

ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СПИННОГО МОЗГА НА ОСНОВЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ СИСТЕМЫ МОНИТОРИНГА ПРОЦЕССОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ НЕРВНОЙ ТКАНИ В ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

Ульянов В.Ю.¹, Дроздова Г.А.², Конюченко Е.А.¹, Щуковский В.В.¹, Норкин И.А.¹

¹ФГБУ «СарНИИТО» Минздрава России, Саратов, Россия, e-mail: v.u.ulyanov@gmail.com;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия, e-mail: g-drozdova@yandex.ru

Приведен анализ результатов практического использования интеллектуальной медицинской системы мониторинга процессов ремоделирования нервной ткани в посттравматическом периоде у 40 пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника. В работе использованы методы иммуноферментного анализа, компьютерного программирования и статистической обработки данных. Установлено, что оценка тяжести травматической болезни спинного мозга на основе применения разработанной оригинальной программы для электронных вычислительных машин, включающей расчет суммарного показателя состояния нервной ткани на основе комплексной динамической оценки показателя дегенерации и индекса регенерации по содержанию в сыворотке крови нейроспецифических белков (фосфорилированного нейрофиламента-Н, основного белка миелина, аутоантител человека к миелин-ассоциированному гликопротеину, нейротрофинов-3, 4/5), маркеров состояния межклеточного матрикса (матриксных металлопротеиназ 2, 9, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы 1), про- (фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов-1 β , 6) и противовоспалительных (интерлейкинов 4, 10) цитокинов, позволяет изучать направленность и выраженность ремоделирования нервной ткани в посттравматическом периоде.

Ключевые слова: спинной мозг, травматическая болезнь, нервная ткань, ремоделирование, компьютерное программирование.

ASSESS THE SEVERITY OF TRAUMATIC DISEASE OF THE SPINAL CORD THROUGH THE APPLICATION OF INTELLECTUAL MEDICAL MONITORING SYSTEM FOR REMODELING OF NERVE TISSUE IN THE POSTTRAUMATIC PERIOD

Ulyanov V.Y.¹, Drozdova G.A.², Konyuchenko E.A.¹, Shchukovsky V.V.¹, Norkin I.A.¹

¹"SarNIITO" Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia, e-mail: v.u.ulyanov@gmail.com;

²«Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia, e-mail: g-drozdova@yandex.ru

An analysis of the practical use of intellectual health monitoring system for the remodeling of nerve tissue in the posttraumatic period in 40 patients with complicated injuries of the cervical spine. We used an enzyme immunoassay methods, computer programming and statistical data. It was found that the assessment of the severity of traumatic disease of the spinal cord through the application developed by the original program for electronic computers, including the calculation of summary measures of nerve tissue on the basis of a comprehensive evaluation of the dynamic exponent of degeneration and regeneration index content in the blood serum neurospecific proteins (phosphorylated neurofilament-H, myelin basic protein, human autoantibodies to myelin-associated glycoprotein, neurotrophin-3, 4/5), the status of markers of the extracellular matrix (matrix metalloproteinase 2 and 9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1), pro- (tumor necrosis factor- α , interleukines- 1 β , 6) and anti-inflammatory (interleukines 4, 10) cytokines, allows us to study the direction and intensity of nervous tissue remodeling in the posttraumatic period.

Keywords: spinal cord, traumatic disease, nerve tissue, remodeling, computer programming.

Состояние нервной ткани при травматической болезни характеризуется единством существования процессов клеточной дегенерации и внутриклеточной регенерации, которые определяют суммарный дефицит или префицит комплекса нейронов и глии в поврежденном спинном мозге [1, 3, 7, 10]. Методом, обладающим высокой чувствительностью и специфичностью, позволяющим определять выраженность и направленность процессов

ремоделирования нервной ткани при травматической болезни спинного мозга, является иммуноферментный анализ. Применение данного метода исследования позволяет осуществлять в динамике селективную иммунологическую дифференцировку процессов дегенерации и регенерации нервной ткани в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга [4, 6, 9]. По данным ряда авторов в спинномозговой жидкости и сыворотке крови пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника выделены нейроспецифические цитоплазматические белки с преимущественно нейрональной и глиальной локализацией, антигены клеточной поверхности, белки, входящие в состав миелиновой оболочки, микротрубочек, нейрофиламентов, белки синаптических мембран, желатиназы межклеточного матрикса, их тканевые ингибиторы, а также про- и противовоспалительные цитокины [2, 5, 8].

Однако до настоящего времени не существует единства литературных данных о роли приведенных иммунологических показателей в патогенезе травматической болезни спинного мозга, не разработаны также методы комплексного анализа этих данных, позволяющих совокупно оценивать состояние нервной ткани в процессе ее ремоделирования. Это делает актуальным проводимое нами исследование.

Цель: на основе расчета суммарного показателя состояния нервной ткани с помощью интеллектуальной медицинской системы мониторинга процессов ремоделирования определить тяжесть травматической болезни спинного мозга у пациентов с осложненными травматическими повреждениями шейного отдела позвоночника.

Материал и методы исследования

Объектом исследования явились 40 пациентов обоего пола в возрасте $24 \pm 7,5$ лет с осложненными травматическими повреждениями шейного отдела позвоночника, находившихся в клинике нейрохирургии ФГБУ «СарНИИТО» Минздрава России в период с 2011 по 2013 г. Пациенты основной группы получили травмы в результате падения с высоты в 4 (10 %) наблюдениях, дорожно-транспортных происшествий – в 14 (35,0 %), ныряния на мелководье – в 15 (37,5 %), спортивных травм – в 3 (7,5 %), насильственных действий – в 4 (10 %). Все повреждения по уровню были распределены следующим образом: С1-С2 – 4 (10 %) случая, С3-С7 – 33 (82,5 %), многоуровневые и множественные – 3 (7,5 %). Клинические формы повреждений спинного мозга в исследуемой группе были представлены сотрясением в 2 (5,0 %) наблюдениях, ушибом – в 11 (27,5 %), сдавлением – в 14 (35 %), гематомиелией – в 1 (2,5 %) и полным анатомическим повреждением – в 12 (30 %).

Критериями включения пациентов в основную группу были: 1) отсутствие хронических заболеваний внутренних органов в стадии суб- и декомпенсации; 2) клинкоморфологическая интактность спинного мозга до момента получения травмы; 3)

изолированный характер повреждений позвоночника и спинного мозга; 4) степень повреждения спинного мозга, соответствующая классам А, В, С (по шкале Frankel, 1970); 5) единство проводимых комплексных мероприятий интенсивной терапии и видов декомпрессивно-стабилизирующих хирургических вмешательств.

Критериями исключения пациентов из основной группы были: 1) наличие хронических заболеваний внутренних органов в стадии суб- и декомпенсации; 2) наличие сочетанных и комбинированных повреждений; 3) указания в анамнезе на перенесенные травматические повреждения, воспалительные, дегенеративные и опухолевые поражения спинного мозга.

Контрольную группу составили 40 условно здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту, не имеющих хронических заболеваний внутренних органов в стадии суб- и декомпенсации, указаний в анамнезе на перенесенные травматические повреждения, воспалительные, дегенеративные и опухолевые поражения спинного мозга.

В обеих группах обследованных в утренние часы и натощак при пункции локтевой вены осуществляли взятие проб крови в объеме 5 мл. Кровь оставляли для свертывания при комнатной температуре, центрифугировали при 2000 оборотах/мин в течение 10 минут для получения сыворотки. Методом иммуноферментного анализа изучали количественное содержание в сыворотке крови нейроспецифических белков – фосфорилированного нейрофиламента-Н (pNF-H), (Buhlmann, Switzerland), основного белка миелина (MBP), (BioVendor, Czech Republic), IgM-аутоантител человека к миелин-ассоциированному гликопротеину (anti-MAG), (BUHLMANN Laboratories AG), нейротрофинов – 3 (NT-3), 4/5 (NT-4/5), (Ray Bio Human); маркеров межклеточного матрикса – матриксной металлопротеиназы-2 (MMP-2), (R and D Systems, Inc. Human), матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9) (Bender MedSystems, BMS2016 h), тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 (TIMP-1), (Bender MedSystems, BMS2018 h) и цитокинов – фактора некроза опухоли (TNF_α), интерлейкинов - 1_β, 4, 6, 10 (IL - 1_β, 4, 6, 10) (ЗАО «Вектор-Бест»).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета программ IBM SPSS 20 Statistics. Проверяли гипотезы о виде распределений (критерий Шапиро – Уилкса). Большинство наших данных не соответствовало закону нормального распределения, поэтому для сравнения значений использовали непараметрические критерии (U-критерий Манна – Уитни). Рассчитывали показатель достоверности (p), который определяли как статистически значимый при значениях p<0,05.

Для комплексного анализа полученных данных на основе оперативных систем Windows XP/Vista/7/8 на языке Object Pascal нами была разработана программа для ЭВМ

«Интеллектуальная медицинская система мониторинга процессов ремоделирования нервной ткани в посттравматическом периоде» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ №2014619445, дата регистрации 16.09.2014, по заявке № 2014617287, приор. от 23.07.2014). Объем программы в машиночитаемой форме составил 15,0 Кб.

В качестве встроенных функций программы для ЭВМ были созданы мастера открытия информационных файлов с указанием их порядков, возможностью ввода данных о новом пациенте, формирования и распечатки формы отчета, а также строка ввода, дающая возможность выбора временного периода наблюдения. Вышеуказанные действия в программе осуществлялись посредством рабочего окна, на панели которого был размещен определенный набор строк ввода и выбора параметров, а также функциональных кнопок, позволяющих открывать дополнительные окна для расчетов заданных параметров и ввода новых персональных сведений о пациенте в базу данных программы.

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

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

Применение блока расчета индивидуальных данных имело 2 функциональных модуля: 1) модуль ввода числовых значений исследуемых параметров в виде упорядоченного набора данных одинакового типа с отображением информационных полей (столбцы) и записей (строк) с дополнительным мастером функции выбора временного интервала наблюдения; 2) модуль расчета по заданным формулам значений коэффициентов повреждения (-Кп) и восстановления (+Кв) нервной ткани, поправочного коэффициента смешанного антагонистического ответа (K_{MARS}), суммарного показателя дегенерации нервной ткани, индексов регенерации (Ирег.) нервной ткани, а также отклонений индивидуальных параметров пациента от средних значений в популяции больных с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника.

Использование блока расчета популяционных данных позволяло проводить анализ средних значений содержания нейроспецифических белков, маркеров межклеточного матрикса и цитокинов в посттравматическом периоде у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника. Данный блок имел функциональный модуль архивирования данных с присвоением персонального номера пациента.

Вводимые первичные параметры индексировались и в отчетной форме, выводимой на печать, формировался суммарный показатель состояния нервной ткани в конкретный период

времени, а также приводились справочные сведения о средних значениях каждого из исследуемых параметров и отклонение их у данного пациента от средних популяционных значений.

Результаты исследования

Значения показателя дегенерации нервной ткани – (Σ) с помощью интеллектуальной медицинской системы мониторинга процессов ремоделирования в посттравматическом периоде были оценены в динамике у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника (табл. 1).

Согласно данным табл. 1 у больных основной группы дегенерация нервной ткани характеризовалась наибольшим значением - (Σ) на 1-4-е сутки с момента травмы, затем происходило уменьшение изучаемого показателя на 7-е сутки в 1,08 раз ($p_1 < 0,001$), 14-е сутки – в 1,08 раз ($p_2 < 0,001$) и 30-е сутки – в 1,23 раз ($p_4 < 0,001$) по сравнению с каждым предыдущим периодом исследования.

С помощью интеллектуальной медицинской системы мониторинга процессов ремоделирования в посттравматическом периоде также в динамике в группе пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника были оценены индексы регенерации нервной ткани (Ирег.) (табл. 2).

Исходя из сведений, приведенных в табл. 2, Ирег. нервной ткани в основной группе пациентов увеличивался в 1,27 раз на 14-е сутки с момента травмы ($p_2 < 0,001$), а затем снижался в 0,17 раз к 21-м суткам ($p_3 < 0,001$).

На основании показателя дегенерации – (Σ) и индекса регенерации (Ирег.) нервной ткани был рассчитан суммарный показатель состояния нервной ткани (табл. 3).

Согласно данным табл. 3 в основной группе больных отмечали постепенное увеличение суммарного показателя состояния нервной ткани на 7-е сутки – до 52,56 ($p_1 < 0,001$) и на 14-е сутки – до 104,58 ($p_2 < 0,001$) соответственно. Затем происходило постепенное снижение изучаемого параметра на 21-е сутки до 26,23 ($p_3 < 0,001$) и 30-е сутки – до 24,01 ($p_4 < 0,05$).

Таблица 1

Динамика показателя дегенерации нервной ткани
у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника

Показатель	Сутки наблюдения				
	1–4-е	7-е	14-е	21-е	30-е
1	2	3	4	5	6
Показатель дегенерации	113,59 (101,63; 118,56)	105,07 (97,92; 110,78)	96,94 (90,92; 99,84)	90,04 (86,39; 97,52)	72,63 (69,98; 77,35)

нервной ткани, -(Σ)		$p_1 < 0,01$	$p_2 < 0,001$	$p_3 > 0,05$	$p_4 < 0,001$
Примечания					
1 медиана (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили					
2 p_1 – по сравнению с 1-4-ми сутками					
3 p_2 – по сравнению с 7-ми сутками					
4 p_3 – по сравнению с 14-ми сутками					
5 p_4 – по сравнению с 21-ми сутками					
6 значение от -0,1 до -50,0 – слабо выраженная дегенерация нервной ткани					
7 значение от -50,1 до -100,0 – умеренно выраженная дегенерация нервной ткани					
8 значение выше -100,1 – резко выраженная дегенерация нервной ткани					
9 «-» Суммарный показатель дегенерации нервной ткани всегда имеет отрицательные значения					

Таблица 2

Динамика показателя регенерации нервной ткани ($I_{\text{рег.}}$)

у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника

Показатель	Сутки наблюдения				
	1-4-е	7-е	14-е	21-е	30-е
1	2	3	4	5	6
Индекс регенерации нервной ткани, $I_{\text{рег.}}$	150,28 (84,43; 264,90)	157,63 (90,94; 267,21) $p_1 > 0,05$	201,52 (97,48; 368,65) $p_2 < 0,001$	116,27 (98,65; 139,68) $p_3 < 0,001$	96,64 (89,10; 100,06) $p_4 > 0,05$
Примечания					
1 медиана (Me), нижний (25 %) и верхний (75 %) квартили					
2 p_1 – по сравнению с 1–4-ми сутками					
3 p_2 – по сравнению с 7-ми сутками					
4 p_3 – по сравнению с 14-ми сутками					
5 p_4 – по сравнению с 21-ми сутками					
6 $I_{\text{рег.исх.}} > I_{\text{рег.тек.}}$ – замедление процесса регенерации нервной ткани					
7 $I_{\text{рег.исх.}} < I_{\text{рег.тек.}}$ – активация процесса регенерации нервной ткани					

Таблица 3

Динамика показателя суммарного состояния нервной ткани

у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника

Показатель	Сутки наблюдения				
	1–4-е	7-е	14-е	21-е	30-е
1	2	3	4	5	6
Суммарный показатель состояния нервной ткани	36,69 (34,43; 36,92)	52,56 (39,52; 57,35) $p_1 > 0,05$	104,58 (93,24; 126,31) $p_2 < 0,001$	26,23 (23,97; 31,43) $p_3 < 0,001$	24,01 (23,74; 25,19) $p_4 > 0,05$
Примечания					
1 медиана (Me), нижний (25 %) и верхний (75 %) квартили					

2 p ₁ – по сравнению с 1–4-ми сутками
3 p ₂ – по сравнению с 7-ми сутками
4 p ₃ – по сравнению с 14-ми сутками
5 p ₄ – по сравнению с 21-ми сутками

Обсуждение полученных результатов

Изучение выраженности клеточной альтерации вещества спинного мозга при его травматической болезни по величине показателя дегенерации нервной ткани свидетельствовало о наибольшей ее выраженности в момент получения травмы с последующим уменьшением в остальные сроки наблюдения. Это, по нашему мнению, обусловлено массивностью первичного повреждения спинного мозга в момент травмы и меньшей выраженностью его вторичных изменений, развивающихся позднее. Полученные сведения соответствуют данным литературы о том, что совокупный результат вторичного повреждения вещества спинного мозга всегда меньший по сравнению с объемом первичного ядра повреждения [1, 2, 4].

Динамика выраженности внутриклеточной регенерации вещества спинного мозга в посттравматическом периоде, определяемой по величине индекса регенерации нервной ткани, свидетельствует об активации данного процесса при травматической болезни с 1–4-х по 14-е сутки с последующим ее угнетением. В нашем случае, это совпадало с манифестацией инфекционно-воспалительных осложнений и, вероятно, было связано с усилением вторичного повреждения вещества спинного мозга под влиянием промежуточных продуктов метаболизма, экзо- и эндотоксинов микроорганизмов, что соответствует данным [10].

Угнетение внутриклеточной регенерации, обусловленное активизацией инфекционно-воспалительного процесса, развивающееся по нашим наблюдениям на 21-е – 30-е сутки, совпадало с закономерным уменьшением суммарного показателя состояния нервной ткани. Это соответствует с данными литературы об ингибирующем влиянии на процессы внутриклеточной регенерации вещества спинного мозга под действием различных биологически активных метаболитов [4, 9].

Для оптимизации расчета суммарного показателя состояния нервной ткани при осуществлении персонализированного выбора методов лечения пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника и оценки их эффективности нами предложена интеллектуальная медицинская система мониторинга процессов ремоделирования нервной ткани в посттравматическом периоде, которая, в отличие от аналогичных компьютерных программ имиджинга функционального состояния нейронов [6-8], позволяет осуществлять оценку тяжести травматической болезни спинного мозга и осуществлять

персонализированный выбор методов ее лечения у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника.

Заключение

Определение суммарного показателя состояния нервной ткани с помощью интеллектуальной медицинской системы мониторинга процессов ремоделирования нервной ткани в посттравматическом периоде позволяет объективно оценивать в динамике преобладающие механизмы гомеостаза при травматическом периоде спинного мозга и может дать возможность осуществлять персонализированный выбор методов лечения пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника.

Список литературы

1. Конюченко Е.А., Ульянов В.Ю., Пучиньян Д.М., Норкин И.А., Дроздова Г.А. Сопоставительный анализ содержания нейроспецифических белков и цитокинов в сыворотке крови пациентов в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 7–5. – С. 974-979.
2. Конюченко Е.А., Ульянов В.Ю., Гладкова Е.В., Пучиньян Д.М. Иммунологические маркеры повреждения нервной ткани при осложненной травме верхнешейного отдела позвоночника / *Вертебрология в России: итоги и перспективы развития* // *Сб. тезисов V съезда хирургов-вертебрологов России*. – Саратов, 2014. С. 86-87.
3. Конюченко Е.А., Ульянов В.Ю., Пучиньян Д.М., Карякина Е.В. Динамика концентраций иммуноглобулинов классов М, G, А в сыворотке крови у пациентов с бронхолегочными осложнениями в остром и раннем периодах позвоночно-спинномозговой травмы // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2010. – № 4. – С. 841-844.
4. Норкин И.А., Чехонацкий А.А., Нинель В.Г., Островский В.В. Лечение перелома шейного отдела позвоночника при болезни Бехтерева // *Хирургия позвоночника*. – 2007. – № 2. – С. 23-25.
5. Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В., Фастова И.А. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор) // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2011. – № 2. – С. 86-89.
6. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ 2014662768 РФ. Программа для реализации иерархической нейронной модели, детектирующей интерауральные временные различия / И.А. Ищенко, В.А. Васильков, Р.А. Тикиджи-Хамбурьян (РФ, ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет»). № 2014461814508; Заявл. 14.08.2014; Дата регистрации 08.12.2014. Бюл. №1.

7. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ 2014662670 РФ. Мониторинг и оценка функционального состояния нейрон-глиальных сетей мозга по данным флуоресцентного имиджинга / И.А. Кастальский, А.С. Пимашкин, М.В. Ведунова, Е.В. Митрошина, В.Б. Казанцев, А.В. Семьянов (РФ, ФГАОУ ВО «Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»). № 2014660259; Заявл. 13.10.2014; Дата регистрации 05.12.2014. Бюл. № 1.
8. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ 2014662928 РФ. Программа прогнозирования риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний у глубококонедоношенных детей / С.А. Тупикова, Л.И. Захарова, А.О. Рубаненко (РФ, Тупикова Светлана Александровна). № 2014660796; Заявл. 11.12.2014; Дата регистрации 11.12.2014. Бюл. № 1.
9. Ульянов В.Ю., Норкин И.А., Дроздова Г.А., Конюченко Е.А. Факторы роста нервной ткани как маркеры оценки процессов нейрогенеза при травматической болезни спинного мозга // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 446-449.
10. Щуковский В.В., Ульянов В.Ю., Бажанов С.П. Изменение системы гемостаза, свободно-радикального перекисного окисления липидов при травматической болезни спинного мозга в условиях действия гипербарической оксигенации и антиоксидантов // Международный журнал экспериментального образования. – 2012. – № 7–5. – С. 84-85.

Рецензенты:

Слободской А.Б., д.м.н., ГУЗ «Областная клиническая больница», г. Саратов;

Тахтамыш М.А., д.м.н., заведующий 5 хирургическим отделением МУЗ «Городская клиническая больница № 2 им. В.И. Разумовского», г. Саратов.