

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЖИХАРЕВ ДМИТРИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ

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

3.3.3. Патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Донецк 2023

Работа выполнена в Республиканском травматологическом центре
Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики

Научный
руководитель: доктор медицинских наук, профессор, Республиканский
травматологический центр Министерства здравоохранения
Донецкой Народной Республики, заведующий отделом
координации научных исследований и прогнозирования
Золотухин Сергей Евгеньевич

Официальные
оппоненты: **Плахотников Иван Александрович**, доктор
медицинских наук, заместитель главного врача по
медицинской части Донецкое территориальное
клиническое медицинское объединение Министерства
Здравоохранения Донецкой Народной Республики

Фабер Анна Ивановна, кандидат медицинских наук,
доцент кафедры патологической физиологии им.
проф. Н. Н. Транквилитати Федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Донецкий государственный медицинский
университет имени М. Горького» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Ведущая
Организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Институт неотложной и восстановительной хирургии им.
В.К. Гусака» Министерства здравоохранения Российской
Федерации

Защита состоится «18» декабря 2023 года в 12:00 часов на заседании
диссертационного совета 03.2.001.04 при ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава
России по адресу: 283003, РФ, ДНР, г. Донецк, пр. Ильича, 16. Тел.: (062) 244-
41-51, факс: (062) 344-40-01, e-mail: spec-sovet-01-022-05@dnmu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ДонГМУ
Минздрава России по адресу: 283003, РФ, ДНР, г. Донецк, пр. Ильича, 16 и на
сайте организации <https://dnmu.ru>.

Автореферат разослан « ___ » _____ 2023 г.

Врио ученого секретаря
диссертационного совета 03.2.001.04
д.м.н., доцент

О.С. Антропова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. По абсолютной величине летальных исходов у лиц молодого, наиболее трудоспособного возраста, травматизм выходит на первое место (В.А. Бывальцев и соавт., 2021; И.Н. Морозов и соавт., 2021; M. Harma et al., 2022). Стремительный рост травматизма во всех без исключения индустриально развитых странах сегодня является общепризнанным и дает основание многим исследователям говорить об эпидемии травмы (М.А. Леонтьев, 2023; В.А. Бывальцев и соавт., 2021; V. Abrahamsen et al., 2009). При этом необходимо отметить, что в последние годы существенно увеличилась доля тяжелых и комбинированных травм, наиболее часто приводящих к развитию шока (Е.О. Назарова, 2019; M.W. Greve et al., 2018). В настоящее время на территории бывших народных республик – ДНР и ЛНР, рост травматизма и тяжести повреждений еще обуславливается 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 (С.А. Ашкулаков и соавт., 2007; В.А. Бывальцев и соавт., 2021; A. Anjum et al., 2020). В Донецке частота повреждений позвоночника и спинного мозга взрослого населения города в мирное время составляла 0,74 случая на 10 000 населения (А.Л. Боряк и соавт., 2019; А.Р. Чернявский и соавт., 2022). В структуре травм скелета повреждения позвоночника и спинного мозга составляют до 18% (Н.Н. Бурденко и соавт., 2019; М.В. Синкин и соавт., 2020; A. Mithal, 2014).

Травматическая болезнь позвоночника и спинного мозга представляет собой отдельную разновидность травматической болезни. Продолжительность ее периодов отличается от периодов, описанных С.А. Селезевым и соавторами (К. Жиану, 2013; И.И. Дерябин и соавт., 1987). 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) (С.А. Амелина и соавт., 1995; В.В. Крылов и соавт., 2010). Травматическая болезнь позвоночника и спинного мозга является одной из наиболее актуальных проблем в нейрохирургии, травматологии и нейрореабилитации (Л.Ю. Слияков и соавт., 2018; A. Anjum et al., 2020). Она имеет важное не только медицинское, но и социальное значение (J. Charman et al., 2013).

До 80% всех травм позвоночника и спинного мозга сопровождаются осложнениями (Е.М. Фадеев и соавт., 2017; В.М. Хайдаров и соавт., 2018; I.P. Antropova, 2022). В общей структуре всех осложнений имеют значение сосудистые осложнения, которые вызваны нарушением гемостаза (тромбоэмболические и геморрагические) (Н.И. Бережнова и соавт., 2023; А.Н. Мамаев, 2017; J.K. Clayton et al., 2023). Они хотя и встречаются реже инфекционных, но представляют серьёзную опасность для жизни пациентов (А.А. Rabinstein, 2018; I.P. Antropova 2022).

Важными патогенетическими механизмами травматической болезни позвоночника и спинного мозга являются изменения в параметрах микробного пейзажа, клеточного метаболизма, костной регенерации, агрегационного

состояния крови и иммунограммы (А.Л. Боряк и соавт., 2019; М.А. Быстрицкая, 2017). Обменные нарушения и системная дисфункция препятствует морфофункциональному восстановлению спинного мозга и при неадекватном лечении усугубляет его первичное повреждение (Н.М. Грубер и соавт., 2014; С.А. Джумабеков и соавт., 2018). 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 неопределимо 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» (О.А. Гребенчиков и соавт., 2016; Q. Wu et al., 2015). Свободные радикалы, образуемые при окислительном стрессе, усиливают гипоксию, интоксикацию, нарушают энергогенез (В.И. Лысенко, 2020). Они также влияют на микроциркуляцию и агрегационное состояние крови, угнетают иммунную систему и функцию внутренних органов (J.M. Lean et al., 2022; M. Demir et al., 2014). 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 М.С. Horowitz et al, 2021. 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.

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 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)D₃, 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) D₃ < 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, 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 * 10⁹/л, для CD3⁺-лимфоцитов ≤ 1,0* 10⁹/л, для CD4⁺-лимфоцитов ≤ 0,6* 10⁹/л, для CD19⁺-лимфоцитов > 0,23* 10⁹/л, для CD56⁺CD16-лимфоцитов ≤ 0,2* 10⁹/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 тромбозомболических 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 (Е.В. Гублер, 1978) 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 исследований. Основные положения 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 побеждает...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 побеждает...болезнь», 14-15 ноября 2018 г., г. Донецк; III Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждает...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 побеждает...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 96 больных он 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 объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 153 страницах печатного текста, состоит из «Введения», «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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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 (28,9%) 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.

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 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 1.

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 (Н.Н. Бурденко и соавт., 2019; А.Р. Вакаро, 2015; В.В. Зарецков и соавт., 2007). 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) (В.А. Бывальцев и соавт., 2021).

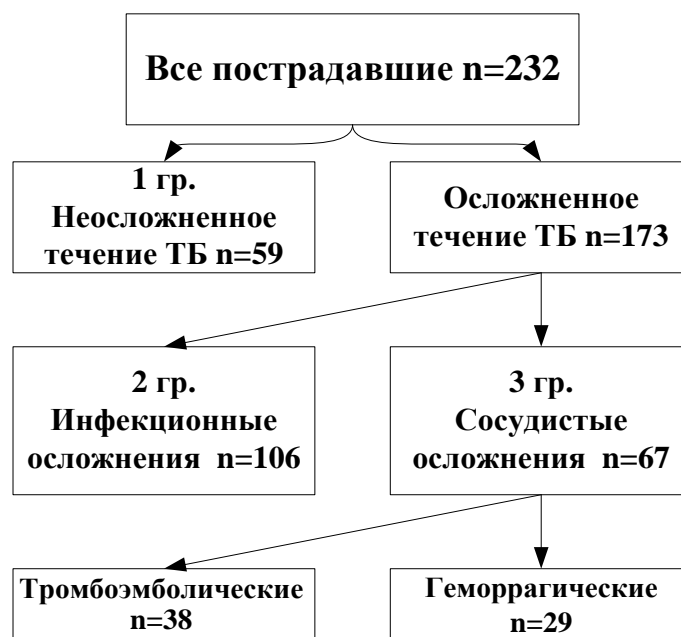


Рисунок 1 – Распределение пострадавших по характеру течения травматической болезни позвоночника и спинного мозга

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.

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.

У всех пациентов проводился тщательный сбор анамнеза касательно переломов позвоночника и повреждения спинного мозга. Учитывали жалобы пациентов: локализацию боли, наличие эпизодов утраты сознания, наличие тошноты, рвоты, судорожных припадков, время появления неврологической симптоматики, динамику чувствительных и двигательных нарушений. Всех больных, поступавших в реанимационное отделение, помимо нейрохирурга всегда осматривал хирург, травматолог, при необходимости психиатр, а также другие специалисты. 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. Спондилография была обязательным скрининговым методом диагностики. КТ выполняли больным с выявленными повреждениями позвоночника, при ранее выполненной рентгенографии, а также тем, у которых при нормальной спондилограмме

оставалось подозрение на травму позвоночника, или плохом качестве рентгенограмм.

Посев крови на питательные среды, выделение из нее микроорганизмов и их идентификацию проводили согласно требованиям, предъявляемым к бактериологическим исследованиям, применяемых в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений (Приказ МЗ СССР №535, 1985; Скала Л.З. и соавт., 2004).

Для определения активности окислительного стресса и костного метаболизма 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. (1977), МДА – по Стальной И.Д. и Гаришвили Т.Г. (1983). Активность каталазы осуществляли по Королюку М.А. и соавт. (1999), СОД И ГПО по методикам (Камышников В.С., 2020; Меньшиков В.В., 1987). Концентрацию α -токоферола определяли по (Меньшиков В.В., 1987). Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) определяли используя метод – (Минченко Б.И., 2018), ОК, ПТГ, 25(OH)D₃ и β -CrossLaps – (Кишун А.А., 2016), кальция и фосфора – (Горячковский А.М., 2005). Забор крови для лабораторных исследований у пациентов проводили из кубитальной вены в утренние часы (до 10⁰⁰).

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. (Вавилова Т.В., 2012; Волкова С.А. и соавт., 2013; Долгов В.В. и соавт., 2005; Мамаев А.Н., 2014).

Подсчет основных субпопуляций лимфоцитов произведен на лазерном проточном цитофлюориметре «Beckman Coulter EPIC 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 - 10⁹/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 (Фришень Я.Б., 2017). В качестве тест-системы для оценки способности фагоцитов генерировать кислородные радикалы, для борьбы с инфекционными агентами использовали краситель нитросиний тетразолий (НСТ-тест) (Нагоев

Б.С., 1985). Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG определяли методом иммунопреципитации в агаровом геле (Фришень Я.Б., 2017).

Концентрацию цитокинов в сыворотке крови пациентов и группы контроля определяли методом ИФА с использованием коммерческих наборов ЗАО «Вектор Бест» в диапазоне концентраций: для ИЛ-1 β , 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 (Орадова А.Ш. и соавт., 2017).

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

Для сравнения связанных выборок использовали парный t -критерий Стьюдента. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий $P < 0,05$ (Осипов В.П., 2003; Гельман В.Я., 2018). Расчеты проводили на компьютере с использованием пакета программ для Microsoft Excel Professional for Windows 7 (Гельман В.Я., 2018; Осипов В.П. и соавт., 2003).

Результаты исследования и их обсуждение. 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.

Полученный нами материал, свидетельствовал, что у 74,6% 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 бронхолегочные (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 высеивались 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 (12,5%) и тромбоэмболические (в

основном тромбоз вен ног, 16,4%). 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 (С.К. Ашкулаков и соавт., 2007; И.И. Дерябин и соавт., 1987).

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.

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(ОН)D₃ < 17,9 нг/мл, ЩФ > 126,1 МЕ, β-CrossLaps > 1,0 нг/мл.

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.

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) (Т.В. Замечник, 2012; Е.Б. Мельщикова, 2006), повышение интенсивности перекисного окисления липидов (О.А. Гребенчиков и соавт., 2016; В.С. Камышников, 2020), снижение антиоксидантной активности (А.А. Кишун, 2016; В.И. Лысенко, 2020), и активацию клеточного апоптоза (С.А. Волкова и соавт., 2013; В.К. Козлов, 2005).

От уровня описанных нами системно-метаболических нарушений, как было показано рядом авторов, зависело: развитие гипо- и диспротеинемии (А.Л. Боряк и соавт., 2019), дислипидемии (В.В. Крылов и соавт., 2010; В.И. Лысенко,

2020), эндогенной токсемии (И.И. Дерябин и соавт., 1987), нарушение водно-солевого и минерального баланса (Н.М. Грубер и соавт., 2014; В.В. Меньшиков, 1987) в том числе сопровождающегося потерями микроэлементов (железо, медь, селен) (А.М. Горячковский, 2005; Б.И. Минченко, 2018).

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 противовоспалительных факторов сыворотки крови, причем рост провоспалительных факторов был более значителен, чем противовоспалительных.

Для сосудистых осложнений в периоде 20 суток травматической болезни были характерны значения иммунологических показателей: числа лейкоцитов $> 7,0 \cdot 10^9/\text{л}$, для CD3^+ -лимфоцитов $\leq 1,0 \cdot 10^9/\text{л}$, для CD4^+ -лимфоцитов $\leq 0,6 \cdot 10^9/\text{л}$, для CD19^+ -лимфоцитов $> 0,23 \cdot 10^9/\text{л}$, для $\text{CD56}^+\text{CD16}^+$ -лимфоцитов $\leq 0,2 \cdot 10^9/\text{л}$, для ИЛ-1 β > 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.

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 К₁, 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 $\leq 130,6$ сек, Ф $> 3,9$ г/л, ТПГ $> 6,3$ мин, ФА ≤ 364 мин. Для геморрагических осложнений были характерными значения: ПТИ $\leq 88,7\%$, ВРП $> 130,6$ сек, Ф $\leq 3,9$ г/л, ТПГ $\leq 6,3$ мин, ФА > 364 мин.

На основании показателей костного метаболизма – ОК, ТПГ, 25(ОН)D₃, 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 , $\text{CD56}^+\text{CD16}^+$, концентрации ИЛ-1 β , 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 А. Байеса и статистический метод Вальда (Е.В. Гублер, 1978) 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	$\geq 35,2$	40	10	-6,0
	$< 35,2$	12	38	5,0
ПТГ	$\geq 53,3$	39	11	-2,8
	$< 53,3$	12	38	5,0
25(OH)D ₃	$< 17,9$	6	44	-8,7
	$\geq 17,9$	8	32	6,0
ЩФ	$\geq 126,1$	43	7	-7,9
	$< 126,1$	9	41	6,6
β -CrossLaps	$\geq 1,0$	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 Нв	13	38	5,0
ГПО < 37,0 ед/г Нв	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% предположить наличие 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 исключить появление сосудистых осложнений. Если сумма коэффициентов будет лежать в интервале от +20 до -20, то точность прогноза снижается (Е.В. Гублер, 1978).

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 сосудистых 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 (12,5%) и тромбоэмболические (в основном тромбоз вен ног, 16,4%).

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(ОН)D₃ < 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 * 10⁹/л, для CD3⁺-лимфоцитов ≤ 1,0* 10⁹/л, для CD4⁺-лимфоцитов ≤ 0,6* 10⁹/л, для CD19⁺-лимфоцитов > 0,23* 10⁹/л, для CD56⁺CD16⁺-лимфоцитов ≤ 0,2* 10⁹/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 К₁, 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 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(ОН)D₃, 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(ОН)D₃ < 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 б-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 * 10⁹/л, для CD3⁺-лимфоцитов ≤ 1,0 * 10⁹/л, для CD4⁺-лимфоцитов ≤ 0,6 * 10⁹/л, для CD19⁺-лимфоцитов > 0,23 * 10⁹/л, для CD56⁺CD16-лимфоцитов ≤ 0,2 * 10⁹/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 D₃, корректоры нарушений костного метаболизма, ПОЛ, низкой активности антиоксидантной системы, агрегатного состояния крови и иммунологической недостаточности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендуемых ВАК

1. Золотухин С.Е. Биохимические критерии осложненного течения травматической болезни позвоночника и спинного мозга / С.Е. Золотухин, А.Л. Боряк, **Д.В. Жихарев**, А.Р. Чернявский, Н.Н. Шпаченко // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2021. – Т. 25, №4. – С. 365-370.

2. Золотухин С.Е. Состояние перекисно-антиоксидантного баланса в динамике осложненного инфекцией течения травматической болезни позвоночника и спинного мозга у пострадавших / С.Е. Золотухин, А.Л. Боряк, **Д.В. Жихарев**, А.Р. Чернявский, Н.Н. Шпаченко // Травматология, ортопедия и

военная медицина. – 2021. – №3. – С. 12 – 18.

3. Борjak А.Л. Состояние костного метаболизма в динамике осложненного инфекцией течения травматической болезни позвоночника и спинного мозга у пострадавших / А.Л. Борjak, **Д.В. Жихарев**, А.Р. Чернявский, Н.Н. Шпаченко, С.А. Романчук // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2021. – №4. – С. 5 – 9.

4. Жихарев Д.В. Особенности нарушений агрегатного состояния крови при инфекционных, тромбоэмболических и геморрагических осложнениях спинномозговой травмы / **Д.В. Жихарев**, А.Л. Борjak, А.Р. Чернявский, С.Е. Золотухин, Н.Н. Шпаченко // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2022. – №1. – С. 6 – 13.

5. Борjak А.Л. Роль цитокинов в развитии инфекционных осложнений, тромбоэмболических и геморрагических осложнений спинномозговой травмы / А.Л. Борjak, А.Р. Чернявский, С.Е. Золотухин, Н.Н. Шпаченко, **Д.В. Жихарев**, Л.А. Люцкевич // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2022. – №2. – С. 5 – 11.

6. Чернявский А.Р. Прогнозирование инфекционных осложнений спинномозговой травмы на основании иммунологических показателей / А.Р. Чернявский, А.Л. Борjak, С.Е. Золотухин, Н.Н. Шпаченко, **Д.В. Жихарев**, С.А. Романчук // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2022. – №3. – С. 10 – 18.

7. Жихарев Д.В. Прогнозирование сосудистых осложнений травматической болезни позвоночника и спинного мозга по показателям костного метаболизма / **Д.В. Жихарев**, С.Е. Золотухин, Н.Н. Шпаченко, А.Р. Чернявский, Н.Б. Добродомова // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2022. – №4. – С. 18 – 25.

8. Жихарев Д.В. Критерии тяжести и прогноз сосудистых осложнений при спинно-мозговой травме у пострадавших / **Д.В. Жихарев**, С.Е. Золотухин, Н.Н. Шпаченко, А.Р. Чернявский, Т.М. Чирах // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2022. – Т. 26, №4. – С. 380-387.

Работы апробационного характера

9. **Жихарев Д.В.** анализ применения методики транскраниальной магнитостимуляции в восстановительном лечении больных с позвоночно-спинномозговой травмой. Сб. научн. трудов второй Московской международной конф. (25-27 мая 2017 г.). Под ред. Акад. РАН, проф. М.А. Пирадова. М. – С. 46-49.

АННОТАЦИЯ

Жихарев Д.В. Особенности метаболических, гемостатических и иммунных нарушений при сосудистых осложнениях травматической болезни позвоночника и спинного мозга. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, Республиканский травматологический центр МЗ ДНР, Донецк, 2023.

В диссертационной работе решена важная научная задача в области патологической физиологии. В работе изучены микробиологические,

биохимические, гемостатические и иммунологические показатели у 232 пациентов в возрасте от 20 до 55 лет с травмой позвоночника и спинного мозга. Мужчин было 194 человека (83,6%), женщин 38 (16,4%). В процессе лечения травма позвоночника оказалась осложненной у 74,6% (n=173) человек. У этих пациентов развились инфекционно-воспалительные осложнения. Бронхолегочные осложнения регистрировались у 18,8%, мочевиная инфекция у 16,1%, сепсис – у 5,4%, нагноения в области операционных ран – у 22,4%, пролежни – у 14,8%, дисбактериоз – у 22,5% человек. Эти осложнения возникли в периоде 10-20 суток после травмы. Из общего числа пациентов с осложнениями у 67 человек (28,9%) развились сосудистые осложнения в периоде 20-25 суток. Из сосудистых осложнений у 38 были тромбоэмболические, а у 29 – желудочно-кишечное кровотечение. Все пострадавшие были прооперированы под общей анестезией в срок до 3-х суток с момента поступления в клинику. В работе изучен характер микрофлоры в области хирургического вмешательства при осложненном течении травматической болезни позвоночника и спинного мозга в раннем ее периоде. Выявлены особенности нарушений костного метаболизма и течения оксидативного стресса у пострадавших при сосудистых осложнениях. Показано, что 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(ОН)D₃ < 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 отношении иммунологических нарушений 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 * 10⁹/л, для CD3⁺-лимфоцитов ≤ 1,0* 10⁹/л, для CD4⁺-лимфоцитов ≤ 0,6* 10⁹/л, для CD19⁺-лимфоцитов > 0,23* 10⁹/л, для CD56⁺CD16-лимфоцитов ≤ 0,2* 10⁹/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. Установлено, что в динамике травматической болезни позвоночника и спинного мозга коагуляционная активность крови изменяется фазно: в начале регистрируется фаза гиперкоагуляции, а затем гипокоагуляции. 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. На основании учета показателей костного метаболизма (ОК, ПТГ, 25(ОН)D₃, 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%.

Ключевые слова: Травматическая болезнь позвоночника и спинного мозга, костный метаболизм, оксидативный стресс, гемостатические и иммунологические нарушения, инфекционные и сосудистые осложнения, методы прогнозирования.

ABSTRACT

Zhikharev D.V. Features of metabolic, hemostatic and immune disorders in vascular complications of traumatic diseases of the spine and spinal cord. – Manuscript.

Dissertation for the degree of candidate of medical sciences in the specialty 3.3.3. Pathological Physiology, Republican Trauma Center of the Ministry of Health DPR, Donetsk, 2023.

The dissertation paper solves an important scientific problem in the field of pathological physiology. Microbiological, biochemical, haemostatic and immunological parameters were studied in 232 patients aged 20 to 55 years with spinal cord and spinal cord injury. There were 194 men (83.6%), 38 women (16.4%). In the course of treatment, spinal injury was complicated in 74.6% (n=173) of people. These patients developed infectious and inflammatory complications. Bronchopulmonary complications were recorded in 18.8%, urinary infection in 16.1%, sepsis in 5.4%, suppuration in the area of surgical wounds in 22.4%, bedsores in 14.8%, dysbiosis in 22.5% of people. These complications occurred in the period of 10-20 days after the injury. Of the total number of patients with complications, 67 people (28.9%) developed vascular complications in the period of 20-25 days. Of the vascular complications, 38 had thromboembolic, and 29 had gastrointestinal bleeding. All the victims were operated under general anesthesia for up to 3 days from the moment of admission to the clinic. The paper studies the nature of microflora in the field of surgical intervention in the complicated course of traumatic spinal cord and spinal cord disease in its early period. The features of disorders of bone metabolism and the course of oxidative stress in patients with vascular complications were revealed. Criteria for vascular complications have been developed. With regard to immunological disorders, depression of proliferative activity of T-lymphocytes was established with a parallel increase in the concentration of anti- and pro-inflammatory cytokines. For vascular complications, starting from the 20th day of traumatic illness, the values of immunological parameters were characteristic: the number of leukocytes $> 7.0 \cdot 10^9/l$, for CD3+ lymphocytes $\leq 1.0 \cdot 10^9/l$, for CD4+ lymphocytes $\leq 0.6 \cdot 10^9/l$, for CD19+ lymphocytes $> 0.23 \cdot 10^9/l$, for CD56+CD16- lymphocytes $\leq 0.2 \cdot 10^9/l$, for IL-1 β > 56 pg/ml, for IL-4 > 52 pg/ml, for IL-6 > 31 pg/ml, for IL-8 > 32 pg/ml, for IL-10 > 44 pg/ml, for TNF- α > 36 pg/ml. It has been established that in the dynamics of traumatic spinal cord and spinal cord disease, the coagulation activity of blood changes in phases: at the beginning, the phase of hypercoagulation is recorded, and then hypocoagulation. For thromboembolic complications, the values of hemostasis indicators are characteristic: PTI $> 88.7\%$, GRP ≤ 130.6 sec, F > 3.9 g/l, TPG > 6.3 min, FA ≤ 364 min. For hemorrhagic complications, the values are characteristic: PTI $\leq 88.7\%$, GRP > 130.6 sec, F ≤ 3.9 g/l, TPG ≤ 6.3 min, FA > 364 min.

Based on taking into account the indicators of bone metabolism, lipid

peroxidation and the antioxidant system, starting from the 20th day of traumatic illness, methods for predicting vascular complications with an accuracy of at least 85% have been developed.

Keywords: Traumatic disease of the spine and spinal cord, bone metabolism, oxidative stress, hemostatic and immunological disorders, infectious and vascular complications, prediction methods.

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
- Ф – фибриноген
- ФА – фагоцитарная активность
- ФАК – фибринолитическая активность крови
- ФНО-б – 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.