$ $CD16^+$-лимфоцитов (меньше нормы на 26,1%, $p<0,05$, а также активных Т- и В-лимфоцитов (меньше на 50,1%, $p<0,05$, и 35,0%, $p<0,05$, соответственно). Сниженной также на 25,7% ($p<0,05$) была ФА нейтрофилов. Показатели гуморального иммунитета приходили к уровню нормы.

Из гуморальных факторов защиты организма важное значение имеют про- (ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-18, ИФ-γ и ФНО-α) и противовоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-12) цитокины, но особенности их изменения при инфекционных осложнениях у пострадавших со спинно-мозговой травмой изучено недостаточно.

На рисунках 5.8 и 5.9 представлены значения цитокинов в контроле и у пациентов при неосложненном и осложненном инфекцией течением травматической болезни в динамике.

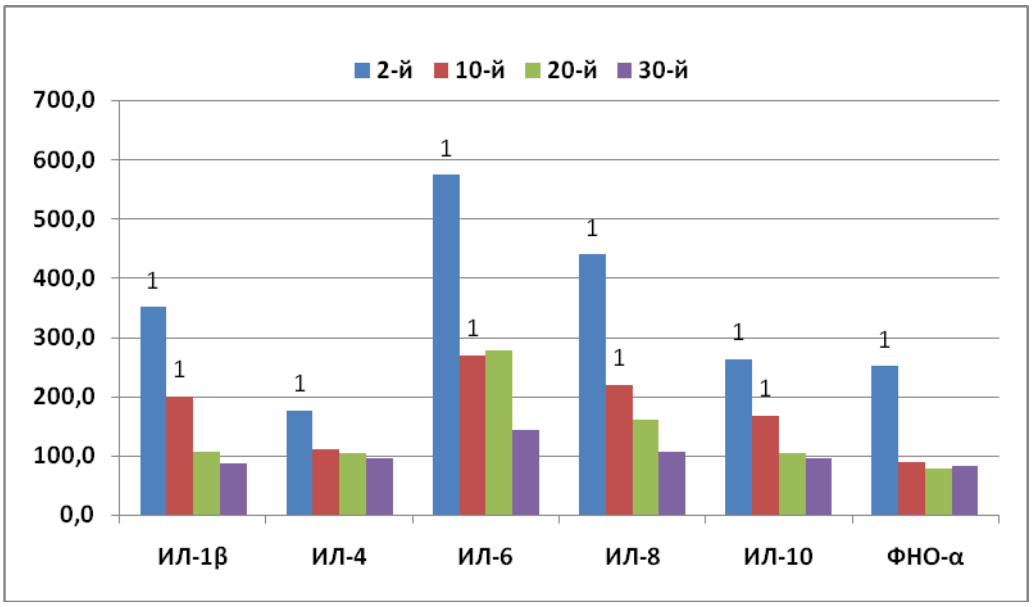

Рисунок 5.8 – Уровень цитокинов в сыворотке крови в контроле и у пациентов при неосложнённом инфекцией течением травматической болезни в динамике

Примечание: [1)] – обозначена достоверность различий по сравнению с данными контрольной группы людей (p<0,05). Контроль – 100%.

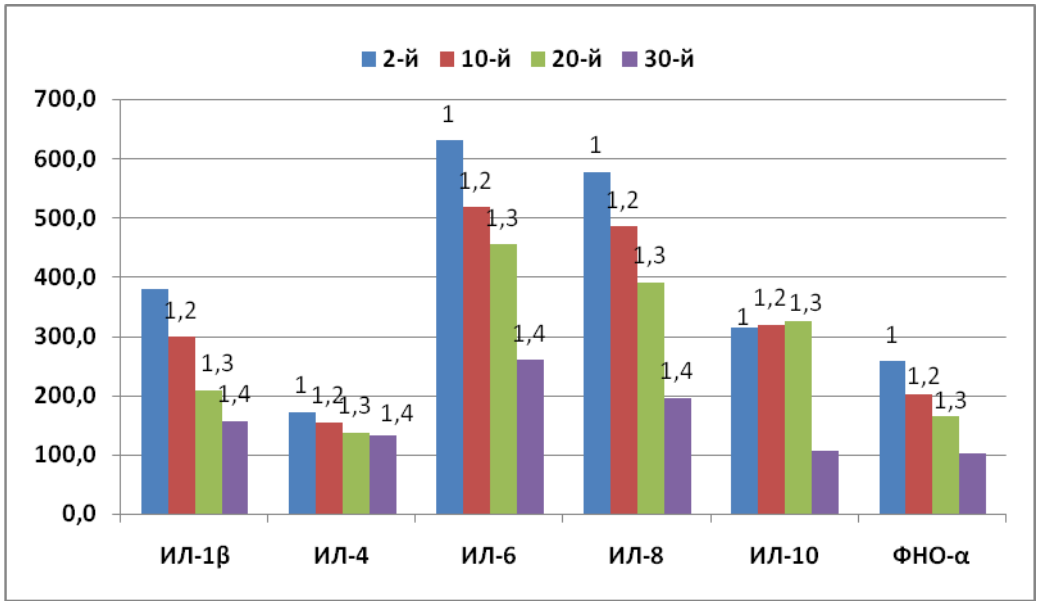

Рисунок 5.9 – Уровень цитокинов в сыворотке крови в контроле и у пациентов при осложнённом инфекцией течением травматической болезни в динамике.

Примечание: [1)] – обозначена достоверность различий по сравнению с

данными контрольной группы людей ($p<0,05$);

[2)] – обозначена достоверность различий по сравнению с 10-м днём не осложненного течения травматической болезни ($p<0,05$);

[3)] – обозначена достоверность различий по сравнению с 20-м днём не осложненного течения травматической болезни ($p<0,05$);

[4)] – обозначена достоверность различий по сравнению с 30-м днём не осложненного течения травматической болезни ($p<0,05$).

Как видно из этих рисунков, у пациентов двух групп на 2-й день после травмы значения всех цитокинов имели максимальное значение. Величина провоспалительных цитокинов превышала значения противовоспалительных цитокинов.

В частности, при неосложненном течении концентрация ИЛ-1β была в 3,5 раза ($p<0,05$) выше значений группы контроля, ИЛ-6 – в 5,7 раза ($p<0,01$), ИЛ-8 – в 4,4 раза ($p<0,01$), а ФНО-α в 2,5 раза ($p<0,05$). Величина противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 увеличивалась на 75,9% ($p<0,05$) и в 2,6 раза ($p<0,05$) соответственно. На 2-й день после травмы по величине цитокинов группы с неосложненным и осложненным течением не различались. Это свидетельствовало в пользу того, что частота осложнений могла зависеть не только от тяжести повреждений, но и от других факторов, которые изменялись в динамике болезни позже.

У пациентов с неосложненным течением травматической болезни гиперцитокинемия на 10-й – 30-й дни снижалась. В частности, к 10-му дню показатели ФНО-α и ИЛ-4 достигали значений контрольной группы людей. К 20-му дню уровень ИЛ-1β и ИЛ-10 также нормализовывались. К 30-му дню значения всех цитокинов кроме ИЛ-6, величина которого была на 43,1% ($p<0,05$) выше, чем в контроле, восстанавливались.

У пациентов с осложненным инфекцией течением в динамике травматической болезни наблюдалась тенденция к снижению уровня гиперцитокинемии, но нормализация показателей ФНО-α и ИЛ-10

восстановилась только к 30-му дню, а все остальные показатели цитокинов оставались на высоком уровне, превышающем значения контроля более чем в 2 раза. В наибольшей степени эти изменения касались ИЛ-6 и ИЛ-8. В частности, к 10-му дню величина ИЛ-6 была выше, чем в контроле в 5,2 раза ($p<0,01$), а ИЛ-8 – в 4,9 раза ($p<0,01$). К 20-му дню показатели ИЛ-6 были в 4,5 раза ($p<0,05$), а ИЛ-8 – в 3,9 раза ($p<0,01$) выше, чем в контроле.

Высокие значения ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-8, отвечающих за системный воспалительный эффект, указывали на выраженный сосудистый отек, коагуляцию, инфицирование и лихорадочную реакцию, которые развивались в результате этих осложнений [8, 23, 124].

Таким образом, в остром периоде и к 10-м суткам травматической болезни позвоночника и спинного мозга иммунологические показатели отражали воспалительный процесс, связанный с травмой и инфекционными осложнениями, причем, между двумя группами пострадавших на уровне этих показателей четко проявлялись различия. В частности, при осложненном течении травматической болезни позвоночника и спинного мозга установлена депрессия пролиферативной активности Т-лимфоцитов, с параллельным увеличением концентрации анти- и провоспалительных цитокинов. Наряду с этим в остром периоде у этих пациентов выявлено снижение значений Т- и В-лимфоцитов и активизация гуморального компонента иммунной системы в виде ранних антител (IgM) к микроорганизмам.

У пациентов с неосложненным течением травматической болезни гиперцитокинемия на 10-й – 30-й дни снижалась. У пациентов с осложненным течением в динамике травматической болезни наблюдалась тенденция к снижению уровня гиперцитокинемии, но нормализация показателей ФНО-α и ИЛ-10 восстановилась только к 30-му дню, а все остальные показатели цитокинов оставались на высоком уровне, превышающем значения контроля более чем в 2 раза. В целом, у пациентов с осложненным течением травматической болезни на более поздних этапах лечения определялись признаки иммунной недостаточности.

На втором этапе исследования изучали показатели клеточного и гуморального иммунитета при сосудистых осложнениях. В таблицах 5.1 и 5.2 представлены значения иммунологических показателей у пациентов этой группы на 20-е и 30-е сутки травматической болезни.

У пациентов с неосложненным течением травматической болезни на 20-й и 30-й день после травмы значения всех иммунологических показателей не отличались от показателей контроля (рис. 5.1). Это свидетельствовало в пользу восстановления к этому сроку всех показателей иммунной системы.

У пациентов с сосудистыми осложнениями с 20-х суток болезни иммунологические показатели указывали на напряжённое состоянии иммунной системы. Такое состояние было за день до сосудистой катастрофы, но в большей степени – в день развития осложнений, причем в равной степени, как при кровотечении, так и при тромбозе. Число лейкоцитов, к примеру, за день до сосудистых осложнений было на 19.4% ($p<0,05$) выше, чем в контроле при геморрагических и выше на 21,0% ($p<0,05$) - при тромботических осложнениях. Незначительно это число возрастало в подгруппах в день развития осложнений. Соответственно, но с противоположным вектором изменялось количество Т-лимфоцитов с маркерами $CD3^+$, $CD4^+$ и $CD16^+$. Функциональная активность Т- и В-лимфоцитов была повышенной в основном в день развития осложнений. По этим показателям различий между подгруппами пациентов, имеющих разные типы осложнений, не было. Показатели фагоцитарной активности оставались вплоть до 30-х суток болезни в пределах нормы, а после незначительно – на 16,7 ($p<0,05$) и 21,4% ($p<0,05$) соответственно типам осложнений снижались. Показатели ЦИК и иммуноглобулинов практически не выходили за пределы нормальных колебаний. Обращал на себя внимание факт, что между иммунологическими показателями разных подгрупп различий не было. Этот факт свидетельствовал в пользу не специфичности иммунологических нарушений относительно геморрагий и тромбозов у обследованных пациентов.

В таблице 5.2 представлены данные по концентрации цитокинов при осложненном (без разделения на подгруппы) течении травматической болезни. Значения цитокинов в группе пациентов с неосложненным течением (рисунок 5.4) в интервале 20 - 30 суток были в пределах нормы. При осложненном течении у пациентов была зафиксирована выраженная гиперцитокинемия с максимальными значениями показателей на 20-е сутки. Все показатели в это время повышались по сравнению с уровнем контроля в 4 - 7 раз ($p<0,01$), Именно с этого периода у пациентов регистрировались сосудистые осложнения. К 30-м суткам происходило достоверное снижение концентрации всех цитокинов по сравнению с предыдущим сроком исследования – примерно в 2 раза. В противоположность данным иммунологических показателей, фиксируемых в группе с неосложненным течением травматической болезни, у обследованных пациентов с осложненным течением сохранялась гиперцитокинемия.

Таким образом, к 20-м суткам неосложненного течения травматической болезни происходит восстановление всех клеточных и гуморальных факторов иммунной системы за исключением ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α, а к 30-м суткам – за исключением ИЛ-6. При сосудистых осложнениях к 30-м суткам травматической болезни полного восстановления показателей иммунной системы не происходит. Максимальный уровень нарушений в иммунной системе наблюдается в первые дни развития сосудистых осложнений. По величине большинства клеточных иммунологических показателей и цитокинов группы пострадавших с неосложненным и осложненным течением дифференцируются с 20-х суток травматической болезни.

Таблица 5.1 – Показатели клеточного и гуморального иммунитета в крови у пациентов при осложненном течении травматической болезни в динамике, M±m

Показатели, ед.	Течение ТБ					
	Осложненное, сут.					
	За 1 день до осложнения		В день осложнения		30-е	
	Кровотечение (n=29)	Тромбоз (n=38)	Кровотечение (n=29)	Тромбоз (n=38)	Кровотечение (n=29)	Тромбоз (n=38)
Лейкоциты, 10^9/л	7,4±0,35 [1]	7,5±0,34 [1]	7,9±0,36 [1]	7,7±0,34 [1]	6,9±=0,34[1]	6,7±0,28 [1]
$CD3^+$, 10^9/л (1,02-1,41)	0,76±0,08 [1]	0,83±0,08 [1]	0,84±0,09 [1]	0,89±0,09[1]	0,86±0,09[1]	0,93±0,08[1]
$CD4^+$, 10^9/л (0,67-0,92)	0,53±0,04 [1]	0,56±0,04 [1]	0,51±0,03[1]	0,58±0,04	0,60±0,04	0,66±0,05
$CD8^+$, 10^9/л (0,28-0,52)	0,23±0,04	0,27±0,04	0,34±0,05	0,30±0,04	0,25±0,03	0,27±0,03
ИРИ, ед (1,5-2,6)	2,3±0,16	2,0±0,15	1,5±0,13	1,9±0,14	1,41±0,11[1]	2,4±0,19[1]
CD19+, 10^9/л (0,12-0,91)	0,24±0,03	0,22±0,03	0,28±0,04 [1]	0,29±0,04[1]	0,19±0,02	0,17±0,01
$CD56^+$ $CD16^+$, 10^9/л	0,20±0,01	0,17±0,01 [1]	0,19±0,01 [1]	0,17±0,009[1]	0,21±=0,02	0,19±0,01
$CD25^+$, 10^9/л	0,73±0,06	0,69±0,06	0,70±0,05	0,73±0,06[1]	0,49±0,05	0,52±0,05
HLA DR, 10^9/л	0,09±0,005	0,10±0,006 [1]	0,10±0,03[1]	0,08±0,005	0,07±0,004	0,06±0,003[1]
ФА, %	69,4±3,0	60,8±2,7	72,1±3,4	65,4±3,0	58,5±2,7 [1]	55,2±2,6 [1]
ФЧ, ед.	7,0±0,41	7,2±0,45	6,9±0,44	6,5±0,33	6,7±0,39	6,0±0,31
НСТ-тест (стимулированный), (40-50),%	42,3±2,1	44,6±2,2	41,7±2,2	42,8±2,1	40,4±1,9	41,1±2,0
ЦИК, опт. ед. (0-60)	50,4±4,2	50,3±4,3	48,4±3,8	50,3±4,2	55,46±4,6	55,6±4,4
IgA, г/л (1,26-2,5)	1,7±0,11	1,8±0,12	1,8±0,13	1,6±0,11	1,7±=0,12	1,5±0,09
IgM, г/л (0,65-1,64)	1,4±0,08	1,3±0,09	1,5±0,09	1,5±0,08	1,4±0,08	1,5±0,09
IgG, г/л (7,4-15,8)	15,1±0,91	15,6±0,93	16,9±0,94	16,7±0,93	17,8±1,0	14,0±0,81[1]

Примечание: [1] – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с контролем ($p<0,05$)

Таблица 5.2 – Концентрация цитокинов в крови в контроле и у пациентов при неосложненном течении травматической болезни позвоночника и спинного мозга и при сосудистых осложнениях на 20-е и 30-е сутки после травмы, (M±m)

Показатели, пг/мл. (референсные значения)	Контроль	Течение травматической болезни			
		Неосложнённое		Осложненное	
		Дни			
		20-й	30-й	20-й	30-й
ИЛ-1β (0-78)	14,6±1,1	15,6±1,2	12,7±0,9	95,5±5,5 [1,2]	47,9±3,2 [1,2,3]
ИЛ-4 (0-50)	13,3±0,99	13,9±1,0	12,6±0,9	89,3±5,1[1,2]	43,7±2,8 [1,2,3]
ИЛ-6 (0-50)	6,71±0,45	18,6±1,5[1]	9,6±0,7[1,2]	42,4±2,9[1,2]	25,4±2,0[1,2,3]
ИЛ-8 (0-50)	10,2±1,0	16,4±1,3[1]	10,9±1,1[2]	47,3±3,1[1,2]	27,3±2,4[1,2,3]
ИЛ-10 (10-18)	12,4±1,1	13,0±1,1	11,9±1,1	75,7±4,8[1,2]	44,5±2,7 [1,2,3]
ФНО-α (10-32)	16,3±1,2	12,7±0,9 [1]	13,5±1,2	59,8±3,7 [1,2]	27,8±2,3[1,2,3]

Примечание: [1)] – обозначена достоверность различий по сравнению с данными контрольной группы людей (p<0,05);

[2)] – обозначена достоверность различий по сравнению с 20-и сутками неосложненного течения травматической болезни (p<0,05).

[3)] – обозначена достоверность различий по сравнению с 20-и сутками осложненного течения травматической болезни (p<0,05).

Характер основных патофизиологических процессов приводящих к развитию инфекционных и сосудистых осложнений с травмой позвоночника и спинного мозга представлен на рисунке 5.10.

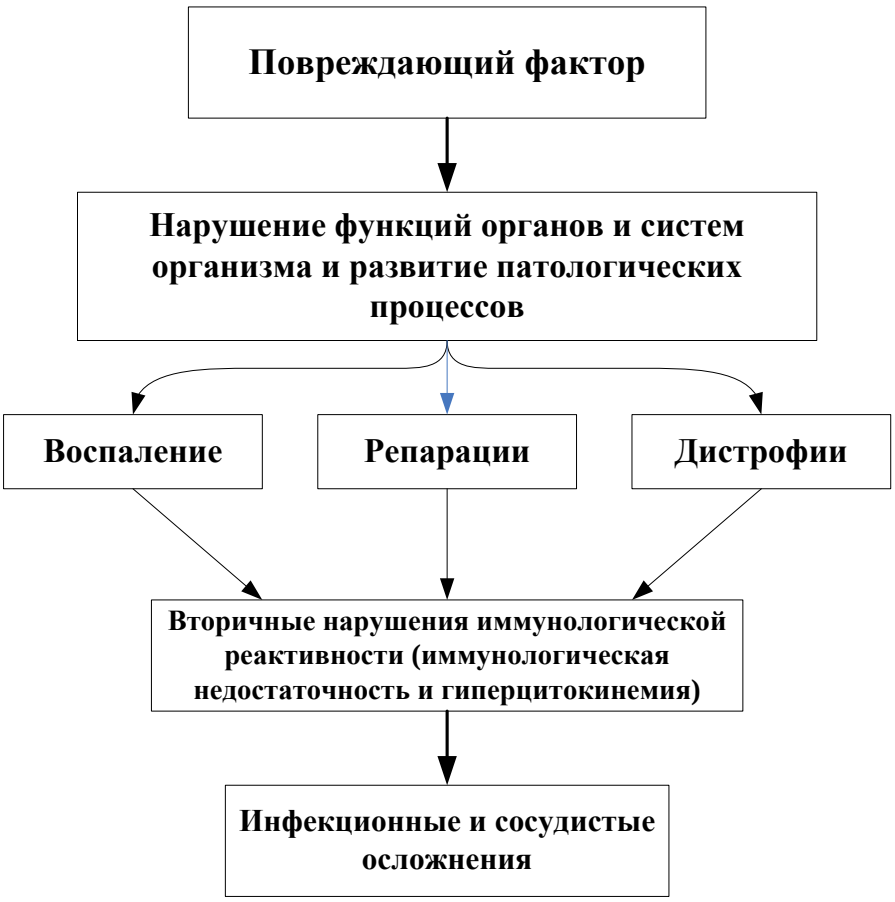

Рисунок 5.10 – Основные патологические процессы, приводящие к инфекционным и сосудистым осложнениям в посттравматическом периоде травматической болезни

На третьем этапе исследования нами предпринята попытка на основании различающихся в группах иммунологических показателей разработать метод прогнозирования сосудистых осложнений.

При разработке иммунологических критериев осложненного течения травматической болезни определены средние значения показателей, которые статистически были различимы в группах. Для лейкоцитов таким показателем стало число 7,0 * 10^9/л, для $CD3^+$-лимфоцитов - 1,0* 10^9/л, для $CD4^+$-лимфоцитов - 0,6* 10^9/л, для $CD19^+$-лимфоцитов - 0,23* 10^9/л, для $CD56^+CD16$-лимфоцитов - 0,2* 10^9/л, для ИЛ-1β - 56 пг/мл, для ИЛ-4 – 52 пг/мл, для ИЛ-6 – 31 пг/мл, для ИЛ-8 – 32 пг/мл, для ИЛ-10 – 44 пг/мл, для ФНО-α - 36 пг/мл. Соответственно, для сосудистых осложнений, начиная с

20-х суток травматической болезни, были характерны значения иммунологических показателей: числа лейкоцитов > 7,0 * 10^9/л, для $CD3^+$-лимфоцитов ≤ 1,0* 10^9/л, для $CD4^+$-лимфоцитов ≤ 0,6* 10^9/л, для $CD19^+$-лимфоцитов > 0,23* 10^9/л, для $CD56^+CD16$-лимфоцитов ≤ 0,2* 10^9/л, для ИЛ-1β > 56 пг/мл, для ИЛ-4 > 52 пг/мл, для ИЛ-6 > 31 пг/мл, для ИЛ-8 > 32 пг/мл, для ИЛ-10 > 44 пг/мл, для ФНО-α > 36 пг/мл (рис. 5.4).

Для прогнозирования факта наличия сосудистых осложнений нами проведена оценка значимости выбранных иммунологических показателей, применен метод Вальда и формула Байеса [27] с вычислением коэффициентов (ДК), отражающих логарифмическую меру информативности оценочных признаков по формулам:

$$+ДК = 10 \log(P_1/P_2), \quad (5.1)$$

$$+ДК = 10 \log(P_3/P_4), \quad (5.2),$$

где: ДК – диагностический коэффициент (выражается в положительной и отрицательной шкале значений); P_1– частота случаев наличия признака в группе пациентов с осложненным течением травматической болезни; P_2 – частота случаев наличия признака в группе обследованных, не имеющих осложнений; P_3 – частота случаев, когда признак в группе обследованных имеет другое значение, но течение у них осложненное; P_4 – частота случаев, когда признак в группе обследованных имеет другое значение, но течение у них гладкое.

Рисунок 5.11 – Иммунологические критерии сосудистых осложнений в посттравматическом периоде травматической болезни

Результаты оценки упомянутых в тексте признаков сосудистых осложнений в баллах «±ДК» представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Иммунологические показатели и их логарифмическая мера информативности в виде коэффициента ДК, характеризующего возможность развития сосудистых осложнений с 20-го дня травматической болезни

Критерии, ед.		Вероятность, %		ДК, у.е.
		Неосложненное течение (P_2)	Осложненное течение(P_1)	
Количество лейкоцитов, 10^9/л	≤ 7,0	67	33	-3,0
	>7,0	36	64	2,5
Количество $CD3^+$-лимфоцитов, 10^9/л	≤1,0	39	61	2,0
	>1,0	58	42	-1,4
Количество $CD4^+$-лимфоцитов, 10^9/л	> 0,6	63	37	-2,3
	≤ 0,6	34	66	2,9
Количество $CD19^+$-лимфоцитов, 10^9/л	≤ 0,23	65	35	-2,7
	> 0,23	33	67	3,1
Количество $CD56^+CD16^+$-лимфоцитов, 10^9/л	> 0,2	67	33	-3,1
	≤ 0,2	14	36	2,1
Концентрация ИЛ-1β, пг/мл	≤ 56,0	72	28	-4,1
	> 56,0	31	69	3,5
Концентрация ИЛ-4, пг/мл	≤ 52,0	72	28	-4,1
	> 52,0	30	70	3,7
Концентрация ИЛ-6, пг/мл	≤ 31,0	76	24	-5,0
	>31,0	28	72	4,1
Концентрация ИЛ-8, пг/мл	≤ 32,0	77	23	-5,2
	> 32,0	31	69	3,5
Концентрация ИЛ-10, пг/мл	≤ 44,0	80	20	-6,0
	> 44,0	23	77	5,4
Концентрация ФНО-α, пг/мл	≤ 36,0	73	27	-4,3
	> 36,0	21	79	5,8

Как видно из данных этой таблицы, величина оценки выбранных иммунологических показателей (ДК) была разной, но соответствовала тому вкладу, который имели эти признаки в отношении развития сосудистых осложнений.

Для окончательного суждения о диагнозе «осложненное течение», согласно диагностической процедуре Вальда, применяют суммирование всех частных ДК, определяемых при сопоставлении иммунологических показателей тестируемого пациента с табличными данными. Считают, что с вероятностью 95% диагноз «осложненное течение» будет у такого пациента, у которого суммарное значение всех ДК будет больше + 20. Диагноз «осложненное течение» следует исключить с вероятностью 95%, если

суммарная величина ДК будет меньше - 20 [27].

Приведём примеры прогнозирования факта осложненного течения травматической болезни позвоночника и спинного мозга по иммунологическим показателям у пострадавших.

Пример 1. Пациент Т., 44 года. На 20-й день после травмы определены иммунологические показатели: количество лейкоцитов 6,2 $*10^9$/л, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD19^+$, $CD56^+$ $CD16^+$, лимфоцитов соответственно – 1,1, 0,71, 0.20, 0,15 * 10^9/л. Концентрация – ИЛ-1β - 40 пг/мл, ИЛ-4 - 26 пг/мл, ИЛ-6 - 22 пг/мл, ИЛ-8 - 14 пг/мл, ИЛ-10 - 32 пг/мл, ФНО-α - 18.3 г/л.

Вычисление суммарного показателя. ДК= -3,1-1,4-2,3-2,7-3,1-4,1-4,1-5,0-5,2-6,0-4,3 = -41,3.

Вывод: при значениях суммарного показателя ДК = - 41,3 делается заключение о гладком течении травматической болезни позвоночника и спинного мозга у пострадавшего Т.

Пример 2. Пациент С., 35 лет. На 23-й день после травмы определены иммунологические показатели: количество лейкоцитов 8,2 $*10^9$/л, $CD3^+$, $CD4^+$-, $CD19^+$-, $CD56^+$ $CD16^+$, лимфоцитов соответственно – 0,8, 0,55, 0.25, 0,18 * 10^9/л. Концентрация – ИЛ-1β - 60 пг/мл, ИЛ-4 - 26 пг/мл, ИЛ-6 - 42 пг/мл, ИЛ-8 - 44 пг/мл, ИЛ-10 - 52 пг/мл, ФНО-α - 48.3 г/л.

Вычисления. Суммарный показатель

ДК = 6,0+4,8+3,3+2,9+3,9+4,1+4,5-2,3+3,9+2,9 = 38,6.

Вывод: при значениях суммарного показателя ДК больше 20 делается заключение об осложненном течении травматической болезни позвоночника и спинного мозга у пострадавшего С.

Точность прогнозирования была проверена на независимой выборке 20 историй болезни пострадавших с тяжелой спинномозговой травмой. У этих пациентов в соответствии с разработанной нами методикой прогнозирования на 20-й день после травмы выполнялись иммунологические исследования в нужном объеме. По результатам исследования и таблице 4 прогнозировали возможность развития осложнений. Сравнивали частоту совпадения

прогнозируемых и реальных событий. В 18 из 20 случаев имело место совпадение прогнозируемых и реальных событий, что и определило 95% -ю точность метода.

Таким образом, в начальном периоде травматической болезни позвоночника и спинного мозга иммунологические показатели не только отражают воспалительный процесс, связанный с травмой и инфекционными осложнениями, но с сосудистыми осложнениями и способны вероятность сосудистых осложнений рассчитать. Применение разработанного нами табличного метода прогнозирования осложнений дает 90% -ю точность прогноза.

Выводы.

1. Травма позвоночника и спинного мозга характеризуется повреждениями, которые запускают процесс острого и хронического воспаления в поврежденных тканях, а его выраженность определяется степенью нарушений в клеточном и гуморальном звеньях иммунной системы. В частности, при осложненном инфекцией течении травматической болезни позвоночника и спинного мозга установлена депрессия пролиферативной активности Т-лимфоцитов, с параллельным увеличением концентрации анти- и провоспалительных цитокинов. Наряду с этим в остром периоде у этих пациентов выявлено снижение значений Т- и В-лимфоцитов и активизация гуморального компонента иммунной системы в виде ранних антител (IgM) к микроорганизмам.

2. Максимальный уровень нарушений в иммунной системе наблюдается в первые дни травматической болезни позвоночника и спинного мозга, а его нормализация наступает к 20–30-м суткам. По величине цитокинов группы пострадавших с неосложненным и осложненным инфекцией течением в первые 10 суток не различаются. Эти группы начинают дифференцироваться с 20-х суток. Группы пострадавших с неосложненным и сосудистыми осложнениями тоже начинают дифференцироваться с 20-х суток травматической болезни. При сосудистых

осложнениях к 30-м суткам травматической болезни полного восстановления показателей иммунной системы не происходит.

3. На основании одиннадцати иммунологических показателей, включающих в себя общее количество лейкоцитов, число $CD3^+$, $CD4^+$, CD19, $CD56^+$ $CD16^+$, концентрации ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО-α может быть разработан метод прогнозирования сосудистых осложнений.

4. Метод имеет 90%-ю точность и может быть использован на практике для усовершенствования мер профилактики сосудистых осложнений у пациентов с повреждением позвоночника и спинного мозга.

ГЛАВА 6
РАССТРОЙСТВА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В ДИНАМИКЕ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ

Расстройства агрегации крови в той или иной форме имеют место на начальном и в раннем периоде травматической болезни, особенно, если сама спинно-мозговая травма носит сочетанный характер и сопровождается травматическим шоком [26, 31, 58, 126]. В этих случаях нарушения агрегационного состояния крови нередко принимают форму синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови [11, 23]. При ДВС–синдроме гипокоагуляция несет опасность профузных кровотечений и развитие необратимых изменений в организме вследствие кровопотери [36, 50, 94].

Механизмы геморрагических и тромбоэмболических осложнений в динамике травматической болезни позвоночника и спинного мозга нуждаются в уточнении. Знание этих механизмов будет способствовать разработке критериев и методов прогнозирования, а также профилактики сосудистых осложнений травматической болезни и оптимизации самой терапии у пострадавших.

Цель фрагмента работы: изучить особенности нарушения агрегационного состояния крови при сосудистых осложнениях травматической болезни позвоночника и спинного мозга у пострадавших и разработать критерии их прогноза.

Выполненная работа состояла из двух этапов. На первом этапе были изучены показатели гемокоагуляции крови у пациентов с осложненным инфекцией течением, а на втором – показатели у пациентов с геморрагическими и тромбоэмболическими осложнениями и разработаны критерии их прогноза.

На рисунках 6.1 и 6.2 представлены показатели коагулограммы в контроле и у пациентов при неосложненном (n=19) и осложненном (n=58)

инфекцией течением травматической болезни в динамике.

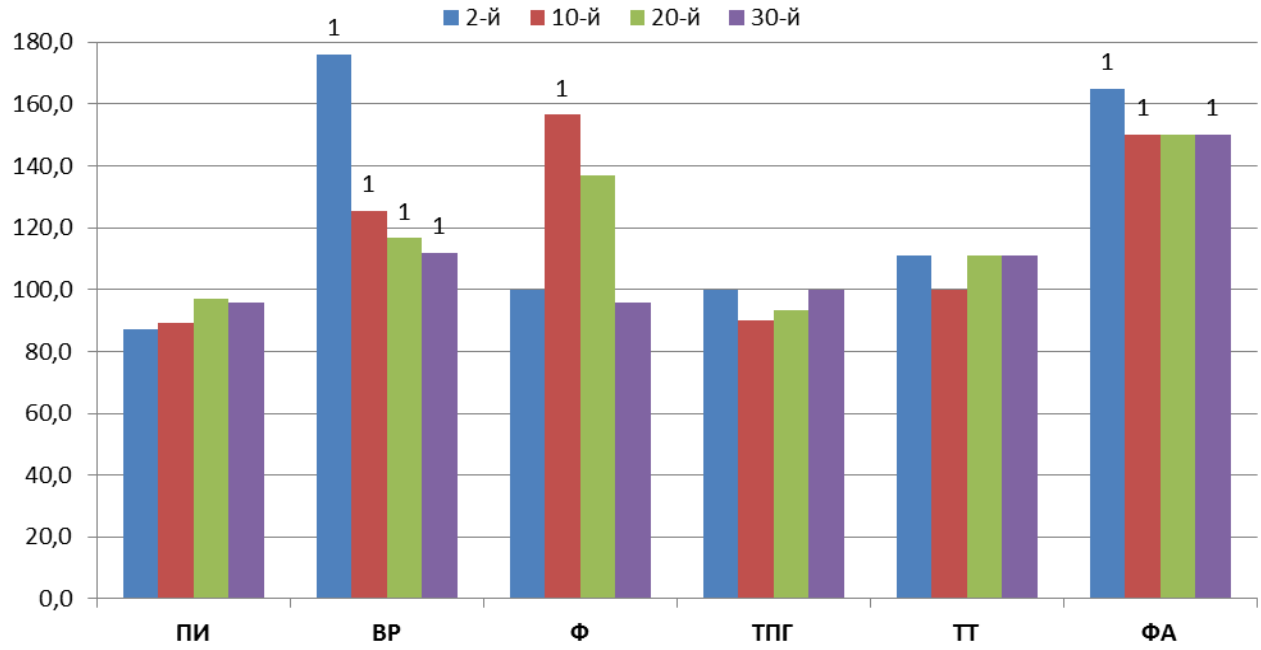

Рисунок 6.1 – Значение показателей коагулограммы в контроле и у пациентов при неосложненном инфекцией течением травматической болезни в динамике

Контроль – 100%. Примечание: [1] – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с группой контроля (p<0,05); ПИ– протромбиновый индекс, ВР – время рекальцификации, Ф – фибриноген, ТПГ – толерантность плазмы к гепарину, ТТ – тромботест, ФА – фибринолитическая активность.

Как видно из этого рисунка, у пациентов двух групп на 2-й день после травмы значения протромбинового индекса не изменялись, но время рекальцификации плазмы увеличивалось в первой группе на 75,9% (p<0,05), а во второй, наоборот, снижалось в 3,0 раза (p<0,01). Увеличение времени образования фибринового сгустка в декальцинированной плазме после добавления к ней хлористого кальция, что отражалось на показателе «время рекальцификации», свидетельствовало в пользу гиперкоагуляционной активности крови у пациентов с неосложненным инфекцией течением травматической болезни. У пациентов с осложненным течением, наоборот,

возникала гипокоагуляция (рисунок 6.2).

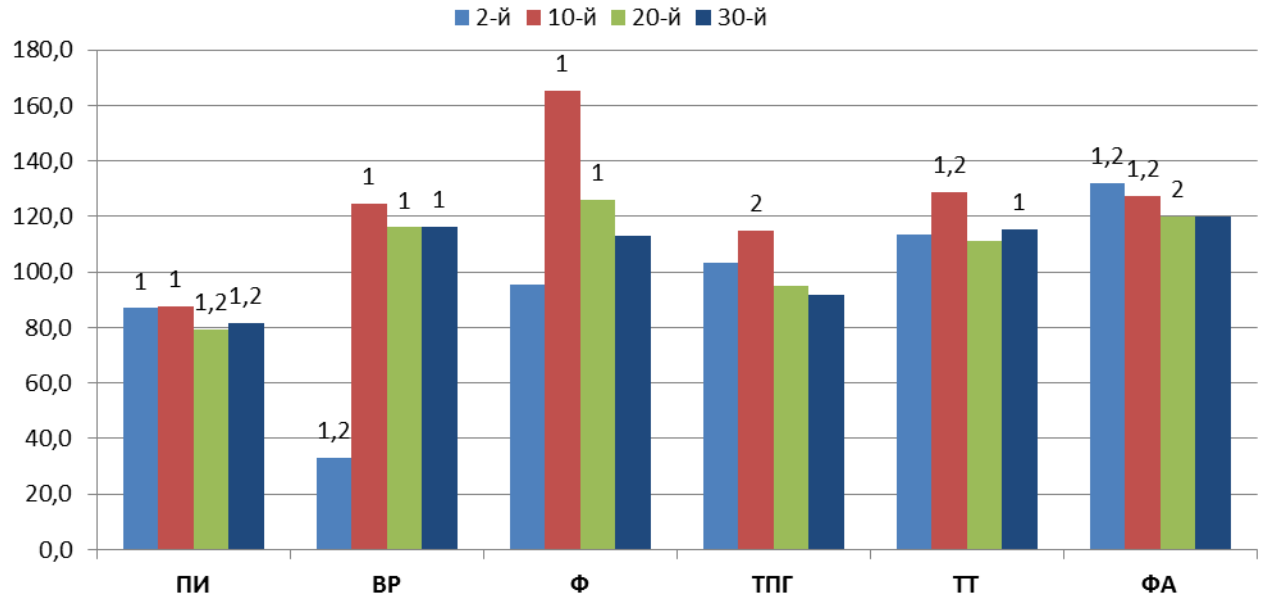

Рисунок 6.2 – Значение показателей коагулограммы в контроле и у пациентов при осложненном инфекцией течением травматической болезни в динамике

Контроль – 100% Примечание: [1] – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с группой контроля ($p<0,05$); [2] – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с группой неосложненного течения и одного срока забора крови на исследование ($p<0,05$); ПИ– протромбиновый индекс, ВР – время рекальцификации, Ф – фибриноген, ТПГ – толерантность плазмы к гепарину, ТТ – тромботест, ФА – фибринолитическая активность.

Концентрация фибриногена, толерантность плазмы к гепарину и степень тромботеста в обеих группах была одинакова, а сами значения этих показателей не отличались от значений нормы. У пациентов с неосложненным течением на 65,0% ($p<0,05$), а у пациентов с осложнённым течением на 32,0% ($p<0,05$) повышалось значение показателя фибринолитической активности крови. Этот показатель отражал состояние фибринолиза и свидетельствовал, что в первом случае более интенсивно протекали процессы разрушения сформировавшихся кровяных сгустков, чем

во втором.

На 10-й день после травмы у пациентов двух групп значения протромбинового индекса не изменялись. Время рекальцификации плазмы увеличивалось в первой группе на 25,5% ($p<0,05$), а во второй на 24,6% ($p<0,05$). Такие изменения в показателях указывали на незначительные повышения гиперкоагуляционных свойств крови у пациентов обеих групп. Концентрация фибриногена в первой группе не увеличивалась, а во второй повышалась на 62,5% ($p<0,05$). Толерантность плазмы к гепарину в первой и во второй группах не изменялась, хотя и имели тенденцию к увеличению значений, но в группе с осложненным инфекцией течением травматической болезни величина этого показателя на 27,8% ($p<0,05$) была больше, чем в группе с неосложненным течением. Такое различие говорило в пользу особенностей патогенеза осложненного течения травматической болезни. Величина значений тромботеста у пациентов первой группы не изменялась, а во второй – увеличивалась по сравнению с контролем на 28,9% ($p<0,05$), а по сравнению с данными первой группы тоже на такую же величину. Эти показатели свидетельствовали, что в первой группе гиперкоагуляции не было, а во второй – была.

Фибринолитическая активность крови в первой группе была на 50,0% ($p<0,05$) выше, чем в контроле, а во второй – на 27,5% ($p<0,05$) выше, но по сравнению с показателями первой группы меньше на 15,0% ($p<0,05$). Такие изменения в фибринолитической активности крови у пациентов с неосложненным и осложненным течением травматической болезни свидетельствовали об уменьшении фибринолиза к 10-м суткам травматической болезни. Обращало внимание, что у пациентов с осложненным течением эта активность была выражена меньше. Такой дефицит активности мог лежать в основе недостаточной очистки сосудистого русла от фибриновых сгустков крови и сохранении расстройств микроциркуляции в области тканевых повреждений.

На 20-й день после травмы величина протромбинового индекса в

первой группе не изменялась, а во второй снижалась на 20,6% ($p<0,05$). Снижение значений протромбинового индекса указывало на формирующийся дефицит факторов свёртывания крови V, VII и X и вследствие этого на гипокоагуляцию крови [11, 50, 94]. Время рекальцификации плазмы по сравнению со значениями контроля в первой и второй группах пациентов были на 16,7% ($p<0,05$) выше, но по сравнению со значениями которые определяли на 2-й и 10-й дни – меньше. Такое уменьшение было вызвано усиленным потреблением факторов, участвующих во внутреннем механизме образования протромбокиназы (XI, X, IX, VIII) и фибриногена [26, 33]. Кстати, повышенный уровень фибриногена, который детектировался на 10-й день при осложненном течении травматической болезни, на 20-й день снижался до уровня нормы. Толерантность плазмы к гепарину и величина тромботеста у пациентов двух групп уже лежала в интервале нормы. Фибринолитическая активность крови у больных с неосложненным течением травматической болезни оставалась повышенной по сравнению с показателями нормы на 50,0% ($p<0,05$), а у больных с осложненным течением снижалась до нормы.

На 30-й день травматической болезни значения протромбинового индекса в первой группе пациентов были на уровне контроля, а у пациентов второй группы были меньше на 18,3% ($p<0,05$). Такой сниженный уровень протромбинового индекса лежал в основе гипокоагуляционного состояния крови. Время рекальцификации плазмы было несколько повышенным, но не выше, чем на 20-й день травматической болезни в обеих группах пациентов. В этих группах концентрация фибриногена, толерантность плазмы к гепарину и степень тромботеста были в пределах нормы. Фибринолитическая активность крови в первой группе была, как и на 20-й день травматической болезни, на 50,0% ($p<0,05$) выше, чем в контроле, а во второй – в пределах нормы.

Таким образом, изменения коагулограммы у обследованных нами пациентов с травматической болезнью позвоночника и спинного мозга

указывают на нарушения коагуляционных свойств крови в динамике. У всех пациентов в начальном периоде травматической болезни имеет место гиперкоагуляция, которая сменяется фазой гипокоагуляции. Последняя, правда у них имеет слабую выраженность и по-сути после 10-х суток травматической болезни идет нормализация показателей свертывания крови. Эта нормализация наступает быстрее у пациентов с неосложненным течением травматической болезни. У них, помимо более быстрого восстановления показателей коагуляционных свойств крови, имеет место и более высокий уровень фибринолиза, что способствует нормализации микроциркуляции в поврежденных тканях в восстановительном периоде травматической болезни. Важным является, что на основе простых показателей коагулограммы у пациентов можно дифференцировать течение травматической болезни и даже с определенной долей вероятности предполагать наличие у них инфекционных осложнений.

На втором этапе работы были изучены показатели коагулограммы у пациентов с сосудистыми осложнениями.

О характере изменения коагуляционных свойств крови у пациентов с тромбоэмболическими и геморрагическими осложнениями травматической болезни позвоночника и спинного мозга свидетельствовали данные, представленные в таблице 6.1.

При развитии тромбоэмболических осложнений у пострадавших показатели коагулограммы изменялись и в периоде 1-2 суток до развития, и в момент диагностики осложнений.

Так за 1-2 суток до развития этих осложнений время рекальцификации плазмы уменьшалось на 48,5% ($p<0,05$), концентрация фибриногена увеличивалась на 95,7% ($p<0,05$), толерантность плазмы к гепарину возрастала на 23,3% ($p<0,05$), а степень тромботеста и фибринолитической активности крови соответственно на 66,7% ($p<0,05$) и 41,5% ($p<0,05$). Все эти показатели указывали на состояние гиперкоагуляции.

Таблица 6.1 – Изменение показателей коагулограммы у пациентов с тромбоэмболическими и геморрагическими осложнениями травматической болезни позвоночника и спинного мозга за 1-2 дня и в день диагностики осложнений, M±m

Показатели, ед (референсные значения)	Контроль (n=20)	Гемостатические осложнения			
		Тромбоэмболические (n=38)		Желудочно-кишечное кровотечение (n=29)	
		За 1-2 дня до диагностики	В день возникновения	За 1-2 дня до диагностики	В день возникновения
Протромбиновый индекс, % (75-100)	92,4±4,8	104,8±4,7	118,7±5,4[1]	64,0±4,3[1,3]	58,7±4,4[1,4]
Время рекальцификации плазмы, сек (60-120)	108,0±8,4	55,6±3,9[1]	59,2±3,6[1]	199,4±5,5[1,3]	205,5±6,0[1,4]
Концентрация фибриногена, г/л (2,0-4,0)	2,3±0,2	4,5±0,32[1]	5,4±0,42[1,2]	2,9±0,2[3]	2,4±0,2[4]
Толерантность плазмы к гепарину, мин (5-6)	6,0±0,3	7,4±0,32[1]	8,3±0,40[1]	4,8±0,2[1,3]	4,3±0,2[1,4]
Тромботест, степень (4-5)	4,5±0,4	7,5±0,40[1]	8,0±0,38[1]	3,7±0,2[3]	3,1±0,2[1,4]
Фибринолитическая активность, мин (83-263)	200±14	283±15[1]	232±14[2]	415±17[1,3]	496±18[1,4]

Примечание: [1] – достоверность различий показателей по сравнению с группой контроля (p<0,05); [2] – достоверность по сравнению с данными за 1-2 дня до диагностики осложнений (p<0,05); [3] – достоверность по сравнению с группой пациентов с тромбоэмболическими осложнениями за 1-2 дня до диагностики осложнений (p<0,05); [4] – достоверность по сравнению с группой пациентов с тромбоэмболическими осложнениями в день их возникновения (p<0,05).

Однако в день возникновения осложнений параметры коагулограммы имели наибольшие значения. В частности, величина протромбинового

индекса возрастала на 28,7% ($p<0,05$), время рекальцификации плазмы, наоборот, снижалось на 53,5% ($p<0,05$), другие показатели – концентрация фибриногена, толерантность плазмы к гепарину, степень тромботеста и фибринолитическая активность увеличивались соответственно в 2,3 раза ($p<0,001$), на 38,3% ($p<0,05$), на 77,8% ($p<0,05$) и 11,6% ($p<0,05$). Они также характеризовали состояние гиперкоагуляции крови, однако активность фибринолитической системы была меньше. Вероятно, что в основе развития тромбоэмболических осложнений лежит снижение степени фибринолиза на фоне гиперкоагуляции крови и оно было решающим фактором.

При развитии геморрагических осложнений у пациентов показатели коагулограммы свидетельствовали о противоположном состоянии крови – о гипокоагуляции.

В периоде за 1-2 дня до возникновения желудочно-кишечных кровотечений протромбиновый индекс снижался на 30,4% ($p<0,05$), время рекальцификации плазмы увеличивалось на 84,6% ($p<0,05$), а другие показатели – концентрация фибриногена, толерантность плазмы к гепарину, степень тромботеста снижались на 35,6% ($p<0,05$), на 20,0% ($p<0,05$), и в 2 раза ($p<0,05$). Обращало на себя внимание, что величина фибринолитической активности крови резко увеличивалась, превышая значения контроля в 2,1 раза ($p<0,05$).

На рисунке 6.3 представлена схема патогенеза сосудистых осложнений травматической болезни позвоночника и спинного мозга в раннем периоде травматической болезни у пострадавших.

Рисунок 6.3 – Патогенез сосудистых осложнений травматической болезни позвоночника и спинного мозга

Как видно из представленных данных – гипокоагуляция и высокий фибринолиз предшествовали развитию кровотечений. Так в день диагностики геморрагических осложнений параметры коагулограммы еще сильнее изменялись в сторону гипокоагуляции и высокой фибринолитической активности крови. В частности, величина протромбинового индекса снижалась на 36,5% ($p<0,05$), время рекальцификации повышалось на 90,3% ($p<0,05$), концентрация фибриногена уменьшалась в 2,3 раза ($p<0,05$), толерантность плазмы к гепарину – на 28,3% ($p<0,05$), степень тромботеста на 31,1% ($p<0,05$), фибринолитическая

активность крови увеличивалась в 2,5 раза (p<0,01).

При разработке критериев сосудистых осложнений травматической болезни определены средние значения показателей гемостаза, которые статистически были различимы в подгруппах. Для ПТИ таким показателем стало число 88,7%, для ВРП – 130,6 сек, для концентрации фибриногена (Ф) – 3,9 г/л, для ТПГ – 6,3 мин, для фибринолитической активности (ФА) – 364 мин. Соответственно, для тромбоэмболических осложнений, начиная с 20-х суток травматической болезни, были характерны значения показателей гемостаза: ПТИ > 88,7%, для ВРП ≤ 130,6 сек, для Ф > 3.9 г/л, для ТПГ > 6.3 мин, для ФА ≤ 364 мин. Для геморрагических осложнений, начиная с 20-х суток травматической болезни, были характерны значения показателей гемостаза: ПТИ ≤ 88,7%, для ВРП > 130,6 сек, для Ф ≤ 3.9 г/л, для ТПГ ≤ 6,3 мин, для ФА > 364 мин. На рисунке 6.4 представлены критерии геморрагических и тромбоэмболических сосудистых осложнений в посттравматическом периоде у пострадавших.

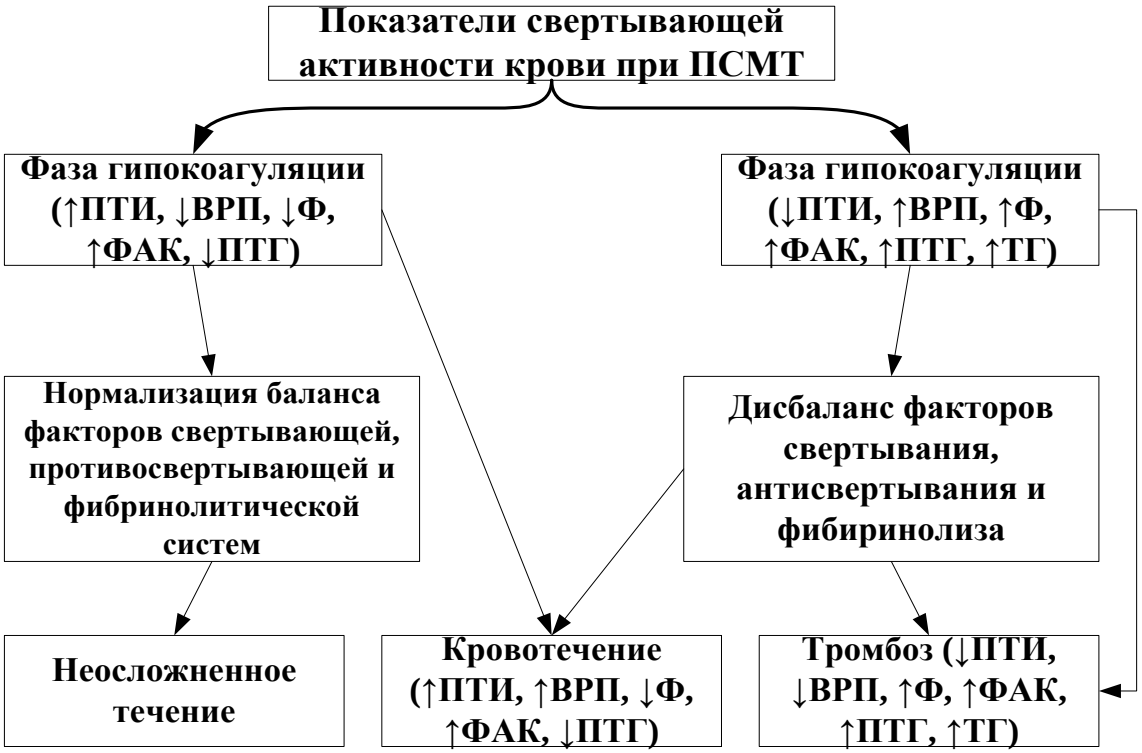

Рисунок 6.4 – Критерии геморрагических и тромбоэмболических сосудистых осложнений в посттравматическом периоде у пострадавших

Таким образом, при развитии гемостатических осложнений показатели коагулограммы были более контрастными в отношении прогностической значимости характера осложнений. При возникновении тромбоэмболических осложнений эти показатели указывали на гиперкоагуляционное состояние, а при геморрагических – на гипокоагуляционное состояние крови. Во всех случаях осложнений активность фибринолиза была высокой. Наибольшей она была при геморрагических осложнениях в день их возникновения.

Полученные в ходе исследования данные об особенностях нарушения агрегационного состояния крови при инфекционных и гемостатических осложнениях травматической болезни позвоночника и спинного мозга должны лежать в основе совершенствования лечебной тактики лечения пациентов.

Выводы.

1. В динамике травматической болезни позвоночника и спинного мозга коагуляционная активность крови изменяется фазно: в начале регистрируется фаза гиперкоагуляции, а затем гипокоагуляции. При неосложненном течении фаза гиперкоагуляции заканчивается к 10-м суткам болезни, а фаза гипокоагуляции – не выражена. При осложненном инфекцией течении фаза гипокоагуляции к 10-м суткам не заканчивается. Уровень фибринолиза у пациентов с неосложненным течением выше, чем у тех, у кого развиваются инфекционные осложнения.

2. За 1-2 дня до развития инфекционных осложнений у пациентов имеет место снижение значений протромбинового индекса на 22,6% ($p<0,05$) и увеличение времени рекальцификации плазмы на 57,4% ($p<0,05$). Эти изменения указывают на состояние гипокоагуляции. Между тем, другие показатели коагулограммы свидетельствуют о гиперкоагуляции. Несинхронность изменения показателей коагулограммы при развитии инфекционных осложнений свидетельствовала об истощении запасов тканевых факторов свертывания крови, в первую очередь витамина K_1,

факторов V, VII, X и ионизированного кальция.

3. Показатели коагулограммы у больных с инфекционными осложнениями не имеют клинически значимой картины изменений, а у пациентов с сосудистыми осложнениями имеют.

4. Характер изменения показателей коагулограммы позволяли дифференцировать только сосудистые осложнения травматической болезни. Для тромбоэмболических осложнений, начиная с 20-х суток травматической болезни, характерны значения показателей гемостаза: ПТИ > 88,7%, ВРП ≤ 130,6 сек, Ф > 3,9 г/л, ТПГ > 6,3 мин, ФА ≤ 364 мин. Для геморрагических осложнений были характерны значения показателей гемостаза: ПТИ ≤ 88,7%, ВРП > 130,6 сек, Ф ≤ 3,9 г/л, ТПГ ≤ 6,3 мин, ФА > 364 мин.

5. Сведения об особенностях нарушения агрегационного состояния крови при инфекционных и гемостатических осложнениях травматической болезни позвоночника и спинного мозга должны лежать в основе совершенствования лечебной тактики лечения пациентов.

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По абсолютной величине летальных исходов у лиц молодого, наиболее трудоспособного возраста, травматизм выходит на первое место [9, 31, 56]. Стремительный рост травматизма во всех без исключения индустриально развитых странах сегодня является общепризнанным и дает основание многим исследователям говорить об эпидемии травмы [2, 38, 48]. При этом необходимо отметить, что в последние годы существенно увеличилась доля тяжелых и комбинированных травм, наиболее часто приводящих к развитию шока [36, 46, 69]. В настоящее время на территории бывших народных республик – ДНР и ЛНР, рост травматизма и тяжести повреждений еще обусловливается гражданской войной, развязанной украинским правительством, и проведением Россией специальной военной операции.

Тяжелая спинномозговая травма, описываемая термином «травматическая болезнь позвоночника и спинного мозга», имеет важное не только медицинское, но и социальное значение [2, 46, 87, 126]. До 80% всех травм позвоночника и спинного мозга сопровождаются осложнениями [56, 81, 90]. В общей структуре всех осложнений имеют значение осложнения, вызванные нарушением гемостаза (тромбоэмболические и геморрагические) [9, 50, 87]. Они хотя и встречаются реже инфекционных, но представляют серьёзную опасность для жизни пациентов [5, 13, 95].

Важными патогенетическими механизмами травматической болезни позвоночника и спинного мозга являются изменения в параметрах микробного пейзажа, клеточного метаболизма, костной регенерации, агрегационного состояния крови и иммунограммы [6, 19, 59, 70, 85]. Знание различий в таких механизмах у пациентов с неосложненным течением травматической болезни и при сосудистых осложнениях будет способствовать обогащению теории травматической болезни, разработке

методов прогнозирования этих осложнений и их профилактики. Однако в настоящее время в знаниях развития механизмов сосудистых осложнений имеется пробел, а методы их прогнозирования не достаточно разработаны.

Работа выполнена с целью: характеристики сосудистых осложнений и патофизиологической оценки оксидативного стресса, костного метаболизма, агрегационного состояния крови и иммунной реактивности организма у пациентов с травматической болезнью позвоночника и спинного мозга и разработки на основании показателей нарушенного метаболизма, иммунитета и гемостаза критериев тяжести состояния и методов прогнозирования сосудистых осложнений.

В работе изучены микробиологические, биохимические, иммунологические и гемостатические показатели крови у 232 пациентов в возрасте от 20 до 55 лет с травмой позвоночника и спинного мозга, поступивших на лечение в Донецкую областную травматологическую больницу и Республиканский травматологический центр МЗ ДНР в 2006-2022 гг. Мужчин было 194 человека (83,6%), женщин 38 (16,4%).

В процессе лечения травма позвоночника оказалась неосложненной у 25,4% (n=59) и осложненной у 74,6% (n=173) человек. По факту наличия инфекционных и сосудистых осложнений были выделены три группы пациентов: первая с неосложненным течением (n=59), вторая – с осложненным инфекцией течением (n=106), третья – с осложнениями сосудистого плана (n=67). Третья группа пациентов была разделена на две подгруппы. Первая подгруппа представлена тромбоэмболическими (n=38), а вторая геморрагическими (n=29) осложнениями.

В работе применены современные инструментальные, бактериологические, биохимические, гемостатические и иммунологические методы исследования. Все лабораторные показатели определяли на 2-й, 10-й дни травматической болезни, а в периоде между 15-м и 30 днями – 1 раз в 3 дня. Контролем служили данные исследований крови практически здоровых людей – доноров крови (n=20). По показателям пола и возраста группы

пациентов и контроля не различались.

Все пострадавшие были прооперированы под общей анестезией в срок до 3-х суток с момента поступления в клинику. При выполнении оперативных вмешательств на позвоночнике чаще всего применяли методику транспедикулярной фиксации погружными фиксаторами [7, 9, 12, 13, 38]. В пред- и послеоперационном периоде пациенты получали стандартную терапию, принятую в клинике.

Работа состояла из нескольких этапов исследования. На первом этапе изучена структура инфекционно-воспалительных и сосудистых осложнений. На втором этапе исследования выявлены особенности нарушения костного метаболизма, перекисного окисления липидов, функции иммунной системы и агрегационного состояния крови в динамике травматической болезни, на третьем этапе разработаны критерии и методы прогнозирования сосудистых осложнений по данным изученных показателей.

В остром периоде (до 3 суток) травматической болезни все изученные нами изменения костного метаболизма, перекисного окисления липидов, функции иммунной системы и агрегационного состояния крови были следствием единой сложной стресс-реакции организма, развившейся в ответ на чрезвычайный раздражитель – механическую травму. Дальнейшие патофизиологические изменения, происходящие в организме пострадавших в раннем (более 3 суток) и позднем (более 20 суток) посттравматическом периоде, были обусловлены реакцией организма на глубокие нарушения физиологических процессов в организме и сдвигами во многих системах жизнеобеспечения, произошедшими в остром периоде [46, 69]. Такие изменения, происходящие в организме пациентов после острого периода, ряд авторов рассматривает как эволюционно выработанную защитно-приспособительную реакцию, связанную с механизмами компенсации и адаптации. К примеру, некоторые биохимические сдвиги, включающие увеличение уровня катехоламинов, глюкозы, факторов свертывания в крови, могут противодействовать опасным для жизни последствиям перелома

костей и первичного нарушения функции отдельных органов и систем, однако весь комплекс патохимических изменений, происходящих в период после травмы, ими рассматривается как болезнь срыва адаптации [31, 46].

Известно, что общие и локальные изменения, вызванные механическим повреждением, приводят к расстройствам функций поврежденных органов и гипоксии, а также вызывают токсемию эндогенного происхождения и болевой синдром. [31, 37]. Совокупность местных и системных нарушений физиологического гомеостаза в последующем приводит к недостаточности функции органов, непосредственно не затронутых травмой, и служит основой для формирования полиорганной недостаточности и различных осложнений [9, 36, 44].

Полученный нами материал, свидетельствовал, что у 75,3% пострадавших со спинно-мозговой травмой в раннем периоде травматической болезни позвоночника и спинного мозга возникали инфекционно-воспалительные осложнения. Основными инфекционно-воспалительными осложнениями в этом периоде травматической болезни являлись бронхо-легочные (18,8%), урологические (16,1%), сепсис (5,4%), нагноение операционных ран (22,4%), пролежни (14,8%) и дисбактериоз (22,5%). Частота и структура этих осложнений зависели от тяжести состояния пострадавших и локализации повреждений. Нами установлены возбудители в области хирургического вмешательства при осложненном течении травматической болезни позвоночника и спинного мозга в раннем ее периоде. Ими являлись представители Staphylococcus spp. (S. aureus, S. epidermidis), доля которых в общей структуре возбудителей составляла 45,7%. При этом среди всех штаммов стафилококков в 66% случаев выявлялись резистентные к метициллину изоляты. Грамотрицательные возбудители выделялись в 32% случаев. Среди них высевались в основном P. aeruginosa и E. coli. Все штаммы этих микроорганизмов продуцировали

фермент бета-лактамазу. Полирезистентный характер выявленной микрофлоры указывал на госпитальный характер развившихся инфекций.

Основными сосудистыми осложнениями являлись кровотечения из органов желудочно-кишечного тракта (8,2%) и тромбоэмболические (в основном тромбоз вен ног, 11,6%). В структуре всех осложнений кровотечения составляли 16,8%, тромбозы и эмболии – 22,0%.

У пострадавших в первые дни после травмы и операции имели место расстройства костного метаболизма, перекисного окисления липидов, функции иммунной системы и агрегационного состояния крови. Эти нарушения у пациентов первой группы, у которых течение травматической болезни протекало без осложнений, к 10-му дню заканчивались и происходило восстановление метаболизма и иммунной реактивности. Весь комплекс метаболических, иммунологических и гемостатических изменений, наблюдаемых в посттравматическом периоде, можно было отнести либо к реакциям неспецифического (системного), либо специфического (локального) ответа. Интенсивность первых не зависела от этиологии, тяжести и локализации травмы, а характер вторых зависел от особенностей и силы воздействия повреждающего фактора и локализации повреждения [2, 31].

У пациентов с осложненным инфекцией течением травматической болезни по сравнению с группой, у которых осложнений не было, восстановление метаболизма, иммунной реактивности и гемостаза происходило позже. В периоде 10-20 суток полученные показатели костного метаболизма, перекисного окисления липидов, функции иммунной системы и агрегационного состояния крови отражали наибольшую степень нарушений. Существенных различий между показателями костного метаболизма, перекисного окисления липидов, и функции иммунной системы в подгруппах, различающихся по виду сосудистых осложнений, не было, что

подтверждало неспецифический характер этих нарушений. Различия в подгруппах имелись только в показателях агрегационного состояния крови. Связь повреждений, вызванных механическим фактором, с собственно-патологическими и защитно-приспособительными реакциями организма представлена на рисунке 1.

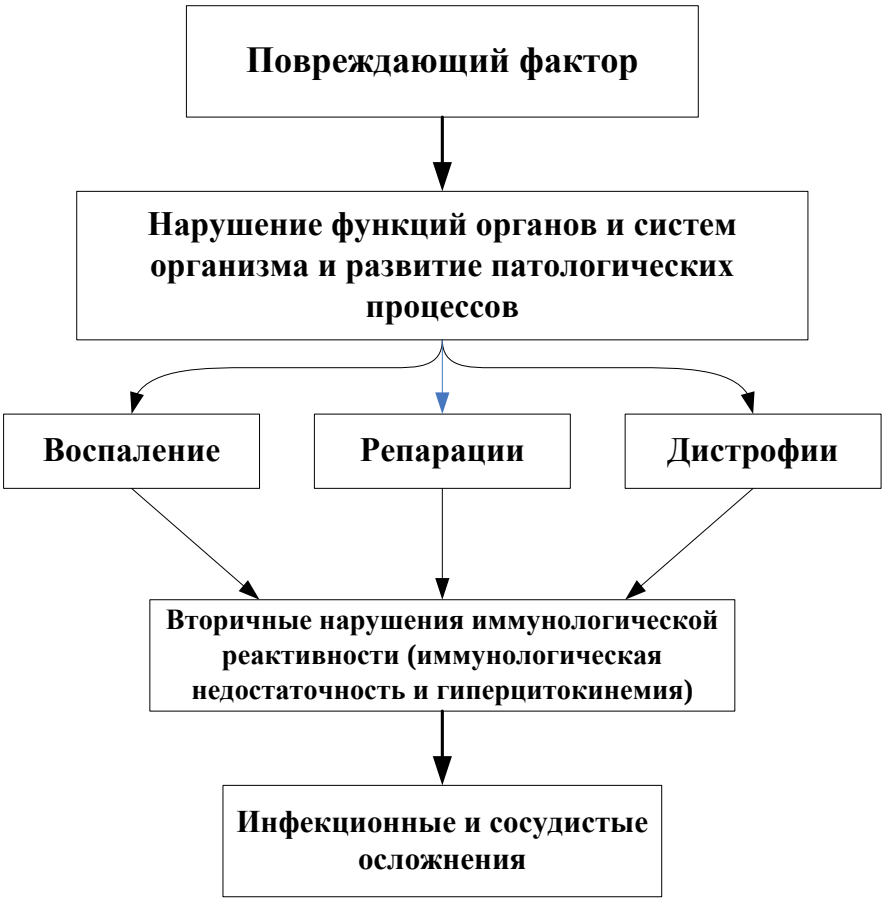

Рисунок 1 – Основные патологические процессы, приводящие к инфекционным и сосудистым осложнениям в раннем периоде травматической болезни

Для сосудистых осложнений, начиная с 20-х суток травматической болезни, были характерны значения показателей костного метаболизма: ОК> 35,2 нг/мл, ПТГ > 53,3 нг/мл, 25(OH) D_3< 17,9 нг/мл, ЩФ > 126,1 МЕ, β-CrossLaps> 1,0 нг/мл (рисунок 2).

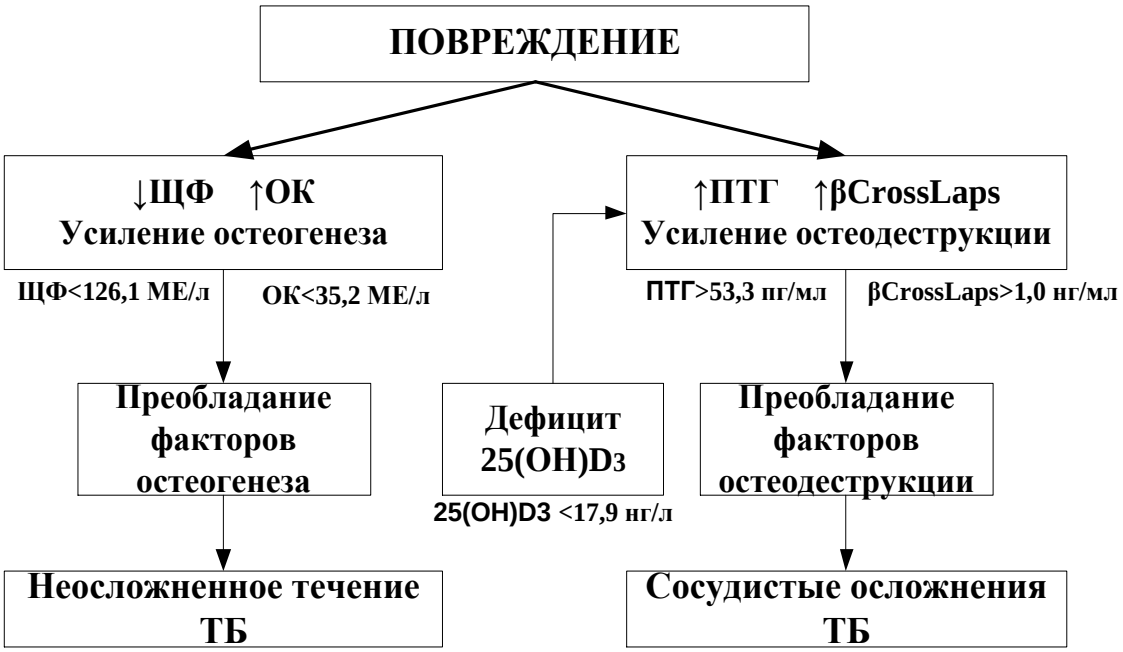

Рисунок 2 – Факторы остеогенеза и остеодеструкции, влияющие на развитие сосудистых осложнений травматической болезни позвоночника и спинного мозга у пострадавших

Соответственно для показателей оксидативного стресса сосудистые осложнения развивались при: ДК > 120,6 мкмоль/л, МДА > 20,1 мкмоль/л, концентрация α–токоферола < 13,5 мкмоль/л, активность Кат < 51,5 мкКат/ч*л, СОД < 4.6 МЕ/мг Нв, ГПО <37,0 ед/г Нв (рис. 3).

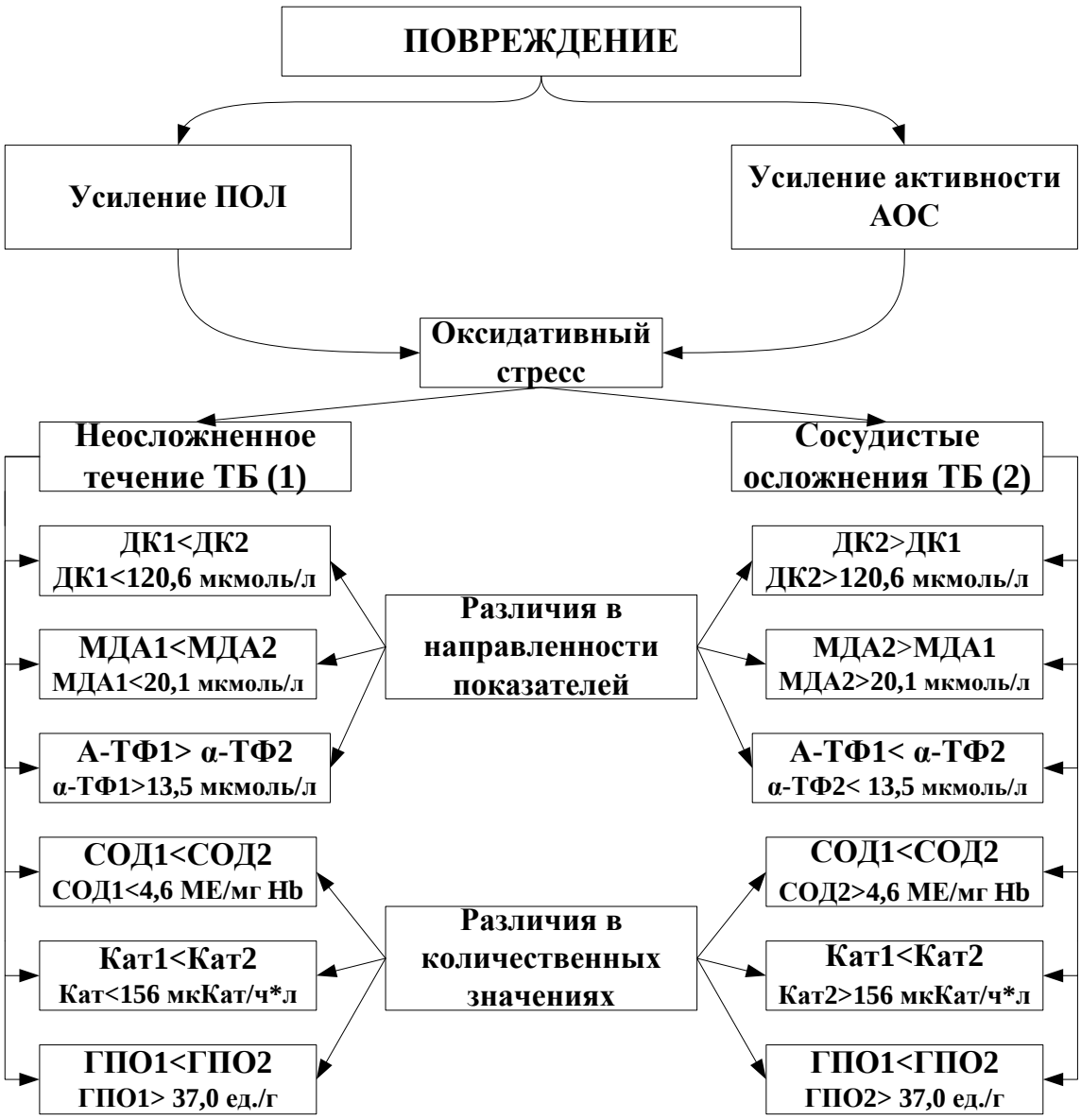

Рисунок 3 – Факторы оксидативного стресса, влияющие на развитие сосудистых осложнений травматической болезни позвоночника и спинного мозга

В патогенетическом плане весь спектр описанных нарушений в составе крови был обусловлен гипоксией, которая в поврежденных органах и тканях вызывала расстройства энергетического обмена, в частности, развитие лактатацидоза (вследствие активации анаэробного звена энергообмена) [37, 61], повышение интенсивности перекисного окисления липидов [22, 41], снижение антиоксидантной активности [43, 49] и активацию клеточного

апоптоза [14, 44].

От уровня описанных нами системно-метаболических нарушений, как было показано рядом авторов, зависело: развитие гипо- и диспротеинемии [6], дислипидемии [46, 49], эндогенной токсемии [31], нарушение водно-солевого и минерального баланса [26, 52], в том числе сопровождающегося потерями микроэлементов (железо, медь, селен) [21, 53].

В наших исследованиях иммунологический статусу пациентов с тяжелой травмой позвоночника и спинного мозга в посттравматическом периоде также претерпевал существенные изменения. Изменялось количество и состав иммунных клеток, снижалась пролиферативная активность лимфоцитов, росло содержание про- и антивоспалительных факторов сыворотки крови, причем рост провоспалительных факторов был более значителен, чем антивоспалительных.

Для сосудистых осложнений в периоде 20 суток травматической болезни были характерны значения иммунологических показателей: числа лейкоцитов > 7,0 * 10^9/л, для $CD3^+$-лимфоцитов ≤ 1,0* 10^9/л, для $CD4^+$-лимфоцитов ≤ 0,6* 10^9/л, для $CD19^+$-лимфоцитов >0,23* 10^9/л, для $CD56^+CD16$-лимфоцитов ≤ 0,2* 10^9/л, для ИЛ-1β >56 пг/мл, для ИЛ-4 >52 пг/мл, для ИЛ-6 >31 пг/мл, для ИЛ-8 >32 пг/мл, для ИЛ-10 >44 пг/мл, для ФНО-α > 36 пг/мл (рисунок 4).

Рисунок 4 – Иммунологические критерии сосудистых осложнений в раннем периоде травматической болезни позвоночника и спинного мозга

Нами показано, что в динамике травматической болезни позвоночника и спинного мозга коагуляционная активность крови изменялась фазно: в

начале регистрировалась фаза гиперкоагуляции, а затем гипокоагуляции. При неосложненном течении фаза гиперкоагуляции заканчивалась к 10-м суткам болезни, а фаза гипокоагуляции – не была выраженной. При осложненном инфекцией течении фаза гипокоагуляции к 10-м суткам не заканчивалась. Уровень фибринолиза у пациентов с неосложненным течением был выше, чем у тех, у кого развивались инфекционные осложнения. Показатели коагулограммы при развитии инфекционных и сосудистых осложнений травматической болезни свидетельствовали об истощении запасов тканевых факторов свертывания крови, в первую очередь витамина K_1, факторов V, VII, X и ионизированного кальция. У пациентов с сосудистыми осложнениями на основании показателей коагулограммы дифференцировались подгруппы с тромбоэмболическими и геморрагическими осложнениями.

Для тромбоэмболических осложнений, в частности начиная с 20-х суток травматической болезни, были характерными значения показателей: ПТИ > 88,7%, ВРП ≤ 130,6 сек, Ф > 3,9 г/л, ТПГ > 6.3 мин, ФА ≤ 364 мин. Для геморрагических осложнений были характерными значения: ПТИ ≤ 88,7%, ВРП > 130,6 сек, Ф ≤ 3,9 г/л, ТПГ ≤ 6,3 мин, ФА >364 мин.

На основании показателей костного метаболизма – ОК, ПТГ, $25(OH)D_3$, ЩФ, β-CrossLaps, перекисно-окислительного баланса – перекисного окисления липидов (ДК, МДА) и антиоксидантной системы (α-токоферол, Кат, СОД, ГПО), одиннадцати иммунологических показателей, включающих в себя общее количество лейкоцитов, число $CD3^+$, $CD4^+$, CD19, $CD56^+CD16^+$, концентрации ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО-α нами были разработаны методы прогнозирования сосудистых осложнений.

При оценке значимости всех этих биохимических и иммунологических показателей в прогнозе осложненного течения травматической болезни применена формула Байеса А. и статистический метод Вальда [27] с вычислением коэффициентов (ДК) отражающих логарифмическую меру информативности оценочных признаков по формуле:

$$ДК = 10*\log(P_2/P_1), \quad (1)$$

где: ДК – коэффициент информативности признака в у.е.; P_1 – вероятность развития неосложненного течения травматической болезни при указанных в таблицах 1 - 3 значениях признаков в %; P_2 – вероятность развития осложненного течения травматической болезни при противоположных значениях указанных в таблицах 1 - 3 признаков в %.

Таблица 1 – Показатели костного метаболизма и их логарифмическая мера информативности в виде коэффициента ДК, характеризующего возможность развития сосудистых осложнений в раннем периоде травматической болезни

Критерии, ед.		Вероятность, %		ДК, у.е.
		Нет осложнений (P_1)	Есть осложнения (P_2)	
ОК	≥35,2	40	10	-6,0
	<35,2	12	38	5,0
ПТГ	≥53,3	39	11	-2,8
	<53,3	12	38	5,0
25(OH)D_3	<17,9	6	44	-8,7
	≥17,9	8	32	6,0
ЩФ	≥126,1	43	7	-7,9
	<126,1	9	41	6,6
β-CrossLaps	≥1,0	44	6	-8,7
	<1,0	5	45	9,7

Таблица 2 – Показатели оксидативного стресса и их логарифмическая мера информативности в виде коэффициента ДК, характеризующего возможность развития сосудистых осложнений в раннем периоде травматической болезни

Критерий, ед.	Вероятность, %		ДК, у.е.
	Нет осложнений (P_1)	Есть осложнения (P_2)	
ДК > 120,6 мкмоль/мл	37	13	–4,5
ДК < 120,6 мкмоль/мл	14	36	4,1
МДА > 20,1 мкмоль/мл	35	15	3,2
МДА < 20,1 мкмоль/мл	16	34	3,3
α-токоферол > 13,5 мкмоль/л	21	29	1,4
α-токоферол < 13,5 мкмоль/л	33	17	–2,9
Кат > 51,5 мкКат/ч*л	17	33	2,9
Кат < 51,5 мкКат/ч*л	36	14	–4,1
СОД > 4,6 МЕ/мг Нв	16	34	3,3
СОД < 4,6 МЕ/мг Нв	35	15	–3,7
ГПО > 37,0 ед/г Hb	13	38	5,0
ГПО < 37,0 ед/г Hb	31	19	–2,1

Таблица 3 – Иммунологические показатели и их логарифмическая мера информативности в виде коэффициента ДК, характеризующего возможность развития сосудистых осложнений с 20-го дня травматической болезни

Критерии, ед.		Вероятность, %		ДК, у.е.
		Неосложненное течение (P_2)	Осложненное течение(P_1)	
Количество лейкоцитов, 10^9/л	≤ 7,0	67	33	-3,0
	>7,0	36	64	2,5
Количество $CD3^+$-лимфоцитов, 10^9/л	≤1,0	39	61	2,0
	>1,0	58	42	-1,4
Количество $CD4^+$-лимфоцитов, 10^9/л	> 0,6	63	37	-2,3
	≤ 0,6	34	66	2,9
Количество $CD19^+$-лимфоцитов, 10^9/л	≤ 0,23	65	35	-2,7
	> 0,23	33	67	3,1
Количество $CD56^+CD16^+$-лимфоцитов, 10^9/л	> 0,2	67	33	-3,1
	≤ 0,2	14	36	2,1
Концентрация ИЛ-1β, пг/мл	≤ 56,0	72	28	-4,1
	> 56,0	31	69	3,5
Концентрация ИЛ-4, пг/мл	≤ 52,0	72	28	-4,1
	> 52,0	30	70	3,7
Концентрация ИЛ-6, пг/мл	≤ 31,0	76	24	-5,0
	>31,0	28	72	4,1
Концентрация ИЛ-8, пг/мл	≤ 32,0	77	23	-5,2
	> 32,0	31	69	3,5
Концентрация ИЛ-10, пг/мл	≤ 44,0	80	20	-6,0
	> 44,0	23	77	5,4
Концентрация ФНО-α, пг/мл	≤ 36,0	73	27	-4,3
	> 36,0	21	79	5,8

Согласно формулы Байеса и статистического анализа Вальда

положительные значения «ДК» исключают развитие сосудистых осложнений, отрицательные – указывают на такое развитие. Для окончательного заключения о развитии осложнений у пациентов значения индивидуальных коэффициентов «ДК» нужно просуммировать. Если полученная их сумма будет больше или равна +20, то у тестируемых пострадавших следует с вероятностью 95% исключить появление сосудистых осложнений в раннем периоде травматической болезни. Если сумма будет меньше или равна –20, то с такой же вероятностью следует в раннем периоде травматической болезни предположить появление сосудистых осложнений. Если сумма коэффициентов будет лежать в интервале от +20 до –20, то точность прогноза снижается [27].

Точность разработанного метода прогнозирования сосудистых осложнений по показателям костного метаболизма, определенная на независимой выборке 20 историй болезни составила 85,0% (17 пациентов; из них в 8 случаях с вероятностью 95% подтвердился положительный, а в 9 отрицательный прогноз появления сосудистых осложнений). Точность метода прогнозирования сосудистых осложнений по показателям оксидативного стресса, проведенная на независимой выборке 18 историй болезни составила 88,9% (16 пациентов; из них в 7 случаях с вероятностью 95% подтвердился положительный, а в 9 отрицательный прогноз появления сосудистых осложнений). Точность прогнозирования метода по иммунологическим показателям, установленная на независимой выборке 20 историй болезни пострадавших с тяжелой спинномозговой травмой, составила 95% (в 18 из 20 случаев имело место совпадение прогнозируемых и реальных событий).

На основании полученных данных, основными лечебными мишенями для восстановления нарушенных функций и гомеостаза у пострадавших с травматической болезнью позвоночника и спинного мозга и профилактики сосудистых осложнений являются: устранение нарушений обмена и остеогенеза, оксидативный стресс, расстройств гемостаза, коррекция

нейроэндокринной регуляции и изменённой иммунологической реактивности. Количественная оценка выраженности нарушений на уровне обмена веществ и функциональной активности систем, в первую очередь – нейрогуморальной, гемостатической и иммунной, лежит в основе прогностических критериев инфекционных осложнений и оптимизации терапии пострадавших.

Таким образом, на основании полученных данных нами дана характеристика сосудистых осложнений и патофизиологическая оценка оксидативного стресса, костного метаболизма, агрегационного состояния крови и иммунной реактивности организма у пациентов с травматической болезнью позвоночника и спинного мозга и с учетом информативных показателей нарушенного метаболизма, иммунитета и гемостаза разработаны критерии тяжести состояния и методы прогнозирования сосудистых осложнений.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с тяжелой спинно-мозговой травмой в 74,6% случаев имели место инфекционно-воспалительные, а у 28,9% пациентов с 20-х суток еще и сосудистые осложнения. Основными сосудистыми осложнениями являлись кровотечения из органов желудочно-кишечного тракта (16,8%) и тромбоэмболические (в основном тромбоз вен ног, 22,0%).

2. Основными возбудителями в области хирургического вмешательства при осложненном течении травматической болезни позвоночника и спинного мозга в раннем ее периоде являются представители Staphylococcus spp. (S. aureus, S. epidermidis), доля которых в общей структуре возбудителей составляет 45,7%. Грамотрицательные возбудители выделяются в 32% случаев. Полирезистентный характер выявленной микрофлоры указывает на госпитальный характер развившихся инфекций.

3. У всех пострадавших в первые дни после травмы имеют место расстройства костного метаболизма и изменяется баланс между оксидантной и антиоксидантной системами. При этом также нарушается иммунологическая реактивность и коагуляционный гомеостаз. Все эти изменения у пациентов с неосложненным течением травматической болезни к 10-му дню заканчиваются и происходит восстановление метаболизма. У пациентов с осложненным инфекцией течением восстановление метаболизма, иммунитета и коагуляции происходило позже – к 20-му, у пациентов с сосудистыми осложнениями - к 30-мудню болезни.

4. Для сосудистых осложнений, начиная с 20-х суток травматической болезни, характерны значения показателей костного метаболизма: ОК> 35,2 нг/мл, ПТГ > 53,3 нг/мл, 25(OH)D_3< 17,9 нг/мл, ЩФ > 126,1 МЕ, β-CrossLaps> 1,0 нг/мл, а также значения показателей оксидативного стресса: ДК > 120,6 мкмоль/л, МДА >20,1 мкмоль/л, концентрация α–токоферола <13,5 мкмоль/л, активность Кат < 51,5 мкКат/ч*л, СОД <4,6 МЕ/мг Нв, ГПО <37,0 ед/г Нв.

5. При сосудистых осложнениях травматической болезни позвоночника и спинного мозга установлена депрессия пролиферативной активности Т-лимфоцитов с параллельным увеличением концентрации анти- и провоспалительных цитокинов. Для сосудистых осложнений, начиная с 20-х суток травматической болезни, были характерны значения иммунологических показателей: числа лейкоцитов > 7,0 * 10^9/л, для $CD3^+$-лимфоцитов ≤ 1,0* 10^9/л, для $CD4^+$-лимфоцитов ≤ 0,6* 10^9/л, для $CD19^+$-лимфоцитов >0,23* 10^9/л, для $CD56^+$CD16-лимфоцитов ≤ 0,2* 10^9/л, для ИЛ-1β >56 пг/мл, для ИЛ-4 >52 пг/мл, для ИЛ-6 > 31 пг/мл, для ИЛ-8 >32 пг/мл, для ИЛ-10 >44 пг/мл, для ФНО-α >36 пг/мл.

6. В динамике травматической болезни позвоночника и спинного мозга коагуляционная активность крови изменяется фазно: в начале регистрируется фаза гиперкоагуляции, а затем гипокоагуляции. Уровень фибринолиза у пациентов с неосложненным течением выше, чем у тех, у кого развиваются инфекционные и сосудистые осложнения. Для сосудистых осложнений характерно истощение запасов тканевых факторов свертывания крови, в первую очередь витамина K_1, факторов V, VII, X и ионизированного кальция.

7. Для тромбоэмболических осложнений, начиная с 20-х суток травматической болезни, характерны значения показателей гемостаза: ПТИ > 88,7%, ВРП ≤ 130,6 сек, Ф > 3.9 г/л, ТПГ > 6,3 мин, ФА ≤ 364 мин. Для геморрагических осложнений были характерны значения показателей гемостаза: ПТИ ≤ 88,7%, ВРП > 130,6 сек, Ф ≤ 3,9 г/л, ТПГ ≤ 6,3 мин, ФА >364 мин.

8. На основании учета показателей костного метаболизма (ОК, ПТГ, 25(OH)D_3, ЩФ и β-CrossLaps), перекисного окисления липидов (ДК, МДА) и антиоксидантной системы (α-токоферол, Кат, СОД, ГПО), а также иммунологических показателей, включающих в себя общее количество лейкоцитов, число $CD3^+$-, $CD4^+$-, CD19, $CD56^+CD16^+$, концентрации ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО-α,начиная с 20-х суток травматической болезни могут быть разработаны методы прогнозирования сосудистых

осложнений, имеющие точность не менее 85%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения эффективности лечения пациентов с травмой позвоночника и спинного мозга необходимо осуществлять учет индивидуальной реактивности организма и использовать для этого ряд биохимических и иммунологических показателей нарушенного костного метаболизма, окислительного стресса, сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и иммунологической реактивности организма в виде критериев прогноза инфекционных и сосудистых осложнений.

2. Для прогнозирования сосудистых осложнений в раннем периоде ТБ позвоночника и спинного мозга должны применяться разработанные нами биохимические и иммунологические критерии, а также методы прогнозирования. В частности, о сосудистых осложнениях в раннем периоде ТБ свидетельствуют значения показателей ОК > 35,2 нг/мл, ПТГ > 53,3 нг/мл, $25(OH)D_3$ < 17,9 нг/мл, ЩФ > 126,1 МЕ, β-CrossLaps > 1,0 нг/мл, а также значения показателей оксидативного стресса: ДК > 120,6 мкмоль/л, МДА > 20,1 мкмоль/л, концентрация α–токоферола < 13,5 мкмоль/л, активность Кат < 51,5 мкКат/ч*л, СОД < 4,6 МЕ/мг Нв, ГПО < 37,0 ед/г Нв.

В пользу сосудистых осложнений также свидетельствуют значения иммунологических показателей: числа лейкоцитов > 7,0 * 10^9/л, для $CD3^+$-лимфоцитов ≤ 1,0* 10^9/л, для $CD4^+$-лимфоцитов ≤ 0,6* 10^9/л, для $CD19^+$-лимфоцитов > 0,23* 10^9/л, для $CD56^+CD16$-лимфоцитов ≤ 0,2* 10^9/л, для ИЛ-1β > 56 пг/мл, для ИЛ-4 > 52 пг/мл, для ИЛ-6 > 31 пг/мл, для ИЛ-8 > 32 пг/мл, для ИЛ-10 > 44 пг/мл, для ФНО-α > 36 пг/мл.

3. Для тромбоэмболических осложнений характерны значения показателей гемостаза: ПТИ > 88,7%, ВРП ≤ 130,6 сек, Ф > 3,9 г/л, ТПГ > 6,3 мин, ФА ≤ 364 мин. Для геморрагических осложнений характерны значения: ПТИ ≤ 88,7%, ВРП > 130,6 сек, Ф ≤ 3,9 г/л, ТПГ ≤ 6,3 мин, ФА > 364 мин.

4. Для профилактики инфекционных и сосудистых осложнений ТБ позвоночника и спинного мозга в схемы лечения пациентов целесообразно

включать в качестве дополнительных патогенетических средств препараты витамина D_3, корректоры нарушений костного метаболизма, ПОЛ, низкой активности антиоксидантной системы, агрегатного состояния крови и иммунологической недостаточности.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВРП – время рекальцификации плазмы

ГПО – глутатионпероксидаза

ДК – диеновые конъюгаты

Кат – каталаза

КФ – концентрация фибриногена

МДА – малоновый диальдегид

НСТ-тест – нитросиний тетразолиевый тест

ОК – остеокальцин

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПТГ – паратиреоидный гормон

ПТИ - протромбиновый индекс

СОД – супероксиддисмутаза

ТТ – тромботест

ТПГ – толерантность плазмы к гепарину

ФА – фагоцитарная активность

ФАК – фибринолитическая активность крови

ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа

ФЧ – фагоцитарное число

ХС – холестерин

ЩФ – щелочная фосфатаза

$CD3^+$ – Т-лимфоциты.

$CD3^+$ $CD4^+$ Т-хелперы.

$CD3^+$ $CD8^+$ цитотоксические Т-лимфоциты.

$CD56^+$ $CD16^+$ Т-киллеры.

$CD3^+$, $CD19^+$) В–лимфоциты.

CD25 – В-лимфоциты с рецептором ИЛ-2 (активированные).

HLA-DR – активированные Т-лимфоциты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амелина О.А. К вопросу о периодизации травматической болезни спинного мозга / О.А. Амелина, А.Ю. Макаров // Тез. Докл. 1 съезда нейрохирургов Российской Федерации.- Екатеринбург, 1995.- С. 124 – 125.

2. Ашкулаков С.К. Эпидемиология травм позвоночника и спинного мозга / С.К. Ашкулаков, Т.Т. Керимбаев // Мат. 3 съезда нейрохирургов России. — С.-Петербург, 2007. — С. 182.

3. Бердюгин К.А. Способ дооперационного прогнозирования замедленного формирования костного блока при остеосинтезе позвоночника устройством внешней фиксации / К.А. Бердюгин, О.В. Бердюгина // Фундаментальные исследования. – 2013. – №9-6. – С. 991-993.

4. Бердюгин К.А. Способ прогнозирования послеоперационных осложнений в травматологии и ортопедии / К. А. Бердюгин, О. В. Бердюгина // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 6. – С. 14-18.

5. Бережнова Н.И. Патофизиология системы гемостаза/ Н.И. Бережнова, Н.Л. Богуш: Методические рекомендации для студентов. – М., 2013. – 38 с.

6. Боряк А.Л. Нарушения метаболизма костной ткани и прогнозирование остеопоротических переломов позвонков в постменопаузальном периоде у женщин / А.Л. Боряк, С.Е. Золотухин, Н.Н. Шпаченко, Ю.Д. Титов // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2019. – Т.23, №4. – С. 371-376.

7. Бурденко Н.Н. Лечение неосложненных компрессионных переломов позвоночника [Текст] / Х.Х. Рузиев и др. // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2019. – Т. 83, № 2. – С. 66–70.

8. Бурместер Г.Р. Наглядная иммунология [Текст] / Г.Р. Бурместер, А. Пецутто; пер. с англ. – 3-е изд. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2014. – 320 с.

9. Бывальцев В.А. Травма спинного мозга и позвоночника: учебное пособие / В.А., Бывальцев, А.А. Калинин, В.В. Шепелев, Ц.Б. Балданов //

Иркутск: ИГМУ, 2021. – 120 с.

10. Быстрицкая М.А. Структурно-функциональное состояние и метаболизм костной ткани у пациентов с травмой позвоночника и спинного мозга через 5 и более лет после травмы [Текст] / М.А. Быстрицкая, В.В. Поворознюк // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 67–72.

11. Вавилова Т.В. Коагулологические исследования. – Клиническая лабораторная диагностика. Национальное Руководство: в 2 т. – Том 1 / под ред. В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. – М., ГЭОТАР-Медиа, 2012. –С. 749-815.

12. Ваккаро А.Р. Хирургия позвоночника. Оперативная техника / Пер. с англ. под ред. Ю.А. Щербука. – М.: Изд-во Панфилова, 2015. – 440 с.

13. Валеев Е.К. Хирургическая тактика при лечении травматических и патологических переломов грудо-поясничного отдела позвоночника / Е.К. Валеев, А.Л. Гильмерфарб, И.Е Валеев. и др. // Мат. 3 съезда нейрохир. России. — С.-Петербург, 2007. — С. 190-191.

14. Волкова С.А. Основы клинической гематологии: учебное пособие / С.А. Волкова, Н.Н. Боровков. – Н. Новгород: Издательство Нижегородской гос. медицинской академии, 2013 — 400 с.

15. Гаврилова В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилова, М.И. Мишкорудная // Лаборат. дело. – 1983. – №3. – С. 33-36.

16. Гаранина Е.Н. Стандартизация и контроль качества исследования протромбинового времени. / Е.Н. Гаранина, Н.А. Авдеева // Клиническая и лабораторная диагностика. - 1994. - №6. - с. 23-25.

17. Гарднер Д. Базисная и клиническая эндокринология / пер. с англ., под ред. Г.А. Мельниченко. – М.: БИНОМ, 2010. – 383 с.

18. Гельман В.Я. Компьютерный анализ медицинских данных для аспирантов: учебное пособие, издание второе / В.Я. Гельман. – СПб МАПО, 2018. – 65 с.

19. Гельфанд Б.Р. Значение энтеробактерий в этиологии

нозокомиальных инфекций у больных в критических состояниях. Современные возможности антимикробной терапии / Б.Р. Гельфанд, Б.З. Белоцерковский, И.А. Милюкова, Д.Н. Проценко, Е.Б. Гельфанд Т.В. Попов // Анналы хирургии. – 2015. – № 4. - С. 12–26.

20. Гирин С.В. Модификация метода определения активности каталазы в биохимических субстратах / С.В. Гирин // Лаб. диагностика. – 1999. – № 4. – С. 45-46.

21. Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А.М. Горячковский // Одесса: Экология, 2005. – 616 с.

22. Гребенчиков О.А. Молекулярные механизмы окислительного стресса / О.А. Гребенчиков, Т.С. Забелина, Ж.С. Филипповская и др. // Вестник интенсивной терапии. – 2016. – №3. – С. 13 - 21.

23. Грим М. И. Иммунология / М. И. Грим, С. Шаттен, Д. С. Брамберг: Рук-во для врачей / Под ред. У. Пола - М.: Мир, 1989. - Т. 3 - 360 с.

24. Громов М.И. Применение иммуномодуляторов в хирургической практике / М.И. Громов, Э.Н. Каплина // Современные проблемы науки и образования. – 2006. – № 5; URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=533 (дата обращения: 07.09.2022).

25. Громова О.А. Роль кальция и витамина D в профилактике остеопороза / О.А. Громова, Е.М. Гупало // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т.8, №4. – С. 73-82.

26. Грубер Н.М. Цитопротекторная коррекция функциональных микроциркуляторных и гемостатических нарушений при позвоночно-спинальной травме / Н.М. Грубер, Е.К. Валеев, Р.Г. Кузнецова и др. // Практическая медицина . – 2014. – Т2, №4. – С. 52 -55.

27. Гублер Е.В. Вычислительные методы распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер – М.: «Медицина», 1978. – 318 с.

28. Гусев Е.И. Неврология. Национальное руководство / В.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова, А.Б. Гехт. – Москва. – 2009. – 921 с.

29. Дедов И.И. Болезни эндокринной системы: руководство для

врачей // И.И. Дедов, М.Н. Балаболкин, Е.И. Маркова. – М.: Медицина, 2000. – 568 с.

30. Деллинджер Э. П. Профилактическое применение антибиотиков в хирургии [Текст] / Э.П. Деллинджер // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2001. - № 3. - Т. 3. - С. 260-265.

31. Дерябин И.И. Травматическая болезнь [Текст] / И.И. Дерябин, О.С. Насонкин - Л.: Медицина, 1987. - 304 с.

32. Джумабеков С.А. К вопросу о состоянии иммунной системы при различных видах патологии опорно-двигательного аппарата / С.А. Джумабеков, Б.Д. Исаков, Б. Нурудин, А.А. Шералиев // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5.

33. Долгов В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Свирин. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2005 - 227 с.

34. Дуванский В.А. Физические и физико-химические методы в комплексном лечении гнойных ран и трофических язв [Текст]: автореф. дис. … д-ра мед. наук: 14.00.27 / Дуванский Владимир Анатольевич. - М., 2002. - 30 с.

35. Ельчанинов Д. В. Маркеры резорбции и формирования костной ткани у женщин с климактерическим синдромом в период ранней постменопаузы [Текст] / Д.В. Ельчанинов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 10. – С. 21.

36. Жиану К. Военно-полевая хирургия. Т. 2 [Текст] / К. Жиану, М. Балдан, А. Молде – М., 2013. – 692 с.

37. Замечник Т.В. Гипоксия как пусковой фактор развития эндотелиальной дисфункции и воспаления сосудистой стенки (обзор литературы) / Т.В. Замечник, Л.Н. Рогова // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т.19, №2. – С. 393-394.

38. Зарецков В.В. Хирургическое лечение повреждений и заболеваний позвоночника. / В.В. Зарецков, И.А. Норкин, В.Б. Арсениевич и

соавт. – Рыбинск: Рыбинский дом печати, 2007. – 112 с.

39. Зоткин Е.Г. Возможность клинического применения витамина D и его активных метаболитов / Е.Г. Зоткин, О.Я. Шварц // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – №1. – С. 50-59.

40. Зубков М.Н. Практическое руководство по клинической микробиологии и антимикробной терапии для врачей стационарной помощи [Текст] / М.Н. Зубков - М.: МГУП, 2002. - 270 с.

41. Камышников В.С. Справочник по клинико – биохимическим исследованиям в лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – М.: МЕДпресс-информ, 2020. – 920 с.

42. Киселева И.В. Изменение маркеров метаболизма костной ткани в сыворотке крови у больных остеопорозом / И.В. Киселева // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №3. – С. 553-556.

43. Кишун А.А. Назначение и клиническая интерпретация результатов лабораторных исследований // Руководство. – Москва, 2016. – 436 с.

44. Козлов, В.К. Дисфункция иммунной системы в патогенезе травматической болезни [Текст] / В.К. Козлов // Украин. журнал экстрем. медицины. - 2005. - Т.6, №3. - С. 5-16.

45. Конюченко Е.А. Корреляционный анализ содержания α-дефензинов нейтрофилов 1-3 и цитокинов в плазме крови пациентов в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга / Е.А. Конюченко, В.Ю. Ульянов, Г.А. Дроздова, И.А. Норкин // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – 60 (7). – С. 53-55

46. Крылов В.В. Травматическая болезнь спинного мозга. Этиология и патогенез, клиническая картина повреждений спинного мозга. Хирургическое лечение повреждений позвоночника и спинного мозга // Реабилитация больных с травматической болезнью спинного мозга / В.В. Крылов, А.Л. Гринь – М., 2010. – С. 14 -19.

47. Лебедев В.Ф. Иммунопатогенез тяжелых ранений и травм:

возможности иммунокоррекции [Текст] / В.Ф. Лебедев, В.К. Козлов, С.В. Гаврилин // Вестник хирургии. - 2002. - Т.161, №4. - С.85-90.

48. Леонтьев М.А. Эпидемиология спинальной травмы и частота полного анатомического повреждения спинного мозга / М. А. Леонтьев // Актуальные проблемы реабилитации инвалидов. – Новокузнецк, 2003. – С. 37–38.

49. Лысенко В.И. Оксидативный стресс как неспецифический фактор органных повреждений (обзор литературы и собственных исследований) / В.И. Лысенко // Медицина невідкладних станів. – 2020. – Т.16, №1. – С.31-35.

50. Мамаев А.Н. Практическая гемостазиология. М.: «Практическая Медицина», 2014. – 233 с.

51. Машейко И.В. Биохимические маркеры в оценке процессов ремоделирования костной ткани при остеопении и остеопорозе // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – №2. – С. 149-153.

52. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике / В.В. Меньшиков. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.

53. Минченко Б.И. Биохимические маркеры метаболизма костной ткани / Б.И. Минченко // Лабораторная медицина. – 2018. – №3. – С. 45-59.

54. Мироманов А.М. Значение маркеров резорбции костной ткани в прогнозе развития замедленной консолидации переломов длинных костей конечностей / А.М. Мироманов, К.А. Гусев, С.А. Усков // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – №2(90). – С. 53-56.

55. Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения: автореф дис…докт. мед. наук: 14.01.02. / Мокрышева Наталья Георгиевна. – М., 2011. – 23 с.

56. Морозов И.Н. Эпидемиология позвоночно-спинномозговой травмы (обзор) / И.Н. Морозов, С.Г. Млявых // Медицинский альманах. – 2011. – №. 4. – С. 157–159

57. Нагоев Б.С. Значения теста восстановления нитросинего

тетразолия / Б.С. Нагоев, М.Г. Шубич – Нальчик, 1985. – 23 с.

58. Назарова Е.О. Клинико-нейрофизиологические аспекты сочетанной травмы в остром периоде / дисс. на соиск. ученой степени к.м.н. / Ставрополь, 2019. – 165 с.

59. Никонова Е.Л. Микробиота / Е.Л. Никонова, Е.Н. Попова // Москва: Медиа Сфера, 2019. – 256 с.

60. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследований, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: приказ № 535 МЗ СССР от 22 апреля 1985 года. Москва, 1985. – 124 с.

61. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания / Е.Б. Мельщикова [и др.] – Новосибирск, 2006. – С. 109.

62. Орадова А.Ш. Лабораторная диагностика цитокинов (обзорная статья) / А.Ш. Орадова, К.З, Садуакасова, С.Д. Лесова // Вестник КазНМУ. – 2017. – №2. – С. 200-203.

63. Осипов В.П. Современная технология статистической обработки медицинской информации в научных исследованиях / В.П. Осипов, Е.М. Лукьянова, Ю.Г. Антипкин. – К.: ИНТЕРЛИНК, 2003. – 104 с.

64. Павлов С.Б. Участие паратиреоидного гормона и кальцитонина в регуляции метаболизма костной ткани при моделировании его нарушений / С.Б. Павлов // Вестник проблем биологии и медицины. – 2013. – Т.1, №2. – С. 185-189.

65. Панкратова Ю.В. Витамин К-зависимый белок: остеокальцин, матриксный Giα–белок и их внекостные эффекты / Ю.В. Панкратов, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова // Ожирение и метаболизм. – 2013. – №2. – С. 11-18.

66. Панченко Е.П. Концепция атеротромбоза - основа патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Основные направления антитромботической терапии// РМЖ. - 2005; №7(13).- с. 433-440].

67. Панькив И. В. Анализ влияния субклинического гипертиреоза на

параметры костного метаболизма [Текст] / И.В. Панькив // Международный эндокринологический журнал. – 2016. – № 2 (74). – С. 101–105.

68. Радченко В.А. Минеральная плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника после проведения чрескожной вертебропластики у пациентов с остеопорозом [Текст] / В.А. Радченко и др.] // Травма. – 2019. – Т. 20. – № 2. – С. 47–55.

69. Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы, современная стратегия лечения / под ред. Е.К. Гуманенко, В.К. Козлова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 608 с.

70. Практические аспекты современной клинической микробиологии / Л.З. Скала, С.В. Сидоренко, А.Г. Нехорошева и др. – Тверь: ООО «Из-во «Триада», 2004. – 312 с.

71. Прохоренко В.М., Чорний С.И. Патент RU №2272560, 2006.

72. Савченко А.А. Основы клинической иммунометаболомики [Текст] / А.А. Савченко, А.Г. Борисов – Новосибирск: Наука, 2012. – 263 с.

73. Сарап П.В. Оптимизация иммунотропной терапии при ургентной хирургической патологии с учетом кластерной организации иммунной системы [Текст]: дисс. … доктора мед. наук: 14.03.19 / Сарап Павел Владимирович. – Новосибирск, 2014. – 364 с.

74. Сергиенко В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 304 с.

75. Симбирцев, А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – № 3. – С. 16-22.

76. Синкин М.В. Нейрофизиологические методы прогнозирования исхода позвоночно-спинномозговой травмы / М.В. Синкин, А.Ю. Кордонский, Е.М. Иванов, А.А. Гринь // Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. – 2020 . – Т. 84(2). – С. 103-109.

77. Слиняков Л.Ю. Стабилизирующие операции на позвоночнике.

Избранные аспекты: Учебное пособие для ординаторов / Л.Ю. Слиняков, А.В. Гаркави, А.В. Черняев. – Москва: ООО «Изд-во «Медицинское информационное агенство», 2018. – 112 с.

78. Способ прогнозирования остеопоротических переломов позвоночника у женщин старше 50 лет / Ю.О. Варавко, Л.В. Меньшикова, Л.С. Дац, Е.Б. Колесникова // Патент на изобретение RU 2465832 C1, 10.11.2012. Заявка № 2011131274/14 от 26.07.2011.

79. Способ прогнозирования риска возникновения переломов: пат. 2526189 Рос. Федерация: МПК G01N33/50 / Д.Д. Надыршина, Р.И. Хусаинова, Л.И. Селезнева; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВПО «Башкирский гос. университет» (RU); заявл. 24.09.2012; опубл. 20.08.2014.

80. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуратовой кислоты. Современные методы в биохимии. / И.Д. Стальная, Т.Д. Горишвили // М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.

81. Травма спинного мозга и позвоночника: учебное пособие / В.А. Бывальцев, А.А. Калинин, В.В. Шепелев, Ц.Б. Балданов. – Иркутский гос. мед. университет. – Иркутск: ИГМУ, 2021. – 120 с.

82. Ульянов В.Ю. Характеристика цитокинового профиля в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга / В.Ю. Ульянов и др. // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 3. – С. 114-122.

83. Фадеев Е.М. Частота и структура осложнений при операциях на позвоночнике / Е.М. Фадеев, В.М. Хайдаров, С.В. Виссарионов и др. // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2017. – Т.5, вып. 2. – С. 75-83.

84. Фришень Я.Б. Иммунологические методы. – М.: «Медицина», 2017. – 427 с.

85. Хаитов Р. М. Иммунология: учеб. / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатьева, И. Г. Сидорович. - М. : Медицина, 2010. - 432 с.

86. Хаитов, Р.М. Иммунология: структура и функции иммунной

системы / Р.М. Хаитов – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2013. – 278 с.

87. Хайдаров В.М. Прогноз инфекции области хирургического вмешательства при операциях на позвоночнике / В.М. Хайдаров, А.Н. Ткаченко, И.А. Кирилова, Д.Ш. Мансуров // Хирургия позвоночника. – 2018. – Т.15, №2. – С. 84-90.

88. Хайдуков С.В. Основные и малые популяции лимфоцитов периферической крови человека и их нормативные значения (методом многоцветного цитометрического анализа) / С.В. Хайдуков, А.В. Зурочка, В.А. Черешнев // Медицинская иммунология. - 2009. - Т. 11, № 2-3. - С. 227-238.

89. Хирургия дегенеративных поражений позвоночника: национальное руководство // под ред. А.О. Гущи, Н.А. Коновалова, А.А. Гриня – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 480 с.

90. Чернявский А.Р. Прогнозирование инфекционных осложнений спинномозговой травмы на основании иммунологических показателей/ А.Р. Чернявский, А.Л. Боряк, С.Е. Золотухин и др. // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2022. - №3. – С. 10 – 18.

91. A crucial role for thiol antioxidants in estrogen-deficiency bone loss / J.M. Lean, J.T. Davies, K. Fuller et al. // J. Clin. Invest. – 2022. – V. 112, N 6. – P. 915–923.

92. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk / J.A. Kanis, O. Johnell, A. Oden et al. // Bone. – 2004. – V. 35, N 2. – P. 375–382.

93. Anjum A. Spinal Cord Injury: Pathophysiology, Multimolecular Interactions, and Underlying Recovery Mechanisms / A. Anjum, M.D. Yazid, M. FauziDaud, J. Idris, A. M. H. Ng, A. Selvi Naicker, O. H. R. Ismail, R.K. Athi Kumar, Y. Lokanathan.- // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21. – №. 20. – P. 7533.

94. Antropova I.P. Effect of preoperative activation hemostasis on the dynamics of coagulation and fibrinolysis post large joint arthroplasty // International journal of Biomeicine. - 2022. - №3. - P. 186-191.

95. A study on the influence of calcified intervertebral disk and aorta in

determining bone mineral density / D. D. Cherney, M.S. Laymon, A. McNitt et al. // J. Clin. Densitom. – 2022. – V. 5, N 2. – P. 193–198.

96. Abdel-Sater, K. A. Bone biomarkers of ovariectomised rats after leptin therapy / K. A. Abdel-Sater, H. Mansour // Bratisl Lek Listy. – 2013. – V. 114, N 6. – P. 303–307.

97. Abrahamsen B. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological rewiew. / B. Abrahamsen, R. van Staa et al. // Osteoporosis Int. – 2009. – N20. P. 1633-1650.

98. Accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures / K. Siminoski et al. // Osteoporosis Int. 2005. № 16 (4). P. 621-627.

99. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in postmenopausal osteoporosis / Q. Wu, Z. M. Zhong, Y. Pan et al. // Med. Sci Monit. – 2015. – N 21. – P. 2428–2432.

100. Albert T. Physical and rehabilitation medicine (PRM) care pathways: “Spinal cord injury” / T. Albert, F. Beuret Blanquart, L. Le Chapelain et al. // Annals of Physical and Rehabilitation Medicine. – 2012. - Vol. 55. - Is. 6. - P. 440-450.

101. Amling M. Calcium and vitamin D in bone metabolism: Clinical importance for fracture treatment / M. Amling // Unfallchirurg. – 2015. – V. 118, N 12. – P. 995–999

102. Anjum A. Spinal Cord Injury: Pathophysiology, Multimolecular Interactions, and Underlying Recovery Mechanisms / A. Anjum, M. D. Yazid, M. Fauzi Daud, J. Idris, A. M. H. Ng, A. Selvi Naicker, O. H. R. Ismail, R. K. Athi Kumar, Y. Lokanathan. // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21. – №. 20. – P. 7533.

103. Bener A. Low vitamin D and bone mineral density with depressive symptoms burden in menopausal and postmenopausal women / A. Bener, N.M. Saleh // J Midlife Health. – 2015. – V. 6, N 3. – P. 108–114.

104. Beto J. A. The role of calcium in human aging / J.A. Beto // Clin Nutr Res. – 2015. – V. 4, N 1. – P. 1–8.

105. Bruyere O. Interes of biochemical markers of bone turnover for long-term prediction of new vertebral fracture in postmenopausal osteoporotic women / O. Bruyere, J. Colette, P. Delmas et al. // Maturitas. – 2023. – Vol. 44. – P. 259-265.

106. Bischoff-Ferrari, H. A. Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial / H. A. Bischoff-Ferrari, E. J. Orav, B. Dawson-Hughes // Arch. Int. Med. – 2006. – V. 166, N 4. – P. 424–430.

107. Blockade of Drp1 rescues oxidative stress-induced osteoblast dysfunction / X. Gan, S. Huang, Q. Yu et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2015. – V. 468, N 4. – P. 719–725.

108. Bone metabolism and vitamin D status in patients with multiple sclerosis / K. Kępczyńska, M. Zajda, Z. Lewandowski // Neurol Neurochir Pol. – 2016. – V. 50, N 4. – P. 251–257.

109. Bonnick S. L. Bone densitometry for technologists / S. L. Bonnick, L. A. Lewis. – New Jersey: Humana press Totowa, 2006. – 417 p.

110. Chaudhry A. Interleukin-10 signaling in regulatory T cells is required for suppression of Th17 cell-mediated inflammation / A. Chaudhry, R.M. Samstein, P. Treuting // Immunity. – 2011. – Vol. 34. –N4. – P. 566-578.

111. Chapman J. The AOSpine North America Geriatric Odontoid Fracture Mortality Study / J. Chapman, J. S. Smith, B. Kopjar, A. R. Vaccaro, P. Arnold, C. I. Shaffrey, M. G. Fehlings // Spine (Phila. Pa. 1976). – 2013. – Vol. 38, N 13. – P. 1098–1104.

112. Chuni N. Frequency of symptoms, determinants of severe symptoms, validity of and cut-off score for Menopause Rating Scale (MRS) as a screening tool: A cross-sectional survey among midlife Nepalese women / N. Chuni, C. T. Sreeramareddy // BMC Womens Health. – 2011. – N 11. – P. 30.

113. Clayton J.K. Preoperative prediction of postoperative deep vein thrombosis/ J.K.Clayton , J.A. Anderson, G.P. McNicol // Br Med J. - 2023. - Vol. 2. - P. 910-912.

114. Control of osteoclastogenesis and bone resorption by members of the TNF family of receptors and ligands / M. C. Horowitz, Y. Xi, K. Wilson et al. // Cytokine and Growth Factor Reviews. – 2021. – V. 12, N 1. – P. 9–18.

115. Cummings S.R. The effects of tibolone in older women. N. Engl // J. Med. – 2021. – T.359:- P.697-708.

116. Depression and disturbed bone metabolism: A narrative review of the epidemiological findings and postulated mechanisms / J.D. Rosenblat, J.M. Gregory, A.F. Carvalho, R.S. McIntyre // Curr Mol Med. – 2016. – V. 16, N 2. – P. 165–178.

117. Dietary reference in takes for calcium and vitamin D / A.C. Ross, C.L. Taylor, A.L. Yaktine, H.B. Del Valle. – Washington, DC: The National Academies Press, 2011. – 1115 p.

118. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis / H. Bischoff-Ferrari, B. Dawson-Hughes, W. C. Willet et al. // JAMA. – 2020. – V. 291, N 16. – P. 1999–2006.

119. Evaluation of oxidative stress parameters and urinary deoxypyridinoline levels in geriatric patients with osteoporosis / M. Demir, T. Ulas, A. Tutoglu et al. // J Phys Ther Sci. – 2014. – V. 26, N 9. – P. 1405–1409.

120. Fischer B.A. Tumor necrosis factor–alpha induced DNA cleavage in human articular chondrocytes may involve multiple endonucleolytic activities during apoptosis / B.A. Fischer, S. Mundle, A.A. Cole // Microsc. Res. Tech. – 2018. – Vol. 50. – No. 3. – P. 236–242.

121. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysisof randomized controlled trials / H. A. Bischoff-Ferrari, W. C. Willett, J. B. Wong et al. // JAMA. – 2021. – V. 293, N 18. – P. 2257–2264.

122. Galimudi R.K. Interleukin 6 variant fnd its circulating levels in coronary artery disease patients and their first degree relative // Inflamation. – 2014. – Vol.37, N2. – P. 314-321.

123. Gando S.T. Disseminated intravascular coagulation isafrecu ent complication of system icinflammatory response syndrome (SIRS)/ S.T. Gando, S.

Karneue Nanzaki, Y. Nakanishi // Thromb. Haemost. – 1996, - №75. - P.224-228.

124. Ghorpade, A. Macrophages, Microglia, and Dendritic Cells / A. Ghorpade, H.E. Gendelman, J. Kipnis // Neuroimmune Pharmacology. – New York, NY: Springer. – 2008. – P. 89-104.

125. Gordon, S. Monocyte and macrophage heterogeneity / S. Gordon, P.R.Taylor // Nat. Rev. Immunol. – 2005. –N 5. – P. 953-964.

126. Greve M.W. Pathophysiology of traumatic brain injury / M.W. Greve, B.J. Zink // Mt Sinai J. Med. – 2018. – V.76, № 2. – P. 97-104.

127. Green S. Automated differential isoenzyme analysis. II. The fractionation of serum alkaline phosphatase into liver, intestinal and other components / S. Green, C. L. Antiss, W. H. Fishman // Enzymologia. – 1971. – V. 41, N 1. – P. 9–26.

128. Jeans E. Methicillin sensitive staphylococcus aureus screening and decolonisation in elective hip and knee arthroplasty / E. Jeans, R. Holleyman, Tate D. et al. // J. Infect. - 2018. - Vol. 77, № 5. - P. 405–409.

129. Jilka R.L. Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6 / R.L. Jilka // Science. – 2022. – V. 257, N 5066. – P. 88–91.

130. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity / G. Jones // Am. J. Clin. Nutr. – 2018. – V. 88, N 2. – P. 582–586.

131. Harma M. Thoracic spine compression fracture in Finland / M. Harma, M. Heliovaara, A. Aromaa, P. Knekt // Fin. Orthop. Relat Res. – 1986. – V. 205. – P. 188-194.

132. Huang Y. Cytokines and Chemokines. In: Ikezu T, Gendelman HE, editors. Neuroimmune Pharmacology / Y. Huang, N. Erdmann, T.D. Hexum, J. Zheng // New York, NY: Springer. – 2008. – P. 183-206.

133. Ixvi M. Dissiminated intravascular coagulation // N.lingl. J. Mud. - 1999.- № 341. - P.586-592.

134. Kheir M.M. Periprosthetic Joint Infections Caused by Enterococci Have Poor Outcomes / M.M. Kheir, M.M. Tan, C. Higuera et al. // J. Arthroplasty.

- 2017. - Vol. 32, № 3. - P. 933–947.

135. Kowalska K. Pro/antioxidant status in young healthy women using oral contraceptives / K. Kowalska, H. Milnerowicz // Environ Toxicol Pharmacol. – 2016. – N 43. – P. 1–6.

136. Leucht P. Epidemiology of traumatic spine fractures / P. Leucht, K. Fisher, G. Muhr, E.J. Mueller // Injury, 2009. – V. 40, N2. – P. 166-172.

137. Li. C. Reactive species mechanisms of cellular hipo[ia-reoxigenation injury / C. Li, R. Jackson // AJP: Cell Physiology.- 2002. – V.282(2).-P. 217-237.

138. Liesz, A. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke/ A. Liesz et al. // Nat Med. – 2009. –N2. – P. 192-199.

139. Lippuner K.A. Medical- treatment of vertebral osteoporosis / K.A. Lippuner // Eur. Spine J. – 2013. - № 12. - P. 132-141.

140. Low body mass not vitamin D receptor polymorphisms predict osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease / C.L. Noble et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. 2008. Vol. 27 (7). P. 588-596.

141. Lowry M. Hydroxyproline metabolism by the rat kidney: distribution of renal enzymes of hydroxyproline catabolism and renal conversion of hydroxyproline to glycine and serine / M. Lowry, D. Hall, J. Brosnan // Metabolism. – 1985. – V. 34, N 10. – P. 955–961.

142. McEwen B. S. Estrogen actions in the central nervous system / B.S. McEwen, S.E. Alves // Endocr Rev. – 2019. – V. 20, N 3. – P. 279–307.

143. Metabolic signatures of oxidative stress and their relationship with erythrocyte membrane surface roughness among workers of Manual Materials Handling (MMH) / S. Ghosh, M. Acharyya, T. Majumder, A. Bagchi // N Am J Med Sci. – 2015. – V. 7, N 12. – P. 558–566.

144. Mithal A. Treatment of vitamin D deficiency / A. Mithal // Endocrine case management ICE/ENDO 2014 Meet-the-professor, Endocrine society. – 2014. – P. 37–39.

145. Morbidity and mortality in Jeju residents over 50-years of age with

hip fracture with mean 6-year follow-up: a prospective cohort study / S.R. Lee, Y.C. Ha, H. Kang et al. // J Korean Med Sci. – 2013. – N 28,N 7. – P. 1089–1094.

146. Moyer V.A. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement / V.A. Moyer // Ann Intern Med. – 2023. – V. 158, N 9. – P. 691–696.

147. Nijhof M.W. Prophylaxis of implant-related staphylococcal infections using tobramycin-containing bone cement / M.W. Nijhof, W.J. Dhert, A. Fleer // J. Biomed. Mater. Res. - 2019 -. V.52 (4). - P.754 761.

148. Osterud B. The role of tissue factor in thrombosis and hemostasis / B. Osterud, M.A. Maly, P. Tomasov et al. // Physiol. Res. – 2020. – № 56. – P. 685–695.

149. Paczosa M.K. Klebsiella pneumoniae: Going on the Offense with a Strong Defense / M.K. Paczosa, J. Mecsas // Microbiol. Mol. Biol. Rev. - 2016. - Vol. 80, № 3. – P. 629.

150. Peng Q. Co-existence of Citrobacter freundii exacerbated Pseudomonas aeruginosa infection in vivo / Q. Peng, L. Chen, HJ.S. Zhou // Int. J. Med. Microbiol. – 2020.- Vol. 310, № 1. – P. 1–7.

151. Povoroznyuk V.V. Bone mineral density in Ukrainian women of different age / V.V. Povoroznyuk, N.I. Dzerovich, T.A. Karasevskaya // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2007. – V. 1119. – P. 243–252.

152. Rabinstein A.A. Traumatic spinal cord injury / A. A. Rabinstein // Contin. Lifelong Learn. Neurol. – 2018. – Vol. 24, N 2. – P. 551–566.

153. Risk factors for fractures in older men and women: The Leisure World Cohort Study / S.C. White, K.A. Atchison, J.A. Gornbein et al. // Gender Med. – 2006. – V. 3, N 2. – P. 110–123.

154. Robins S.P. Turnover of collagen and its precursors. Biology of collagen / S.P. Robins. – New York: Academic Press, 1980. – P. 135–151.

155. Role of adiponectin on antioxidant profile: evaluation during healthy and hypertensive disorders of pregnancy / N.M. Eleuterio, A.C. Palei, J.S. Machado et al. // Blood Press. – 2016. – N. 2. – P. 1–3.

156. Role of mitochondrial reactive oxygen speciesin osteoclast differentiation / S. Srinivasan, A. Koenigstein, J. Joseph et al. // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2010. – V. 1192, N 1. – P. 245–252.

157. Role of salivary malondialdehyde in assessment of oxidative stress among diabetics / K. Smriti, K.M. Pai, V. Ravindranath, K.C. Pentapati // J Oral Biol Craniofac Res. – 2016. – V. 6, N 1. – P. 41–44.

158. Ronaghi M. Real-Time Pyrophosphate Detection for DNA Sequencing / Ronaghi M, Uhlen M., Nyren P. // Science. – 1998, -V. 281, - P. 363-365.

159. Salivary oxidant/antioxidant status and hematological parameters in patients with recurrent aphthous stomatitis / N. Babaee, H. Hosseinkazemi, M. Pouramir et al. // Caspian J Intern Med. – 2016. – V. 7, N 1. – P. 13–18.

160. Scholten R. Preoperative Staphylococcus aureus screening and eradication / R. Scholten, G. Hannink, K. Willemsen et al. // Bone Jt. J. 2020. Vol. 102-B, № 10. P. 1341–1348.

161. Schubert L.A. Scurfin (FOXP3) acts as a repressor of transcription and regulates T cell activation / L.A. Schubert, E. Jeffery, Y. Zhang, F. Ramsdell, S.F. Ziegler // J. Biol. Chem. – 2001. - V. 276, № 40. - P. 37672-37679.

162. Seibel M.J. The use of molecular markers of bone turnover in the management of patients with metastatic bone disease / M.J. Seibel // Clin. Endocrinology. – 2008. – V. 68, N 6. – P. 839–849.

163. Singh K. Picket atlas of spine surgery. / K. Singh, A.R. Vaccaro. – NY, Stuttgart. Thieme medical publishers, Inc., 2012. – 139 p.

164. The erythrocyte catalase enzyme activity in Iranian osteoporotic women / B. Jannata, M.-R. Oveisib, N. Sadeghib et al. // Iranian J. Pharmaceutical Sciences Winter. – 2010. – V. 6, N 1. – P. 19–24.

165. TNF-α blockade efficiently reduced severe intestinal damage in necrotizing enterocolitis / C. Tayman, S. Aydemir, I. Yakut et al. // J Invest Surg. – 2016. – N 18. – P. 1–9.

166. Valeev E.K. Surgical tactics in the treatment of traumatic and

pathological fractures thoraco-lumbar spine / E.K. Valeev, A.L. Gil'merfarb, I.E. Valeev et al. // Mat. 3 s»ezda neyrokhir. Rossii. Saint Petersburg. - 2007. - P. 190-191.

167. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique / H. K. Genant, C. Y. Wu, C. van Kuijk et al. // J. Bone Min. Res. – 1993. – V. 8, N 9. – P. 1137–1148

168. Wound outcome in combat injuries is associated with a unique set of protein biomarkers [Electronic source] // B.A. Chromy et al. // J Transl Med. – 2013. - Vol. 6, №11. – P. 281. doi: 10.1186/1479-5876-11-281. PMID: 24192341 Free PMC Article

169. Wolfensberger A. Understanding short-term transmission dynamics of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the patient room / A. Wolfensberger, N. Mang, K. Gibson et al. // Infect Control Hosp. Epidemiol. - 2021. – № 4. – P. 1–8.

170. Wraith D.C. The adaptive immune system in diseases of the central nervous system / D.C. Wraith, L.B. Nicholson // J. Clin. Invest. – 2012. – Vol. 122. – № 4. – P. 1172-1179.

171. Yoshimura N. Epidemiology of locomotive organ disorders and symptoms: an estimation using the population-based cohorts in Japan / N. Yoshimura, K. Nakamura // Clin. Rev. Bone Miner Metab. – 2016. – V. 14, N 2. – P. 68–73.

172. Zou T. Cellular therapies supplement: the role of granulocyte macrophage colony-stimulating factor and dendritic cells in regulatory T-cell homeostasis and expansion / T. Zou, A. Satake, P. Ojha, T. Kambayashi // Transfusion. – 2011. –N51(Suppl. 4). – P. 160-168.