

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ПОНОМАРЕВ

Григорий Вячеславович

**БИОМАРКЕРЫ ГЛУТАМАТА У ПАЦИЕНТОВ
С ИШЕМИЧЕСКИМ И ТРАВМАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ
СПИННОГО МОЗГА**

14.01.11 нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

академик РАН, доктор медицинских наук
профессор Скоромец Александр Анисимович

Санкт-Петербург – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИШЕМИЧЕСКОМ И ТРАВМАТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ СПИННОГО МОЗГА И ПРЕДПОСЫЛКИ К ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1. Значение миелопатий среди заболеваний нервной системы.....	12
1.2. Медико-социальная значимость ишемических и травматических поражений спинного мозга	13
1.2.1. Анатомо-гемодинамические особенности спинного мозга, основные причины и распространенность нарушений спинального кровообращения	13
1.2.2. Мультидисциплинарный подход в изучении позвоночно-спинномозговой травмы.....	19
1.3. Патофизиологические механизмы и патобиохимический каскад в развитии ишемической и травматической миелопатии	21
1.4. Современные методы визуализации ишемических и травматических поражений спинного мозга.....	29
1.5. Роль и значение биохимических маркеров в диагностике ишемической и травматической миелопатии	36
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
2.1. Характеристика и дизайн исследования.....	46
2.2. Неврологическое обследование.....	49
2.3. Инструментальное обследование	54
2.4. Лабораторное обследование	55
2.5. Статистический анализ данных	60
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	62
3.1. Общая характеристика участников исследования.....	62
3.2. Клиническая характеристика обследованных пациентов.....	66

3.3. Данные нейровизуализационного обследования.....	70
3.4. Данные лабораторного обследования.....	76
3.4.1. Показатели уровня антител к глутаматным рецепторам в сыворотке крови обследованных пациентов.....	76
3.4.2. Показатели уровня антител к рецепторам глутамата в ликворе	82
3.4.3. Показатели уровня антител к белку S100 β в сыворотке обследованных пациентов.....	85
3.5. Выявленные корреляционные связи	87
3.6. Клиническое, нейровизуализационное и лабораторное обследование пациентов с воспалительными миелопатиями	90
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	104
ВЫВОДЫ	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	109
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	112

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Ишемия спинного мозга (ИСМ) и позвоночно-спинномозговая травма (ПСМТ) – тяжелые и прогностически неблагоприятные поражения нервной системы, характеризующиеся грубыми неврологическими симптомами, высокой частотой развития соматических осложнений и стойкой утратой трудоспособности (Скоромец А.А. и соавт., 2003; Качесов В.А., 2005; Вишневский А.А., Шулешова Н.В., 2014; Grundy D., Swain A., 2002; Weidauer S. et al., 2015; Evaniew N. et al., 2016).

Диагностика и лечение пострадавших с ПСМТ регламентируются стандартами, разрабатываемыми международными сообществами. В то же время клинические руководства, критерии диагностики и схемы лечения ИСМ находятся в разработке, затрудняя диагностический поиск и раннее выявление заболевания (Виссарионов С.В. и соавт., 2016; Nedeltchev K. et al., 2004; Novy J. et al., 2006; Gross-Hemmi M.H. et al., 2017).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является «золотым стандартом» диагностики ишемической и травматической миелопатии, позволяя визуализировать спинной мозг с имеющимися в нем макроструктурными изменениями в виде отека или кровоизлияния (Скоромец А.А. и соавт., 2003; Крылов В.В. и соавт., 2015; Masson C. et al., 2004; Vargas M.I. et al., 2015). Однако МРТ не отражает степень микроструктурных, функциональных и биохимических нарушений, возникающих при ишемии или травме спинного мозга (Panov A.V., 2012). Более того, ишемические или травматические изменения на МРТ могут не проявляться в течение нескольких суток от появления клинических симптомов (Nedeltchev K. et al., 2004; Thurnher M.M. et al., 2006; Nogueira R.G. et al., 2012; Weidauer S. et al., 2015).

Актуальным является вопрос дифференциальной диагностики ишемической и воспалительной миелопатий, имеющих схожие клинические и нейровизуализационные проявления (West T.W., 2012).

Это диктует необходимость разработки и внедрения новых чувствительных, специфичных и экономичных методов диагностики, основанных на современных знаниях о патогенезе заболевания и направленных на более раннее выявление и предупреждение потенциально обратимых биохимических и морфологических изменений (Скоромец А.А. и соавт., 2009; Martirosyan N.L. et al., 2011; Aljishi M., 2015).

Лабораторная диагностика с определением в крови или цереброспинальной жидкости нейроспецифичных биохимических маркеров (биомаркеров) является актуальным направлением современной неврологии (Дамбинова С.А. и соавт., 2013; Pouw M.H. et al., 2009; Dambinova S.A. et al., 2016; Hulme C.H. et al., 2017). В качестве потенциальных биомаркеров ишемии и травмы спинного мозга были изучены белок S100 β (Brunnekreef G.B. et al., 2007; Wolf H. et al., 2014), нейрон-специфическая енолаза (NSE) (Marquardt G. et al., 2007; Cao F. et al., 2008), глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) (Anderson R.E. et al., 2003; Hergenroeder G.W. et al., 2016), тау-белок, нейрофиламенты, провоспалительные цитокины (Biglari B. et al., 2015a), однако данные маркеры продемонстрировали низкие уровни чувствительности и специфичности (Pouw M.H. et al., 2009; Hulme C.H. et al., 2017).

Ключевым звеном в патогенезе ишемии и травмы спинного мозга является глутаматная нейротоксичность (Дамбинова С.А. и соавт., 2013; Kuffler D.P. 2012; Rapov A.V., 2012; Anwar M.A. et al., 2016), сопровождающаяся попаданием фрагментов рецепторов глутамата в периферический кровоток и образованием антител (Ат) к ним. Таким образом, изучение биомаркеров глутамата в совокупности с традиционными клиническими и нейровизуализационными методами обследования пациентов с ИСМ и ПСМТ является актуальной клинико-диагностической задачей, решение которой позволит оптимизировать диагностику, корректировать проводимое лечение, а также будет способствовать

разработке новых эффективных, таргетных методов терапии и реабилитации (Правдухина Г.П., Скоромец А.П., 2012; Дамбинова С.А. и соавт., 2013; Rouw M.H. et al., 2009).

Степень разработанности темы исследования

К настоящему времени показаны высокие уровни чувствительности и специфичности биомаркеров глутамата (NR2-субединица NMDA-, AMPA/каинатные рецепторы и Ат к ним) в отношении острого и хронического нарушения мозгового кровообращения, а также легкой и умеренной черепно-мозговой травмы (Скоромец А.А. и соавт., 2009; Дамбинова С.А. и соавт., 2013; Dambinova S.A. et al, 2012; Stanca D.M. et al., 2015; Dambinova S.A. et al, 2016; Dambinova S.A. et al, 2018; Gennarelli T.A. et al., 2018), однако степень изученности данных биомаркеров при развитии ишемического и травматического поражения спинного мозга представляется недостаточной.

Цель исследования – улучшение диагностики ишемического и травматического поражения спинного мозга путем определения специфических биомаркеров нейротоксичности в крови и ликворе.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности неврологических проявлений и данных нейровизуализации при ишемической и травматической миелопатии.
2. Определить концентрацию биомаркеров нейротоксичности – антител к основным типам рецепторов глутамата в сыворотке крови и ликворе пациентов с ишемическим и травматическим поражением спинного мозга.
3. Оценить концентрацию антител к нейроспецифическому белку S100 β в сыворотке крови пациентов с ишемической и травматической миелопатией.
4. Выявить потенциальные корреляционные связи между клиническими, нейровизуализационными данными и уровнем биомаркеров нейротоксичности в сыворотке крови пациентов с ишемическим и травматическим поражением спинного мозга.
5. Изучить показатели биомаркеров нейротоксичности в сыворотке крови и ликворе пациентов с воспалительными миелопатиями.

Объект исследования

Пациенты с ишемической и травматической миелопатией, пациенты групп сравнения с инфарктом головного мозга, дорсопатией, воспалительной миелопатией, группа контроля – здоровые добровольцы.

Предмет исследования

Значения клинических, нейровизуализационных и лабораторных показателей в оценке течения ишемии и травмы спинного мозга.

Гипотеза исследования

Развитие и течение ишемического и травматического поражения спинного мозга характеризуется активацией процессов глутаматной нейротоксичности с образованием специфических биомаркеров – антител к основным типам возбуждающего нейромедиатора глутамата, определяемых в сыворотке крови и ликворе. Показатели биомаркеров глутамата в совокупности с данными неврологического и нейровизуализационного обследования существенно дополняют обследование пациентов с ишемией и травмой спинного мозга.

Научная новизна

Определен способ лабораторной диагностики ишемического и травматического поражения спинного мозга, основанный на определении в сыворотке крови и ликворе антител к глутаматным рецепторам, позволяющий повысить эффективность клинических и инструментальных методов обследования, определить тяжесть миелопатии.

Установлено, что при ишемии или травме спинного мозга образуются антитела к разным типам рецепторов глутамата, а их концентрация в сыворотке крови зависит от локализации и тяжести миелопатии.

Обнаружена связь между размерами очага миелопатии, длительностью миелопатии и уровнем антител к глутаматным рецепторам в сыворотке крови.

Выявлено, что воспалительная миелопатия не сопровождается повышением уровня антител к глутаматным рецепторам в сыворотке крови и ликворе.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Исследованные биохимические маркеры глутамата в комплексе с традиционными клиническими и нейровизуализационными методами обследования способствуют совершенствованию диагностики ишемической и травматической миелопатии, позволяя объективизировать степень поражения спинного мозга и потенциально прогнозировать течение и риск заболевания. Полученные результаты также являются основой для разработки оптимальных и персонализированных методов лечения пациентов с ишемией и травмой спинного мозга.

Методология и методы исследования

Исследование выполнено в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России) в соответствии с принципами доказательной медицины. В основу методологии был положен системный подход, направленный на изучение эффекта комплексного применения клинических, нейровизуализационных и лабораторных методов исследования у пациентов с ишемической и травматической миелопатией. Этапы исследования включали анализ данных литературы, набор пациентов с учетом критериев включения и невключения в исследование, их неврологическое, нейровизуализационное и лабораторное обследование, анализ полученных результатов и их интерпретация.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Повышение антител к NR2-подтипу NMDA-рецепторов глутамата в сыворотке крови и ликворе ассоциировано с развитием и течением ишемии спинного мозга, что может быть использовано в комплексном обследовании, дополняя результаты клинических и нейровизуализационных методов диагностики.

2. Высокие значения антител к AMPA- и каинатным рецепторам глутамата в сыворотке крови при травме спинного мозга свидетельствуют о процессах нейротоксичности и могут использоваться как дополнительный маркер в диагностике данного заболевания.

3. Преобладание в сыворотке крови антител к NR2-подтипу NMDA-рецепторов свидетельствует о преимущественном поражении серого вещества спинного мозга, в то время как сравнительно более высокие значения антител к AMPA/каинатным рецепторам являются признаком обширного поражения проводящих путей белого вещества.

Степень достоверности результатов исследования

Репрезентативность выборок, проведение комплексного анализа, включающего клиническое, инструментальное и лабораторное обследование, применяемых в соответствии со сформулированными целью и задачами, а также использование соответствующих методов статистического анализа обеспечивают достоверность и обоснованность полученных результатов исследования.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме работы, разработаны план и дизайн диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи, критерии включения и невключения в исследование. Лично автором проведены анализ медицинской документации, неврологическое обследование с интерпретацией полученных результатов.

Нейровизуализационные обследования и их интерпретация выполнялись квалифицированными специалистами по лучевой диагностике. Лабораторный анализ и интерпретация полученных результатов проводились автором совместно с к.б.н. Изыкеновой Галиной Александровной под руководством д.б.н., профессора Дамбиновой Светланы Александровны.

Автором самостоятельно осуществлена окончательная оценка полученных результатов, подготовлены публикации по выполненному исследованию, сформулированы выводы и практические рекомендации, написан текст диссертации и автореферата, подготовлены мультимедийные презентации для

апробации и защиты диссертации. Суммарно личный вклад автора в проведенное исследование составил более 90%.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры неврологии, кафедры неврологии и мануальной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, а также в практическую деятельность неврологического отделения №1 и неврологического отделения №2 ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Апробация работы

Результаты исследования доложены и апробированы на 89-й Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых (Казань, 2015); X научно-практическом конгрессе с международным участием «Рациональная фармакотерапия 2015» (Санкт-Петербург, 2015); VI Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения» (Санкт-Петербург, 2015); Ежегодном конгрессе неврологов СПб и СЗФО РФ с международным участием, совместно с выездным заседанием Президиума Всероссийского общества неврологов «Инновации в клинической неврологии» (Санкт-Петербург, 2015, 2016, 2017 гг.); 1-й, 2-й, 3-й, 4-й Международной (русскоязычной) неврологической Школе в Судаке «Инновации в клинической неврологии» (Судак, Республика Крым, 2015, 2016, 2017, 2018 гг.); 14-й, 15-й, 16-й Школе неврологов СПб и СЗФО РФ «Инновации в клинической неврологии» (Санкт-Петербург, Зеленогорск, Сестрорецк 2016, 2017, 2018 гг.); XV Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2016); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в АнгиоНейроРеабилитологии» (Санкт-Петербург, 2016); XI международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 2016); Межрегиональной научно-практической конференции «ОНМК-ОМСК: диагностика, лечение, реабилитация, профилактика цереброваскулярных заболеваний» (Омск, 2016); Всероссийской научно-практической конференции «Дегенеративные и сосудистые заболевания

нервной системы», посвященной 180-летию преподавания неврологии в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, 2016); XXIII World Congress of Neurology (Киото, Япония, 2017); 27th European Stroke Conference (Афины, Греция, 2018); Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Сибирская школа клинической неврологии» (Омск, 2018).

Диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании кафедры неврологии и Проблемной комиссии №3 ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России от 07.03.2018 г.

Публикации по теме исследования

По теме исследования опубликовано 17 научных работ, из них 6 статей – в изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 132 страницах, состоит из введения, четырех глав («Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение результатов исследования»), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 60 работ отечественных и 132 работы зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 40 рисунками, 12 таблицами.

Автор выражает глубокую признательность и благодарность доктору биологических наук, профессору Дамбиновой Светлане Александровне (Атланта, США) за консультации при выполнении лабораторных исследований и формулировании концепции работы, за ценные советы и возможность стажировки в Brain Biomarkers Lab (Атланта, США, 2016, 2017 гг.).

Глава 1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИШЕМИЧЕСКОМ
И ТРАВМАТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ СПИННОГО МОЗГА
И ПРЕДПОСЫЛКИ К ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Значение миелопатий среди заболеваний нервной системы

Травматические, сосудистые, инфекционные, воспалительные и аутоиммунные поражения спинного мозга (миелопатии) являются одними из самых тяжелых заболеваний нервной системы и представляют серьезную медицинскую, социальную и экономическую проблему. Анатомо-физиологические особенности спинного мозга обуславливают тяжелые неврологические проявления в виде тетра- и параплегий, проводниковых расстройств чувствительности и нарушения функций тазовых органов при его патологии (Wang V.Y. et al., 2010; Sanchez A.M.G. et al., 2011).

Многие из процессов, поражающих спинной мозг, являются потенциально обратимыми при условии их ранней диагностики и лечения. Подавляющее большинство заболеваний спинного мозга лечат медикаментозно, хирургическому лечению подвергаются в основном компрессионные миелопатии (Sanchez A.M.G. et al., 2011).

Наиболее существенные последствия как для пациента, так и для общества и государства в целом имеют ишемические и травматические миелопатии, реабилитационный прогноз при которых, как правило, неблагоприятен (Скоромец А.А. и соавт., 2003; Гранди Д., Суэйн Э., 2008).

Совместное рассмотрение и параллельное изучение ишемии и травмы спинного мозга продиктовано общностью патогенетических реакций и процессов, схожестью в их клинической картине, а также в диагностических и лечебных подходах.

1.2. Медико-социальная значимость ишемических и травматических поражений спинного мозга

1.2.1. Анатомо-гемодинамические особенности спинного мозга, основные причины и распространенность нарушений спинального кровообращения

Ишемия спинного мозга (ИСМ), или ишемическая миелопатия (соответствует коду G95.1 в Международной классификации болезней 10-го пересмотра), – относительно редкое, но тяжелое заболевание с острым, подострым или хроническим течением, при котором определенный отдел(ы) спинного мозга подвергается ишемии вследствие полного или частичного нарушения его кровоснабжения (Скоромец А.А. и соавт., 2003; Яворская В.А. и соавт., 2007; Хабиров Ф.А., 2014; Aljishi M., 2015; Weidauer S. et al., 2015).

Научно-практический интерес к проблемам спинальной ангионеврологии увеличивался по мере накопления знаний о сосудистой системе спинного мозга. Благодаря работам А. Adamkiewicz (1882), Н. Kadyi (1889), П.А. Преображенского (1904), J. Dejerine (1906), М. Levandowsky (1911), Ch. Foix и Th. Alajoianine (1926) и др. были сформулированы основополагающие принципы васкуляризации, описаны основные клинические симптомы, возникающие при ее нарушениях (Богородинский Д.К., Скоромец А.А., 1973). В последующем в работах G. Lazorthes (1957), Д.К. Богородинского и А.А. Скоромца (1973), Т.П. Тиссена (1975), А.А. Скоромца (1998, 2003) и др. были описаны фундаментальные положения о гемодинамике спинного мозга, уточнены патофизиологические механизмы развития и клиническая картина нарушений спинального кровообращения, приведены основные методы их диагностики и лечения (Вишневский А.А., Шулешова Н.В., 2014; Müller K.I. et al., 2012).

В настоящее время общепризнанно, что главными артериями, снабжающими спинной мозг, являются непарная передняя спинальная артерия

(ПСА), питающая передние $\frac{2}{3}$ спинного мозга, и парная задняя спинальная артерия (ЗСА), снабжающая заднюю $\frac{1}{3}$ мозга (рисунок 1 и рисунок 2) (Скоромец А.А. и соавт., 2003; Вишневецкий А.А., Шулешова Н.В., 2014; Martirosyan N.L. et al., 2011; Aljishi M., 2015; Vargas M.I. et al., 2015).

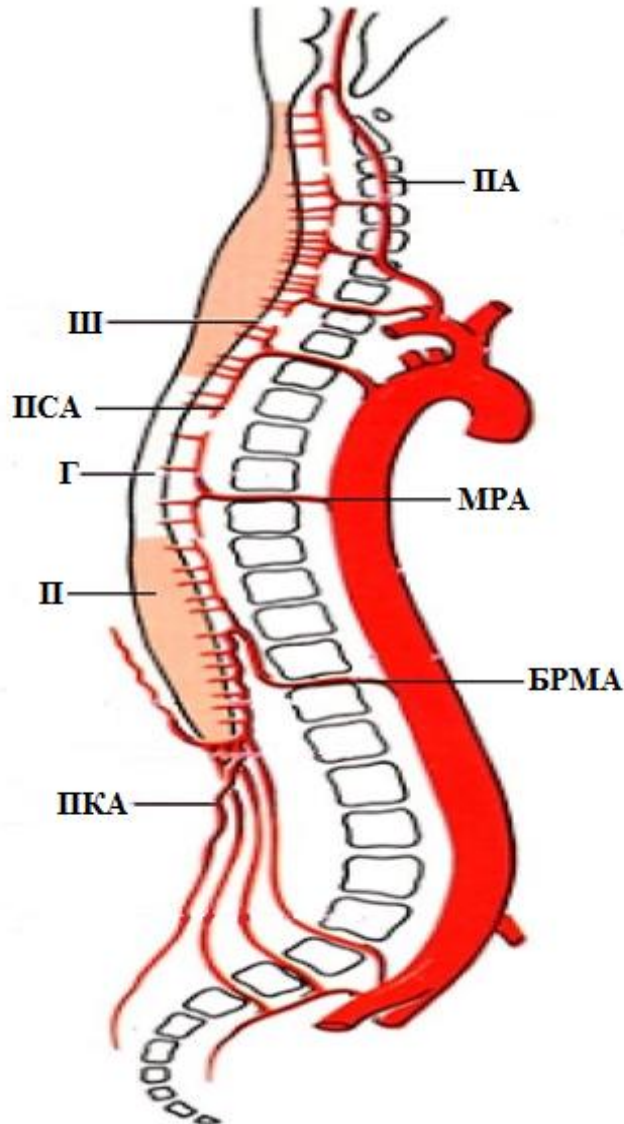


Рисунок 1 – Схема артериального кровоснабжения спинного мозга:

Ш – шейный отдел спинного мозга; Г – грудной отдел спинного мозга;
 П – поясничный отдел спинного мозга; ПСА – передняя спинальная артерия;
 ПКА – пояснично-крестцовые артерии; ПА – позвоночная артерия; МРА – межреберная артерия; БРМА – большая радикуло-медуллярная артерия (Адамкевича)
 (Скоромец А.А. и др., 2003).

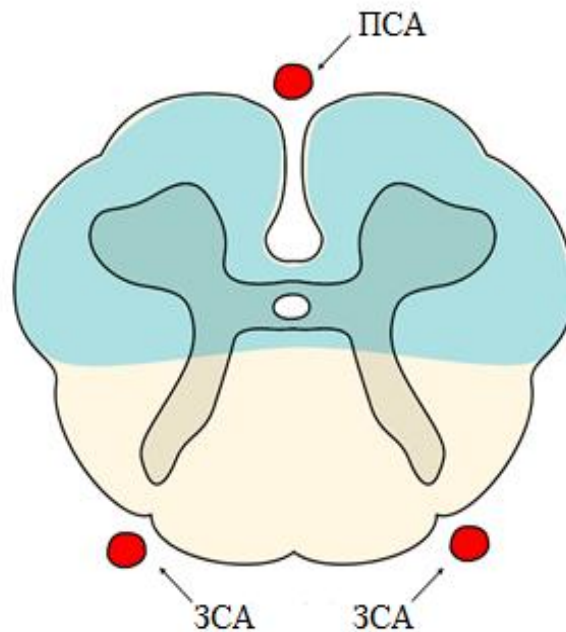


Рисунок 2 – Схематическое представление областей кровоснабжения основных артерий спинного мозга:

ПСА – передняя спинальная артерия; ЗСА – задняя спинальная артерия.

(Dambinova S.A. et al., 2018)

ПСА представляет собой анастомоз, возникающий в результате слияния восходящих и нисходящих ветвей радикуло-медуллярных артерий (РМА), основным источником которых на шейном уровне являются позвоночные артерии, на грудном – межреберные артерии, на поясничном – тазовые артерии. Важное анатомическое и клиническое значение имеет большая РМА (Адамкевича), являющаяся основным источником кровоснабжения для пояснично-крестцового отдела спинного мозга (Скоромец А.А. и соавт., 2003; Вишневский А.А., Шулешова Н.В., 2014; Martirosyan N.L. et al., 2011).

Поверхностные сосуды, ветвящиеся от передней и задних спинальных артерий, образуют сеть – оболочечное артериальное сплетение (*vasa corona*), которое охватывает весь спинной мозг. Большинство веточек от этого сплетения проходят через все его структуры перпендикулярно поверхности и снабжают внешние отделы, включая большую часть задних рогов и желатинозную субстанцию (Скоромец А.А. и соавт., 2003; Вишневский А.А., Шулешова Н.В., 2014; Martirosyan N.L. et al., 2011).

Венозная система спинного мозга представлена внутренней (бороздчатые и корешковые вены) и наружной (передняя и задняя спинальная вены) системами и функционирует по принципам, аналогичным церебральному венозному кровообращению (Richard S. et al., 2014; Hussain M.S. et al., 2005).

Вероятность развития и клиническая картина ИСМ во многом зависят от следующих особенностей кровоснабжения спинного мозга:

1. В норме объемная скорость артериального кровотока в белом веществе шейного и поясничного отделов спинного мозга составляет 22–26 мл/100 г/мин и 15–24 мл/100 г/мин соответственно, что существенно меньше аналогичных церебральных показателей (Martirosyan N.L. et al., 2011).
2. Шейный отдел имеет обширное периферическое и центральное артериальное кровоснабжение, в пояснично-крестцовом отделе превалирует центральное кровоснабжение, а в грудном – периферическое. Данный факт, а также наибольшая удаленность РМА друг от друга в грудном отделе (эффект «водораздела» или «дальнего луга») делают эту область наиболее восприимчивой к развитию ишемии (Скоромец А.А. и соавт., 2003; Martirosyan N.L. et al., 2011).
3. Риск развития инфаркта спинного мозга во многом зависит от типа его кровоснабжения. Согласно классификации академика А.А. Скоромца выделяют: 1) магистральный тип – все сегменты спинного мозга грудопоясничного отдела снабжаются одной большой РМА (артерией Адамкевича), или имеется еще одна дополнительная РМА; 2) рассыпной тип – грудопоясничный отдел спинного мозга снабжается тремя и более РМА, одной из которых является артерия Адамкевича. При таком типе риск развития ИСМ при окклюзии одной из артерий невелик благодаря достаточному коллатеральному кровообращению (Скоромец А.А. и соавт., 2003).

Медицинская значимость ИСМ обусловлена не только тяжестью заболевания, но и его полиэтиологичностью (Скоромец А.А. и соавт., 2003;

Жумадильдина А.Ж. и соавт., 2016; Weidauer S. et al., 2002; Nance J.R., Golomb M.R., 2007; Aljishi M., 2015; Weidauer S. et al., 2015), что способствует мультидисциплинарному подходу в диагностике и лечении пациентов с ишемической миелопатией. Гетерогенность заболевания вызывает определенные диагностические трудности в каждом отдельно взятом клиническом случае, не позволяя точно определить причину заболевания практически в половине из них (Nedeltchev K. et al., 2004). В своей классификации академик А.А. Скоромец разделяет все патогенетические факторы ишемической миелопатии на три основные группы: 1) сосудистые; 2) компрессионные и 3) ятрогенные (Скоромец А.А. и соавт., 2003).

К частым причинам ИСМ относятся:

- 1) патология аорты, открытые и, реже, эндоваскулярные оперативные вмешательства на ней (Скоромец А.А. и соавт., 2003; Яворская В.А. и соавт., 2007; Хабиров Ф.А., 2014; Nedeltchev K. et al., 2004; Restrepo L., Guttin J.F., 2006; Xenos E.S. et al., 2008; George R., 2015; Weidauer S. et al., 2015; Hdiji O. et al., 2016);
- 2) сосудистые факторы риска (атеросклероз, артериальная гипертензия, сахарный диабет) (Wong J.J. et al., 2012);
- 3) патология позвоночных артерий (Луцик А.А. и соавт., 2014; Richard S. et al., 2014);
- 4) сосудистые мальформации и, в частности, спинальная дуральная артериовенозная фистула (СДАВФ) (Скоромец А.А. и соавт., 2003; Евзиков Г.Ю. и соавт., 2012; Шулешова Н.В. и соавт., 2013; Евзиков Г.Ю. и соавт., 2015; Spetzler R.F. et al., 2002; Van Dijk J.M.C. et al., 2002; Pillai S.K. et al., 2011; Lien C-Y. et al., 2014; Amanieu C. et al., 2014);
- 5) системная гипотензия (Скоромец А.А. и соавт., 2003; Nedeltchev K. et al., 2004; Vongveeranonchai N. et al., 2014);
- 6) дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника с грыжей межпозвонкового диска (МПД) (Скоромец А.А. и соавт., 2003; Хить М.А. и

соавт., 2012; Жулёв С.Н., Жулёв Н.М., 2015; Ram S. et al., 2004; Reynolds J.M. et al., 2014; Acker G. et al., 2016).

Более редкими причинами ишемической миелопатии являются:

- 1) фиброзно-хрящевая эмболия в РМА (Duprez T.P. et al., 2005; Nance J.R. et al., 2007; Sivadasan A. et al., 2013; Weidauer S. et al., 2015; Nelson J.A., et al., 2016);
- 2) васкулит, ассоциированный с бактериальной инфекцией, нейросифилисом, антифосфолипидным синдромом, системной красной волчанкой, узелковым периартериитом (Weidauer S. et al., 2002, Novy J. et al., 2006; Rathore M.F. et al., 2008; Weidauer S. et al., 2015);
- 3) заболевания крови, сопровождающиеся гиперкоагуляцией, а также серповидно-клеточная анемия и гемобластозы (Котова Н.А. и соавт., 2013; Di Muzio B., Gaillard F. et al., 2015; Weidauer S. et al., 2015; Vargas M.I. et al., 2015);
- 4) кокаин-обусловленная артериопатия (Weidauer S. et al., 2015);
- 5) декомпрессионная (кессонная) болезнь (Weidauer S. et al., 2015).

Неспецифичность клинической картины и недостаточная чувствительность существующих неинвазивных методов исследования затрудняют раннюю диагностику ишемических миелопатий, тем самым осложняя проведение эпидемиологических исследований по заболеваемости и распространенности заболевания. По мнению большинства исследователей, острая ишемия или инфаркт спинного мозга представляет 5–8% от всех миелопатий или 1–2% от всех острых сосудистых заболеваний (инсультов) центральной нервной системы (ЦНС) (Iseli E. et al., 1999; Nedeltchev K. et al., 2004; Novy J. et al., 2006; Nance J.R., Golomb M.R., 2007; Wong J.J. et al., 2012; Vongveeranonchai N. et al., 2014; Vargas M.I. et al., 2015; Weidauer S. et al., 2015). Так, исходя из известных цифр заболеваемости ишемическим инсультом в США, распространенность спинального инсульта может быть оценена как 5000–8000 случаев в год, а ежегодная заболеваемость – 12 на 100 000 населения (Hirtz D. et al., 2007; Mullen M. et al., 2013; Di Muzio B., Gaillard F. et al., 2015).

По данным профессора Л.Г. Заславского (2016), заболеваемость ишемической миелопатией в Ленинградской области за 2014 и 2015 гг. составила 11,4 на 100 000 населения. По данным академика РАН профессора А.А. Скоромца и Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга (2016), доля ишемических поражений спинного мозга в Санкт-Петербурге за 2015 год составила 12,5% от всех сосудистых заболеваний ЦНС.

Таким образом, ввиду отсутствия крупных эпидемиологических и клинических исследований в области спинальной ангионеврологии, несмотря на значимый прогресс в понимании гемодинамических и патобиохимических аспектов ишемического процесса, клинические руководства, критерии диагностики и схемы лечения ИСМ остаются в разработке, что затрудняет диагностический поиск и раннее выявление заболевания (Nedeltchev K. et al., 2004; Novy J. et al., 2006).

1.2.2. Мультидисциплинарный подход в изучении позвоночно-спинномозговой травмы

Диагностика и лечение *позвоночно-спинномозговой травмы* (ПСМТ), являющиеся предметом изучения неврологии, нейрохирургии, вертебрологии и медицинской реабилитации, представляют собой одну из самых сложных проблем современного здравоохранения в целом, затрагивающую как медицинские, так и социально-экономические аспекты. Активное изучение механизмов и последствий осложненных повреждений позвоночника, методов диагностики и лечения было обусловлено последствиями крупномасштабных войн и бурным ростом научно-технического прогресса XX столетия (Коган О.Г., 1975; Лившиц Л.Я., 1990; Коновалов А.Н. и соавт., 1999; Белова А.Н., 2000; Перльмуттер О.А., 2000; Беляев В.И., 2001; Полищук Н.Е. и соавт., 2001; Брюховецкий А.С., 2010; Grundy D., Swain A., 2002; Hulsebosch C.E., 2002; Belegu V. et al., 2007; Oyinbo C.A., 2011; Round A.M. et al., 2017).

Согласно данным литературы, ПСМТ составляет 4-17% от всех травм, при этом ежегодно около 400-500 тысяч людей по всему миру становятся жертвами дорожно-транспортных, бытовых, спортивных и криминальных происшествий с развитием стойкой потери трудоспособности и множества неврологических и соматических осложнений, среди которых ноцицептивная и нейропатическая боль, спастичность, нарушение функции тазовых органов, сексуальная дисфункция, уроинфекции, пневмонии, пролежни, остеопороз и т.д. (Вишневецкий А.А., Шулешова Н.В., 2014; Ачкасов Е.Е. и соавт., 2017; Grundy D., Swain A., 2002; Evaniew N. et al., 2016; Brinkhof M.W. et al., 2016; Evaniew N. et al., 2016a; Jutzeler C.R. et al., 2016; Wang H. et al., 2016; Yang C. et al., 2017). Кроме того, пострадавшие с травмой спинного мозга имеют высокие риски развития хронических заболеваний, таких как сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет, злокачественные новообразования, депрессия (Гранди Д., Суэйн Э., 2008; Jutzeler C.R., et al., 2016). По данным National Spinal Cord Injury Statistical Center (2016), материальные затраты, направленные на диагностику, лечение и реабилитацию пациентов, зависят от уровня и тяжести повреждения спинного мозга, наличия соматических осложнений и в среднем равны 7 1961 долл. США на одного пациента в год (The Academy of Spinal Cord Injury Professionals, Inc., 2016).

Диагностика и лечение пострадавших с ПСМТ регламентируются стандартами, разрабатываемыми рядом международных сообществ, основным из которых является Американская ассоциация спинальной травмы – American Spinal Injury Association (ASIA) (Гранди Д., Суэйн Э., 2008; Крылов В.В. и соавт., 2015; Виссарионов С.В. и соавт., 2016; Gomes-Osman J. et al., 2016; Lee B.A. et al., 2016). ASIA были разработаны стандарты неврологической классификации ПСМТ, являющиеся модификацией шкалы Frankel (Frankel H.L. et al., 1969) и получившие статус международных – International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI). В настоящее время шкала ASIA/ISNCSCI общепризнана специалистами, занимающимися проблемой спинальной травмы и используется для определения тяжести повреждения и

выработки тактики лечения (Гранди Д., Суэйн Э., 2008; Крылов В.В. и соавт., 2015; Виссарионов С.В. и соавт., 2016).

Pang и Wilberger в своем сообщении (Pang D., Wilberger J.R. Jr., 1982) впервые описали травматическую миелопатию без признаков перелома, подвывиха позвонков или нестабильности позвоночника по данным лучевых методов исследования (рентгенография, компьютерная томография), известную как Spinal Cord Injury without Radiographic Abnormality (SCIWORA). По данным отечественных и зарубежных исследователей (Ларькин В.И., Ларькин И.И., 2005; Ларькин И.И., 2008; Szwedowski D., Walecki J., 2014), SCIWORA встречается в 6–19% и 9–14% случаев детской и взрослой травмы спинного мозга соответственно, значительно осложняя диагностический процесс и раннее начало специализированного лечения. В дальнейшем, чтобы подчеркнуть важность магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике травмы спинного мозга и возможность отсутствия структурных изменений в спинном мозге даже при ее проведении, было предложено расширить синдром SCIWORA в Spinal Cord Injury Without Neuroimaging Abnormality (SCIWONA) (Ларькин И.И. и соавт., 2012; Ларькин И.И. и соавт., 2016; Yucesoy K., Yuksel K.Z., 2008; Trigylidas T. et al., 2010; Szwedowski D., Walecki J., 2014).

Таким образом, распространенность и тяжесть ишемической и травматической миелопатии, уровень инвалидизации и связанные с ней экономические затраты диктуют необходимость разработки и внедрения новых методов диагностики и лечения, основанных на современных знаниях о патогенезе заболевания и направленных на более раннее выявление и предупреждение потенциально обратимых биохимических и морфологических изменений.

1.3. Патофизиологические механизмы и патобиохимический каскад в развитии ишемической и травматической миелопатии

Несмотря на очевидные различия в механизмах и факторах, вызывающих ИСМ и ПСМТ, в литературе появляются доказательства единства большинства

патофизиологических и патобиохимических процессов, лежащих в основе развития очагов «первичного» и «вторичного» повреждения спинного мозга (Kunihara T. et al., 2011; Oyibo C.A., 2011; Anwar M.A. et al., 2016).

За последние пятнадцать лет достигнут существенный прогресс в понимании гемодинамических, метаболических и молекулярных аспектов ишемической и травматической миелопатии, однако многие вопросы по-прежнему до конца не ясны (Anwar M.A. et al., 2016). Изучение патофизиологических механизмов ишемии и травмы спинного мозга, а также апробация лекарственных препаратов-нейропротекторов проводятся посредством трансляционных исследований с использованием различных экспериментальных моделей ишемии и травмы спинного мозга, однако большинство изучаемых препаратов не доходят до стадии клинических исследований (Суфианова Г.З. и соавт., 2003; Суфианова Г.З., Шапкин А.Г., 2014; Осиков М.В. и соавт., 2017; Martirosyan N.L. et al., 2011; Anwar M.A. et al., 2016). Наиболее часто модель ишемии и травмы спинного мозга воспроизводится на крысах, что обусловлено сосудистой анатомией этих млекопитающих, особенностями гемодинамики и их относительно невысокой стоимостью (Cheriyon T. et al., 2014; Anwar M.A. et al., 2016).

Моделирование патологии спинного мозга, в отличие от таковой головного мозга, встречает большее количество препятствий и технических трудностей, связанных с особенностями кровоснабжения спинного мозга и оперативным доступом к нему (Суфианова Г.З., Шапкин А.Г., 2014). В настоящее время в исследованиях применяются модели миелопатии, основанные на механическом воздействии на спинной мозг посредством его компрессии, тракции, пересечения (Искра Д.А., Онищенко Л.С., 2012; Ларькин И.И. и соавт., 2012а; King V.R. et al., 2007; Korkmaz K. et al., 2013; Cheriyon T. et al., 2014; Losey P. et al., 2014; Anwar M.A. et al., 2016), а также методы прямой (перевязка, клиппирование) или эндоваскулярной окклюзии аорты с развитием ишемически-реперфузионного повреждения (Суфианова Г.З., Шапкин А.Г., 2014; Осиков М.В. и соавт., 2017; Basu S. et al., 2001).

Благодаря многочисленным экспериментальным исследованиям, в настоящий момент не подвергается сомнению развитие вслед за травмой или ишемией спинного мозга массивного патофизиологического и патохимического каскада, образующего так называемый очаг «вторичного» повреждения мозга, усугубляющий клиническое течение миелопатии. К основным вторичным механизмам повреждения спинного мозга можно отнести гипоксию, нарушение микроциркуляции, отек вещества мозга, воспаление, реперфузионное повреждение, высвобождение возбуждающих аминокислот и процессы нейротоксичности, активацию перекисного окисления липидов и образование свободных радикалов кислорода, нарушение энергетического метаболизма, демиелинизацию, апоптоз (рисунок 3) (Семченко В.В. и соавт., 1999; Семченко В.В. и соавт., 2012; Вишневецкий А.А., Шулешова Н.В., 2014; Oyinbo С.А., 2011; Kuffler D.P. 2012; Anwar M.A. et al., 2016).

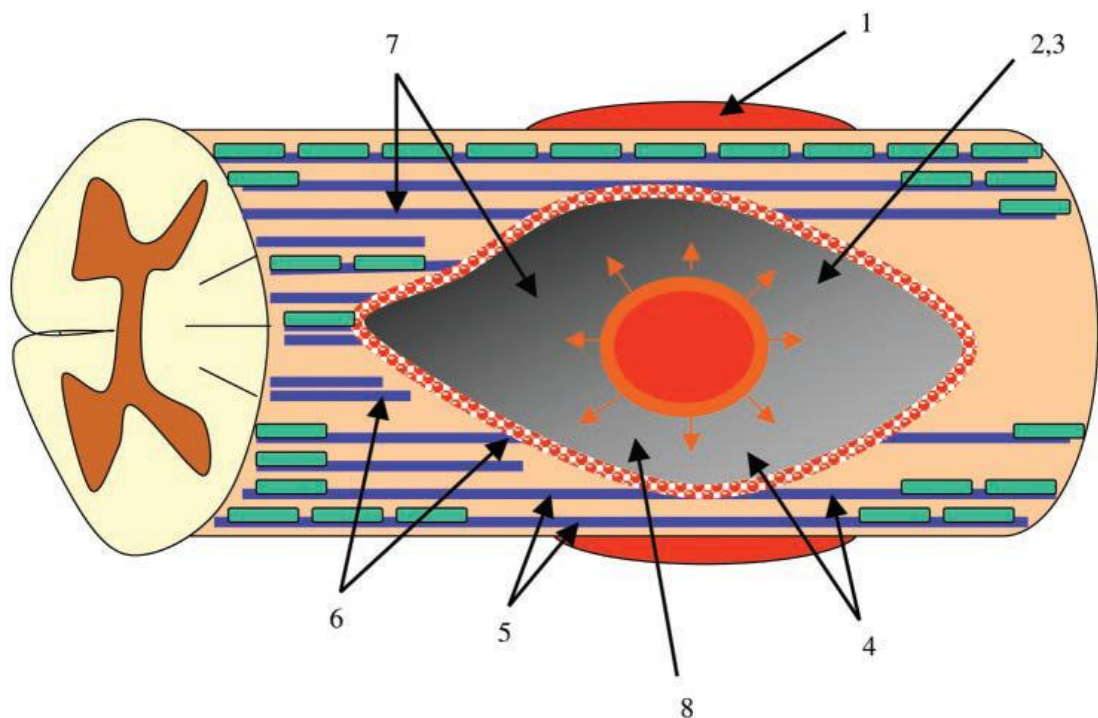


Рисунок 3 – Схематическое изображение участка спинного мозга с очагами «первичного» (красно-оранжевый круг) и «вторичного» (серая зона) повреждения (Hulsebosch С.Е., 2002): 1 – отек вещества мозга; 2, 3 – нейровоспаление; 4 – апоптоз; 5) демиелинизация нервных волокон; 6, 7 – оксидативный стресс; 8 – глутаматная нейротоксичность.

Нейровоспаление является одним из главных элементов ишемически-реперфузионного повреждения, расширяющих зону «первичного» поражения вследствие гибели соседних участков нервной ткани. Воспалительный ответ в спинном мозге сопровождается высвобождением провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИНФ- γ , ФНО- α) и хемокинов, которые индуцируют активацию и миграцию иммунных клеток в область поражения (Oyinbo С.А., 2011; Alison D.J., Ditor D.S., 2015; Anwar M.A. et al., 2016; Jones Z.B., Ren Y., 2016). Лейкоциты (гранулоциты, моноциты, макрофаги и лимфоциты) собираются в эпицентре поражения, где они участвуют не только в воспалительном процессе, вызванном ишемией или травмой, но и в его ограничении, выполняя таким образом противовоспалительную функцию (Kuffler D.P., 2012; Zhang B., Gensel J.C., 2014; Anwar M.A. et al., 2016). Нейтрофилы, богатые окислительными (миелопероксидаза) и протеолитическими (матриксная металлопротеиназа-9) ферментами, являются первыми воспалительными клетками, мигрирующими в место повреждения (Kolaczowska E., Kubes P., 2013; Anwar M.A. et al., 2016). Макрофаги подразделяются на два основных подтипа: 1) провоспалительные (M1), выделяющие ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- α ; 2) противовоспалительные (M2) – ИЛ-10, ИЛ-13 (Zhang B., Gensel J.C., 2014; Anwar M.A. et al., 2016). Плотность Т- и В-лимфоцитов в очаге миелопатии значительно ниже, чем других лейкоцитов. При этом известно, что среди них преобладают CD4⁺-клетки (Bradl M. et al., 2005). Факторы комплемента, входящие в структуру иммунного ответа, становятся значимыми участниками нейровоспалительного процесса, однако им также приписывают нейропротекторную, восстановительную и регенеративную функции (Alawieh A. et al., 2015; Anwar M.A. et al., 2016).

В нейровоспалительном процессе большое значение имеет острофазовый белок фибриноген, не только отвечающий за коагуляцию и гемостаз, но и модулирующий активность паренхиматозных клеток, астроцитов и микроглиальных клеток за счет связывания с интегринами. Активированная M1-микроглия инициирует каскады нейротоксических ответов во вторичной фазе

ишемической и травматической миелопатии, способствуя апоптозу и некрозу нейронов, олигодендроцитов, эндотелия и, наконец, фагоцитозу. Напротив, противовоспалительный фенотип M2 характеризуется высвобождением противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13). Астроциты способствуют прогрессированию демиелинизации волокон, гибели нейронов и, в итоге, сенсомоторному функциональному дефициту (Davalos D. et al., 2012; Zhou X. et al., 2014; Anwar M.A. et al., 2016).

Острые ишемические и травматические поражения нервной системы, в частности спинного мозга, всегда сопровождаются митохондриальной дисфункцией, при этом в условиях миелоишемии или ПСМТ гибель нейронов происходит в несколько раз быстрее, чем при аналогичных поражениях головного мозга. Возможно, это связано с различиями в метаболизме митохондрий в спинном и головном мозге (Kuffler D.P., 2012; Panov A.V., 2012).

Показано, что дыхательная активность в митохондриях спинного мозга при окислительном фосфорилировании и расщеплении на 30-40% ниже, чем в головном мозге. Вероятно, низкая дыхательная активность связана с более низким содержанием ферментных комплексов, ответственных за электронный транспорт и синтез аденозинтрифосфата (Panov A.V., 2012). Известно, что активация митохондриальной поры под действием Ca^{2+} является одним из основных индукторов апоптоза. При этом митохондрии спинного мозга имеют значительно более низкие отношения $\text{H}^+/\text{Ca}^{2+}$ по сравнению с митохондриями головного мозга (Пожилова Е.В. и соавт., 2014; Panov A.V., 2012). Вероятно, именно эти особенности определяют более низкий восстановительный потенциал спинного мозга при его ишемии или травме.

Метаболическая дисфункция при ИСМ и ПСМТ во многом связана с ионным дисбалансом в притоке K^+ и Ca^{2+} (Belegu V. et al., 2007). Нарушение ионного баланса способствует образованию лактата, что приводит к дисфункции нейронов, вызывая ацидоз, повреждение мембраны, повышение ее проницаемости и отек мозга. В совокупности это делает нейроны спинного мозга более уязвимыми для повторной ишемии (Rinholm J.E. et al., 2011).

Окислительный стресс также представляет собой один из ключевых элементов патогенеза ишемической и травматической миелопатии и является результатом производства активных форм кислорода, таких как супероксидный анион, гидроксильный радикал и перекись водорода, которые образуются в процессе гибели нейронов. Окислительное напряжение представляет собой дисбаланс между производством активных форм кислорода и способностью биологических систем к детоксикации реактивных промежуточных продуктов или восстановлению вызванного ими ущерба (Oyinbo С.А., 2011; Kuffler D.P. 2012; Anwar M.A. et al., 2016). Окислительный стресс приводит к гистотоксической гипоксии, значительному истощению митохондриального глутатиона, перекисному окислению липидов с образованием активных форм кислорода и реактивных форм азота, которые повреждают все компоненты клетки, включая белки, липиды и дезоксирибонуклеиновую кислоту, инициируя в конечном итоге апоптоз и некроз (Kuffler D.P., 2012; Anwar M.A. et al., 2016).

Наконец, важнейшим элементом патофизиологического и патобиохимического каскада ишемии и травмы спинного мозга является глутаматная нейротоксичность (Дамбинова С.А. и соавт., 2013; Oyinbo С.А., 2011; Kuffler D.P., 2012; Panov A.V., 2012; Anwar M.A. et al., 2016). Ишемические процессы приводят к обширному окислению нервной ткани из-за чрезмерного высвобождения возбуждающих аминокислот (глутамат, аспартат), которые накапливаются во внеклеточном пространстве, вызывая дальнейший некроз и апоптоз нейронов (Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001; Kuffler D.P., 2012). Поскольку нейроны содержат и высвобождают глутамат и аспартат, имея глутаматные рецепторы, нейротоксический эффект высвобожденного глутамата усугубляется стимуляцией его собственного высвобождения в цепи с положительной обратной связью (Дамбинова С.А. и соавт., 2013; Kuffler D.P., 2012). Нейротоксичность глутамата тесно связана с нерегулируемым потоком Ca^{2+} в нейроны через контролируемые глутаматом рецепторные кальциевые каналы, а также с нарушением процесса митохондриальной проницаемости, что

является последним, фатальным шагом в последовательности патохимических событий, инициированных глутаматом (Kuffler D.P., 2012; Panov A.V., 2012).

Глутаматные рецепторы обнаружены также в глиальных клетках, в особенности в олигодендроцитах. Следовательно, глутаматная нейротоксичность приводит к гибели как нейронов, так и глии, поражая белое вещество (Rowland J.W. et al., 2008; Panov A.V., 2012).

Однако существуют значимые различия в течении и последствиях глутаматной нейротоксичности в головном и спинном мозге из-за различного распределения типов глутаматных рецепторов в них (Дамбинова С.А., 1989; von Bohlen und Halbach O., Dermietzel R., 2006; Brady S.T. et al., 2012; Panov A.V., 2012; Dambinova S.A. et al., 2018).

В зависимости от того, каким образом связывание глутамата с рецептором отражается на изменении внутриклеточного гомеостаза – путем изменения мембранной проницаемости для катионов или через системы вторичных посредников, сопряженных с G-белками, – все глутаматные рецепторы подразделяют на ионотропные и метаботропные соответственно (Дамбинова С.А., 1989; Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э., 2000; Gereau, IV R.W., Swanson G.T., 2008; Brady S.T. et al., 2012).

На основании данных электрофизиологических исследований по изучению действия наиболее широко известных аналогов молекулы глутамата – аспартата, каината, квисквалата и L-гомоцистеината – были выделены следующие типы ионотропных глутаматных рецепторов (Дамбинова С.А., 1989; Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э., 2000; von Bohlen und Halbach O., Dermietzel R., 2006; Gereau, IV R.W., Swanson G.T., 2008):

- 1) рецепторы N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA, NMDA-рецепторы);
- 2) рецепторы α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA, AMPA-рецепторы);
- 3) рецепторы каиновой кислоты (каинатные рецепторы) (таблица 1).

Таблица 1 – Основные типы ионотропных глутаматных рецепторов и их краткая характеристика (Dambinova S.A., 2018)

Параметры	Типы рецепторов		
	NMDA	AMPA	Каинатный
Субъединичный состав	NR1, NR2A, NR2B, NR3, NR4	GluR1, GluR2, GluR3, GluR4	GluR5, GluR6, KA1/KA2
Функции	ВПСП, регуляция артериального и микрососудистого кровообращения	Быстрый ВПСП, ДВП, спайковая активность	ТППСП, регуляция венозного кровообращения
Основная локализация	КБП, поверхность артерий и артериол	ПКСМ (таламус, базальные ядра)	Ствол мозга, спинной мозг, поверхность вен
Ассоциированные заболевания и состояния	Инфаркт мозга, болезнь Альцгеймера и др.	ЧМТ, эпилепсия, мигрень	Кома, травма шейного отдела спинного мозга
Примечание – ВПСП – возбуждающий постсинаптический потенциал; ДВП – долговременная потенция; КБП – кора больших полушарий; ПКСМ – подкорковые структуры мозга; ТППСП – тормозный пре- и постсинаптический потенциал; ЧМТ – черепно-мозговая травма.			

Таким образом, патогенез ишемической и травматической миелопатии изобилует множеством патобиохимических реакций и процессов, отягощающих друг друга и приводящих к растущей нейротоксической среде и зоне «вторичного» повреждения, что характеризуется прогрессированием неврологического дефицита (Hulsebosch С.Е., 2002).

Несмотря на то, что оба механизма участвуют в формировании неврологической дисфункции, большинство исследований было сосредоточено на понимании патофизиологии «вторичного» повреждения и способах его ограничения. Проведенные исследования показали потенциальные возможности терапевтического воздействия на механизмы «вторичного» повреждения (Kuffler D.P., 2012; Anwar M.A. et al., 2016).

Однако формирование «первичного очага» повреждения при ИСМ или ПСМТ происходит, как правило, неожиданно и влечет неизбежные задержки во времени (от нескольких часов до нескольких дней), связанные с постановкой правильного диагноза. Это обуславливает позднее начало лечебных мероприятий, что также способствует развитию «вторичного очага» повреждения и усугублению неврологического дефицита (Oyinbo С.А., 2011).

Таким образом, понимание патофизиологических процессов, происходящих при ишемии и травме спинного мозга, необходимо не только для апробации и последующего применения адекватных методов лечения, но также для разработки чувствительных и специфичных методов диагностики, способных выявить миелопатию в наиболее ранние сроки.

1.4. Современные методы визуализации ишемических и травматических поражений спинного мозга

Нейровизуализация играет важную роль в диагностике, лечении и реабилитации пациентов с ишемией и травмой спинного мозга (Скоромец А.А. и соавт., 2003; Гранди Д., Суэйн Э., 2008; Крылов В.В. и соавт., 2015; Masson С. et al; 2004; Ellingson В.М. et al., 2014; Vargas М.І. et al., 2015). Традиционно в спинальной неврологии и нейрохирургии используются методы простой рентгенографии, мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и МРТ. В отдельности и в сочетании с другими методами, МРТ является «золотым стандартом» диагностики миелопатии, позволяя визуализировать мягкотканые структуры позвоночника и спинной мозг с имеющимися в нем макроструктурными изменениями (отек, ишемия, кровоизлияние) (Скоромец А.А. и соавт., 2003; Вишневский А.А., Шулешова Н.В., 2014; Крылов В.В. и соавт., 2015; Masson С. et al; 2004; Sanchez А.М.С. et al., 2011; Weidauer S. et al., 2015).

При подозрении на травму спинного мозга методом выбора является МСКТ позвоночника, позволяющая с большей, чем спондилография точностью

характеризовать перелом позвонка, и КТ-миелография, способная выявить локализацию и протяженность компрессии спинного мозга, проходимость субдурального пространства. В случаях, когда клиническая картина не укладывается в имеющуюся рентгенологическую и КТ-картину, целесообразно проведение МРТ (Гранди Д., Суэйн Э., 2008; Крылов В.В. и соавт., 2015; Szwedowski D., Walecki J., 2014).

МРТ спинного мозга стандартно выполняется в сагиттальной и аксиальной плоскостях на аппаратах напряженностью 1,5 или 3Т в режимах T1- и T2-взвешенного изображения (ВИ), а также с использованием программ «водо- и жироподавления» – fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) и short tau inversion recovery (STIR), способных визуализировать повышенное количество внеклеточной жидкости (Ellingson B.M. et al., 2014; Vargas M.I. et al., 2015; Weidauer S., et al., 2015). Кровоизлияния в вещество мозга лучше всего визуализируются по T2-gradient-echo (T2 GRE) последовательности. Отек спинного мозга виден как гиперинтенсивный сигнал на T2-ВИ на фоне нормальной нервной ткани и лучше всего заметен на изображениях STIR (рисунок 4) (Szwedowski D., Walecki J., 2014).

T1-ВИ предоставляют информацию об анатомической структуре спинного мозга и должны быть выполнены в качестве первого этапа МР-исследования (Szwedowski D., Walecki J., 2014). Инфаркт в бассейне ПСА на сагиттальном изображении в T2-режиме, как правило, представлен гиперинтенсивным «штифтообразным» сигналом в центральной области и охватывает более двух позвоночных сегментов. Из-за более высокой восприимчивости серого вещества к ишемии, на аксиальных T2-ВИ зачастую визуализируется двусторонний гиперинтенсивный сигнал в области передних рогов – МР-картина «змеиных глаз» или «глаз совы» (рисунок 5) (Masson C. et al., 2004; Thurnher M.M. et al., 2006; Nogueira R.G. et al., 2012; Amanieu C. et al., 2014; Weidauer S. et al., 2015).

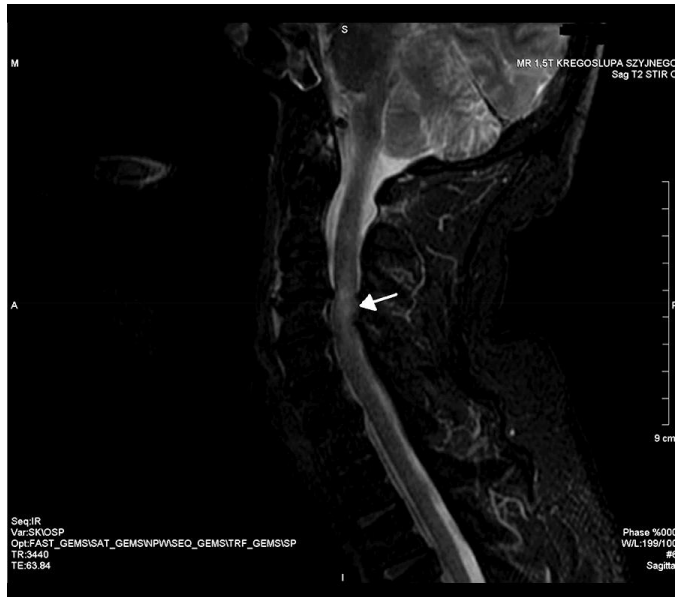


Рисунок 4 – МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга в сагиттальной плоскости в режиме STIR. Гиперинтенсивный сигнал, обозначенный стрелкой, представляет собой отек спинного мозга в результате компрессионной травмы (Szwedowski D., Walecki J., 2014).

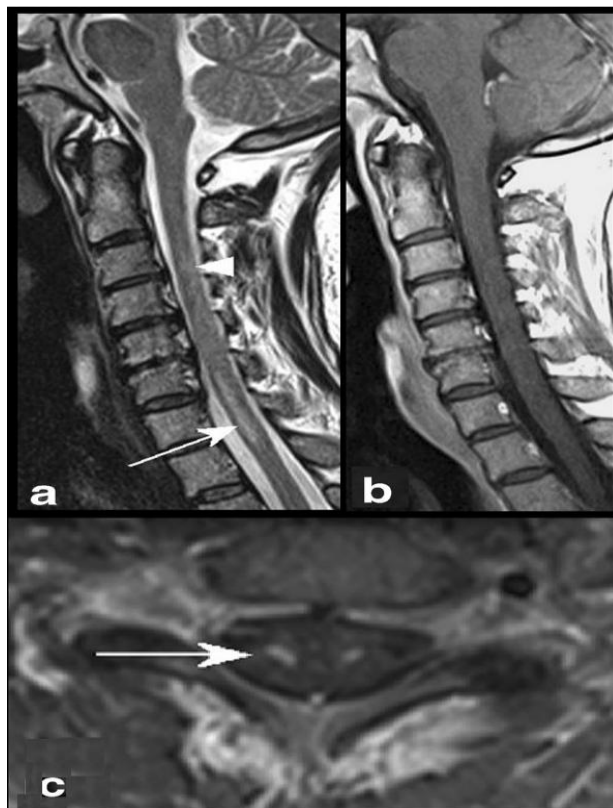


Рисунок 5 – МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга в сагиттальной (a, b) и аксиальной плоскостях (c) в режимах T2-ВИ (a) и T1-ВИ (b, c). Стрелками указан гиперинтенсивный сигнал с феноменом «глаз змеи» как проявление ИСМ в бассейне ПСА (Weidauer S., et al, 2015).

Тщательный анализ стандартных МР-изображений позволяет заподозрить наличие артериовенозной мальформации спинного мозга (например, СДАВФ) за счет повышения интенсивности сигнала от 5–7 сегментов грудного отдела спинного мозга в T2-режиме – проявление вазогенного отека паренхимы мозга, связанного с венозной гипертензией (Шулешова Н.В. и соавт., 2013; Евзиков Г.Ю. и соавт., 2015). Вторым типичным МР-признаком фистулы на сагиттальных срезах в T2-режиме является феномен «flow voids», обусловленный попавшими в срез расширенными серпантинными перимедуллярными венами в виде точечных гипоинтенсивных образований, расположенных преимущественно на дорсальной поверхности спинного мозга (рисунок 6) (Шулешова Н.В. и соавт., 2013; Евзиков Г.Ю. и соавт., 2015; Pillai S.K. et al., 2011; Amanieu C. et al., 2014; Lien C.-Y. et al., 2014).

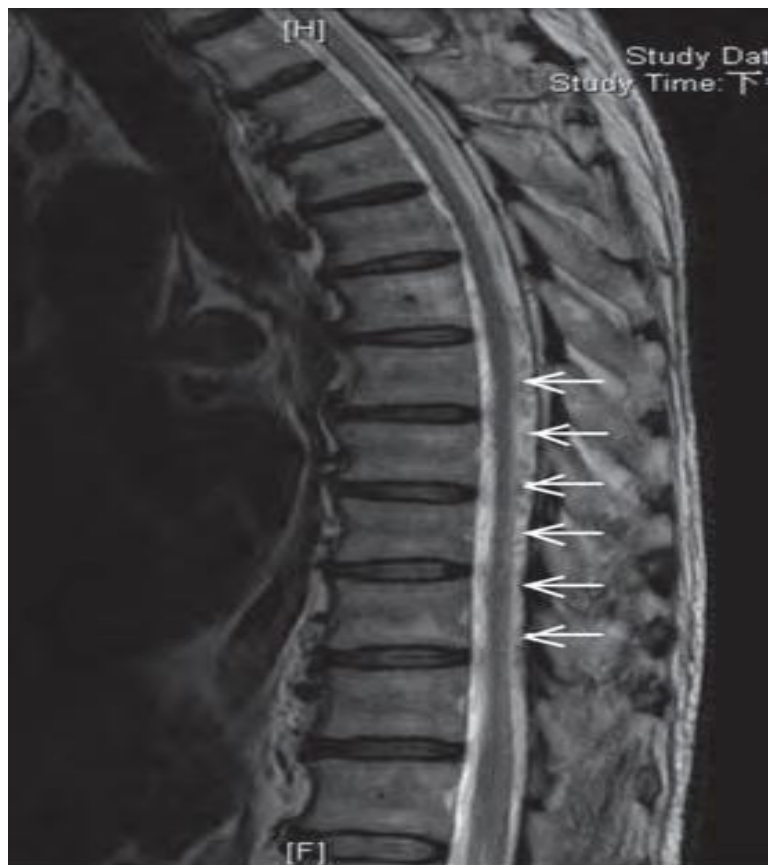


Рисунок 6 – МРТ грудного отдела позвоночника и спинного мозга в сагиттальной плоскости в режиме T2-ВИ. Стрелками указаны расширенные перимедуллярные вены (феномен «flow voids») (Lien C.-Y. et al., 2014).

Несмотря на то, что перечисленные МР-изменения являются довольно специфичными, селективная спинальная ангиография (ССА) остается основным методом диагностики СДАВФ, так как позволяет определить точное место свища, питающие артерии, а также оценить венозный отток (Скоромец А.А. и соавт., 2003; Евзиков Г.Ю. и соавт., 2015; Lien C.-Y. et al., 2014). Однако ССА является инвазивным и потенциально опасным исследованием с селективной катетеризацией артерий, снабжающих спинной мозг. Зачастую ССА требует проведения общей анестезии. При неясных результатах может возникнуть необходимость повторного исследования, при этом дозы контрастного вещества и излучения могут быть выше. Поэтому актуальным является проведение неинвазивных методов обследования с сопоставимым диагностическим потенциалом, каким является быстрый и более экономичный метод спинальной МР-ангиографии (Тиссен Т.П. и соавт., 2002; Chen J., Gailloud P., 2011; Amarouche M. et al., 2015; Vargas M.I. et al., 2015).

Ввиду неспецифичности клинической картины ИСМ, МРТ проводится в первую очередь для дифференциальной диагностики с целью исключения других, компрессионных и некомпрессионных причин миелопатии (Sanchez A.M.G. et al., 2011; Gaillard F. et al., 2015; Weidauer S. et al., 2015). Так, ранний отек спинного мозга или гиперинтенсивность на T2-ВИ могут указывать на воспалительную природу заболевания, что особенно характерно для заболеваний спектра оптиконейромиелита, рассеянного склероза, продольно-распространенного поперечного миелита и других миелитов аутоиммунного и инфекционного генеза (West T.W. et al., 2012; Weidauer S. et al., 2015). Дифференциальный процесс также осложняется из-за малого размера спинного мозга, в связи с чем возникающие патологические процессы могут не визуализироваться современными методами (Küker W. et al., 2004).

Выполнение МРТ в стандартных режимах (T1 ВИ, T2 ВИ, T2 FLAIR и T2-STIR) считается «золотым стандартом» диагностики ишемической и травматической миелопатии спинного мозга, однако получаемая МР-картина не всегда коррелирует с результатами неврологического осмотра (Ellingson B.M. et

al., 2014). При этом стандартное МР-исследование не отражает степень микроструктурных, функциональных и биохимических нарушений, возникающих после ишемии или травмы (Panov A.V., 2012).

Замечено, что ишемические или травматические изменения на МРТ могут не проявляться в течение нескольких суток от появления клинической симптоматики (Thurnher M.M. et al., 2006; Nogueira R.G. et al., 2012; Weidauer S. et al., 2015). В исследовании К. Nedeltchev и соавт. сообщалось, что изменения интенсивности сигнала на МРТ в режиме T2-ВИ, проведенной в течение 21 дня от начала острой ИСМ, отмечались только у 45% пациентов (Nedeltchev K. et al., 2004).

Широкое использование МРТ в качестве первичного метода диагностики при ПСМТ привело к более частому выявлению SCIWORA без изменений на МРТ. Такие случаи следует классифицировать как SCIWONA или повреждение спинного мозга без нейровизуализационных изменений (Szwedowski D., Walecki J., 2014).

Изложенные особенности обуславливают повышенный интерес к использованию высокотехнологичных неинвазивных исследований, которые могут визуализировать морфологические и метаболические изменения в поврежденном спинном мозге (Ellingson B.M. et al., 2014; Vargas M.I. et al., 2015; Weidauer S. et al., 2015).

МРТ в режиме диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) оказалась наиболее чувствительным диагностическим инструментом, способным выявлять цитотоксический отек при острой церебральной ишемии, и может стать многообещающей методикой в диагностике ишемических и травматических поражений спинного мозга (Küker W. et al., 2004; Nogueira R.G. et al., 2012). Сообщалось, что изменения на ДВИ обнаруживаются минимум через 3–4 часа после появления симптомов ИСМ (Acker G. et al., 2016).

Продемонстрирована клиническая эффективность ДВИ в диагностике пациентов со SCIWONA – пациенты без патологических изменений на стандартных МР-снимках имели гиперинтенсивные сигналы на ДВИ.

Диффузионное тензорное изображение (ДТИ) также становится важным инструментом в диагностике ПСМТ и ИСМ из-за возможности оценки целостности белого вещества (Shen H. et al., 2007; Szwedowski D., Walecki J., 2014; Vargas M.I. et al., 2015; Li X.F. et al., 2016).

Применение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии или позитронно-эмиссионной томографии с использованием ^{18}F -фтор-2-дезоксиглюкозы позволило визуализировать снижение метаболической активности с преобладанием анаэробных процессов в веществе спинного мозга в острейшем периоде травмы. Другими новыми методами визуализации спинного мозга являются функциональная МРТ и МР спектроскопия, выявляющие тонкие биохимические изменения в нервной ткани (Ellingson B.M. et al., 2014).

Потенциальная польза новых методов визуализации определяется:

- 1) способностью прогнозировать функциональный исход, который может влиять на реабилитационную тактику;
- 2) оценкой целостности спинного мозга и степени неврологических нарушений, обусловленных его поражением;
- 3) возможностью динамического изучения морфологических изменений в спинном мозге в ответ на проводимую нейропротекторную терапию (Ellingson B.M. et al., 2014).

Несмотря на преимущества перечисленных инструментальных методов диагностики, существуют некоторые ограничения и технические трудности в их использовании, в первую очередь связанные с высокой стоимостью их обслуживания, что не способствует применению в подавляющем большинстве лечебных учреждений. По сравнению с головным мозгом, анатомические особенности спинного мозга и его среды способствуют частому возникновению артефактов при исследовании, связанных с окружающими костными и связочными структурами. Кроме того, появлению артефактов способствуют дыхание, глотание и пульсация цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) (Küker W. et al., 2004; Novy J. et al., 2006; Thurnher M.M. et al., 2006; Ellingson B.M. et al., 2014; Reynolds J.M. et al., 2014; Szwedowski D., Walecki J., 2014).

Кроме того, визуализация патологических процессов, характерных для острейшего периода ИСМ или ПСМТ, представляет трудности для использования в клинической практике, так как большинство пациентов госпитализируются в более поздние сроки, ставя под вопрос экономическую целесообразность выполнения перечисленных чувствительных методов диагностики (Panov A.V., 2012; Ellingson V.M. et al., 2014).

Таким образом, существует клиническая необходимость в дополнительном точном, чувствительном и экономичном методе, способном выявлять ишемические и травматические изменения спинного мозга в остром, подостром и хроническом периодах. Потенциальным и перспективным методом для решения поставленных задач является лабораторное экспресс-тестирование, основанное на обнаружении специфичных биомаркеров поражения спинного мозга.

1.5. Роль и значение биохимических маркеров в диагностике ишемической и травматической миелопатии

Клиническое неврологическое обследование и методы нейровизуализации являются традиционными в диагностике миелопатий различного генеза, в особенности при подозрении на ишемическое и травматическое поражение спинного мозга. Однако неспецифичность клинической картины миелопатий, медицинские и технические трудности в выполнении МРТ, в том числе в острейшем и остром периодах заболевания, сложности в интерпретации результатов нейровизуализации способствуют разработке и внедрению альтернативных специфичных методов диагностики (Скоромец А.А. и соавт., 2009а; Вишнеvский А.А., Шулешова Н.В., 2014; Крылов В.В. и соавт., 2015; Martirosyan N.L. et al., 2011; Aljishi M., 2015; Vargas M.I. et al., 2015).

В связи с этим в последнее время все большее внимание уделяется лабораторной диагностике заболеваний нервной системы с определением нейроспецифичных биохимических маркеров (биомаркеров) в биологических

жидкостях (плазма или сыворотка крови, ликвор) (Дамбинова С.А. и соавт., 2013; Pouw M.H. et al., 2009; Dambinova S.A. et al., 2016; Hulme C.H. et al., 2017).

С практической точки зрения, исследуемый биомаркер должен точно отражать тяжесть заболевания, что может быть использовано не только в диагностике, но и в выборе тактики лечения, оценки его эффективности. Согласно руководству К.К. Jain, идеальный биомаркер должен иметь следующие характеристики:

- 1) отражать конкретное заболевание или патологию и иметь возможность отличать физиологические состояния;
- 2) возможность идентификации в стандартных биологических средах, таких как сыворотка или плазма крови и моча;
- 3) само исследование должно быть быстрым, простым, точным и недорогим (Jain К.К., 2010).

К обязательным характеристикам биомаркеров поражения ЦНС, кроме того, можно добавить:

- 1) специфичность к повреждению нервной ткани;
- 2) возможность определения биомаркера как в крови, так и в ликворе;
- 3) прямое отношение концентрации биомаркера со степенью поражения (Pouw M.H. et al., 2009).

Суммируя потенциальные эффекты лабораторных гемотестов, можно выделить основные направления применения биомаркеров ишемической и травматической миелопатии: диагностическое, прогностическое, терапевтическое (Hulme C.H. et al., 2017).

Неврологический осмотр и МРТ совместно являются значимым прогностическим инструментом в определении исходов травмы или ишемии спинного мозга (Скоромец А.А. и соавт., 2003; Крылов В.В. и соавт., 2015). При этом точное определение неврологического статуса зачастую осложняется развитием некоторых неврологических (спинальный шок) и соматических состояний. Современные возможности МРТ позволяют судить только о макроскопических изменениях, происходящих в спинном мозге. Возрастает

частота поражений спинного мозга без изменений на МРТ (синдром SCIWONA). Лабораторное определение маркеров «вторичного повреждения», таких как воспалительные цитокины или продукты нейротоксичности, позволит не только выявлять имеющуюся травму или ишемию спинного мозга, но также предполагать вероятный уровень поражения (Dambinova S.A. et al., 2016).

Наконец, дополнительное динамическое исследование биомаркеров ишемии и травмы спинного мозга существенно дополнит традиционные методы диагностики, позволив корректировать проводимое лечение, а также будет способствовать разработке новых эффективных, таргетных методов терапии и реабилитации (Дамбинова С.А. и соавт., 2013; Pouw M.H. et al., 2009).

Поэтому лабораторное экспресс-тестирование может стать быстрым, точным и экономичным методом, который позволит оценивать течение и последствия миелоишемии или травмы спинного мозга, эффективность проводимых методов лечения (Hulme C.H. et al., 2017).

Как упоминалось ранее, патогенез ишемической и травматической миелопатии неразрывно связан с процессами «первичного» и «вторичного» повреждения вещества мозга, что неминуемо приводит к повреждению мембран и органелл нейронов и глиоцитов, их гибели, а также к нарушению проницаемости гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) (Kuffler D.P., 2012; Panov A.V., 2012; Anwar M.A. et al., 2016).

В качестве потенциальных биомаркеров ишемии и травмы спинного мозга были изучены белок S100 β , нейрон-специфическая енолаза (neuron-specific enolase, NSE), глиальный фибриллярный кислый белок (glial fibrillary acidic protein, GFAP), тау-белок, нейрофиламенты, провоспалительные цитокины и другие соединения (Anderson R.E. et al., 2003; Loy D.N. et al., 2005; Brunnekreef G.B. et al., 2007; Cao F. et al., 2008; Khaladj N. et al., 2008; Marquardt G. et al., 2009; Marquardt G. et al., 2009a; Pouw M.H. et al., 2009; Marquardt G. et al., 2011; Wolf H. et al., 2014; Biglari B. et al., 2015b; Hergenroeder G.W. et al., 2016; Hulme C.H. et al., 2017).

К настоящему времени наиболее изученным нейроспецифичным белком является S100 β – кальций-связывающий белок, локализованный преимущественно в астроглиальных и шванновских клетках и участвующий в разнообразных функциях, включая гомеостаз, ферментную активность и метаболизм, пролиферацию и дифференцировку клеток (Pouw M.H. et al., 2009; Hulme S.H. et al., 2017). Высвобождаясь в кровь и ликвор во время острой фазы повреждения головного мозга, S100 β считается основным биомаркером повреждения ГЭБ (Сорокина Е.Г. и соавт., 2010; Marchi N. et al., 2013). Повышение уровня S100 β в сыворотке крови и ликворе отмечено после хирургического лечения аневризм аорты с развитием послеоперационной миелоишемии, при черепно-мозговой травме (ЧМТ), острой и хронической ишемии головного мозга, перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии и при других состояниях, сопровождающихся повышением проницаемости ГЭБ (Бокерия Л.А. и соавт., 2012; Скоромец А.П. и соавт., 2012; Ветчинкина Ю.В., Скоромец А.П., 2013; Скрипченко Н.В., Широкова А.С., 2016; Усманова Д.Д., Маджидова Ё.Н., 2017; Khaladj N. et al., 2008).

Обобщение результатов некоторых исследований различных биомаркеров ишемического и травматического поражения спинного мозга представлено в таблице 2.

Несмотря на низкую специфичность представленных биомаркеров к повреждению спинного мозга, анализ литературы показал, что наибольшая корреляция со степенью тяжести ишемической и травматической миелопатии отмечена у белка S100 β и NSE. Довольно точно отражая процессы распада миелина, гибели нейронов и повреждения ГЭБ, эти маркеры, однако, являются информативными только на ранних стадиях поражения спинного мозга, то есть до момента большинства госпитализаций. Поэтому их клиническое применение ограничено, что обуславливает поиск других, чувствительных и специфичных маркеров (Panov A.V., 2012).

Таблица 2 – Исследования биомаркеров ишемического и травматического поражения спинного мозга

Исследуемый биомаркер	Объект исследования	Поражение спинного мозга	Результаты исследования	Авторы
Ишемия спинного мозга				
8-iso-PGF2 α , 15-keto-dihydro-PGF2 α	Плазма крови и моча свиней (n=11)	Экспериментальная ишемия спинного мозга посредством компрессии аорты	Неспецифическое повышение	Basu S. et al., 2001
Белок S100 β , NSE, GFAP, лактат	Сыворотка крови и ЦСЖ пациентов (n=11) с аневризмой нисходящей аорты	Ишемия спинного мозга, ассоциированная с операцией на аорте	Повышение GFAP в ЦСЖ и S100 β в сыворотке крови, низкая специфичность	Anderson R.E. et al., 2003
Белок S100 β	ЦСЖ пациентов (n=8) с высоким риском интраоперационной миелоишемии	Ишемия спинного мозга, ассоциированная с операцией на аорте	Повышения уровня маркера не отмечалось	Brunnekreef G.B. et al., 2007
Белок S100 β , NSE	Сыворотка пациентов (n=51)	Спондилогенная, компрессионная миелопатия	Повышение уровня S100 β ; повышения NSE не отмечалось	Marquardt G. et al., 2009

Продолжение Таблицы 2

Исследуемый биомаркер	Объект исследования	Поражение спинного мозга	Результаты исследования	Авторы
Белок S100, лактат	Сыворотка крови и ЦСЖ пациентов (n=13) с аневризмой грудной аорты	Ишемия спинного мозга, ассоциированная с операцией на аорте	Более раннее повышение лактата, чем белка S100 в сыворотке и ЦСЖ, низкая специфичность	Khaladj N. et al., 2008
Белки теплового шока HSP27 и HSP70	Обзорное исследование	Ишемия головного и спинного мозга	Повышаются при операциях на мозге, а также при патологии сердца, диабете, сепсисе	Hecker J.G., McGarvey M., 2011
HIF-1 α /VEGF	Обзорное исследование	Спондилогенная, компрессионная миелопатия	Неспецифическое повышение	Long H.-Q. et al., 2012
Белок S100 β , NSE	Сыворотка крови белых крыс (n=22)	Экспериментальное сдавление спинного мозга	Высокие значения обоих биомаркеров на 6 и 24 ч эксперимента	Loy D.N. et al., 2005
Белок S100 β , NSE	Сыворотка крови и ЦСЖ белых крыс (n=60)	Экспериментальное сдавление спинного мозга	Увеличение уровней S100 β , NSE в сыворотке и ЦСЖ	Cao F. et al., 2008

Окончание Таблицы 2

Исследуемый биомаркер	Объект исследования	Поражение спинного мозга	Результаты исследования	Авторы
Белок S100 β , NSE	Сыворотка крови пациентов (n=12) с ПСМТ	Механическая травма спинного мозга	Повышение S100 β у пациентов с осложненной и неосложненной травмой позвоночника	Wolf H. et al., 2014
GFAP, NSE, pNF-H	Сыворотка крови пациентов (n=35) с ПСМТ	Механическая травма спинного мозга	Высокий уровень GFAP, повышение NSE, pNF-H через 24 ч	Ahadi R. et al., 2015
IL-1 β , TNF- α	Сыворотка крови пациентов (n=23) с ПСМТ	Механическая травма спинного мозга	Постепенное снижение показателей в течение суток	Biglari B. et al., 2015
GFAP	Плазма крови пациентов (n=18) с ПСМТ	Механическая травма спинного мозга	Выработка антител к GFAP в подостром периоде травмы (22%)	Hergenroeder G.W. et al., 2016
Примечание – HIF-1 α – hypoxia induced factor-1-alpha; HSP – heat shock protein; IL-1 β – interleukin 1 beta; NSE – neuron-specific enolase; PGF2 α – prostaglandin-F2-alpha; pNF-H – phosphorylated form of Neurofilament-heavy chain; TNF- α – tumor necrosis factor-alpha; VEGF – vascular endothelial growth factor; ЦСЖ – церебро-спинальная жидкость.				

Результаты экспериментальных исследований показывают, что гибель нейронов происходит через митохондриально-зависимый путь с выделением рецепторов глутамата. Широкая распространенность и организованное распределение NMDA-, AMPA- и каинатных рецепторов в ЦНС, в том числе в спинном мозге, позволяет рассматривать их как перспективные биомаркеры ишемического и травматического поражения мозга (Дамбинова С.А. и соавт., 2013; Panov A.V., 2012; Dambinova S.A. et al., 2018).

К настоящему времени получены убедительные данные о вовлечении глутаматных рецепторов в патогенез ряда заболеваний и патологических состояний ЦНС, таких как инфаркт головного мозга, ЧМТ, посттравматическая эпилепсия и др. Изучение глутаматных рецепторов создает предпосылки для разработки лекарственных препаратов, избирательно действующих на каждый из типов рецепторов (Дамбинова С.А., 1989; Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э., 2000; Gereau, IV R.W. et al., 2008).

Показателем вовлеченности глутаматных рецепторов в патологический процесс могут служить моноклональные антитела (Ат), полученные к разным антигенным детерминантам рецептора, а также непосредственно сам рецепторный белок, попадающий в периферический кровоток при нарушении проницаемости ГЭБ (рисунок 7), определяемые посредством иммуноферментного анализа (ИФА) (Дамбинова С.А., 1989; Jain K.K., 2010; Rodriguez-Moreno A., Sihra T. S., 2011; Hulme C.H. et al., 2017).

К настоящему времени проведены широкомасштабные исследования, доказавшие высокую чувствительность и специфичность ($\approx 90\%$) рецепторов глутамата в диагностике ишемического церебрального инсульта и транзиторных ишемических атак (NMDA-рецепторы и Ат к ним) (Скоромец А.А. и соавт., 2009; Дамбинова С.А. и соавт., 2013; Dambinova S.A. et al., 2002; Dambinova S.A. et al., 2012; Skitek M., Jerin A., 2013; Stanca D.M. et al., 2015), легкой и умеренной ЧМТ (AMPA-рецепторы) (Dambinova S.A. et al., 2013; Dambinova S.A. et al., 2016; Dambinova S.A. et al., 2018; Gennarelli T.A. et al., 2018), бессознательных состояний (каинатные рецепторы) (Александрова Е.В. и соавт., 2015; Dambinova S.A. et al.,

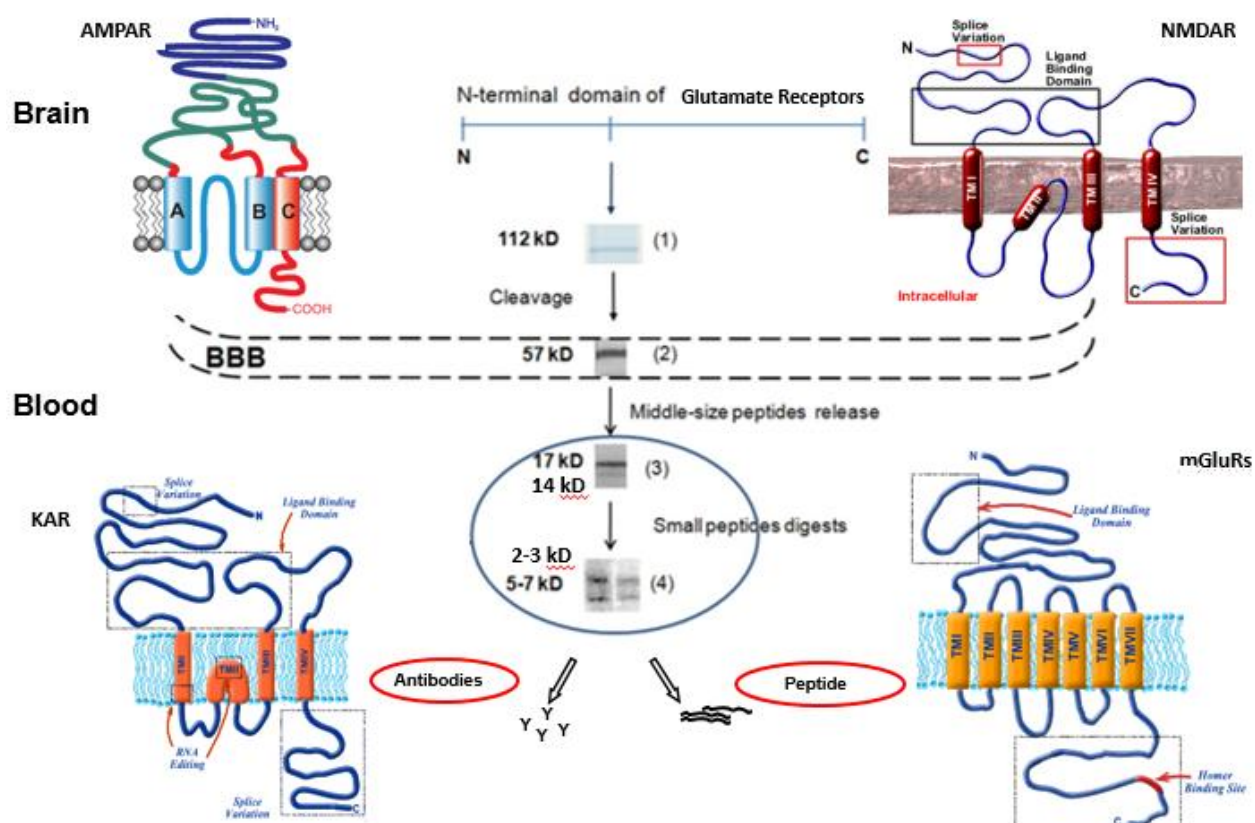


Рисунок 7 – Структура основных типов рецепторов глутамата; схема появления рецепторных белков и Ат к ним в периферическом кровотоке (Dambinova S.A., 2018)

2016), в определении хронических нарушений мозгового кровообращения и факторов риска инсульта (Ат к NMDA-рецепторам) (Хунтеев Г.А., 2004; Гранстрем О.К. и соавт., 2009; Правдухина Г.П., 2013; Dambinova S.A. et al, 2003; Vokesch P.M. et al., 2006; Weissman J.D. et al., 2011; Kidher E. et al., 2014; González-García S. et al., 2017).

Экспресс-диагностика, основанная на обнаружении специфичных маркеров глутаматной нейротоксичности в крови и других биологических жидкостях, способствует своевременному персонифицированному лечению, значительно улучшая прогноз заболевания. Использование потенциальных биомаркеров одинаково важно и для острых и для хронических нарушений мозгового и спинального кровообращения. Анализ нейробиомаркеров открывает новые перспективы в понимании роли глутаматных рецепторов в функционировании спинного мозга. Ранняя диагностика инсультов и травм с помощью таких

биомаркеров может также оказаться полезной в поиске новых методов лечения и препаратов, направленных на коррекцию поражений серого и белого вещества спинного мозга (Дамбинова С.А. и соавт., 2013).

* * *

Таким образом, неврологический осмотр и МРТ в стандартных режимах являются основными методами диагностики и прогнозирования ишемической и травматической миелопатии (ИСМ и ПСМТ), применяемыми в клинической практике. Однако неспецифичность клинической картины миелопатий, трудности в своевременном проведении и интерпретации результатов нейровизуализации диктуют необходимость внедрения дополнительных, практичных и экономичных методов диагностики ишемии и травмы спинного мозга. Лабораторное экспресс-тестирование, основанное на определении нейроспецифичных белков и Ат к ним в биологических жидкостях, является перспективным в данном отношении методом.

Приведенные данные литературы свидетельствуют о низкой специфичности большинства изученных биомаркеров ишемии и травмы спинного мозга. В связи с этим многообещающим представляется изучение биомаркеров нейротоксичности – рецепторов глутамата и Ат к ним. Динамическое исследование биомаркеров глутамата в совокупности с традиционными методами обследования может стать важным элементом прогнозирования течения заболевания и разработки новых принципов лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика и дизайн исследования

Методом направленного отбора в исследование были включены 27 пациентов с признаками ишемической миелопатии (ИСМ) в возрасте $56,8 \pm 3,3$ лет и 25 пациентов с ПСМТ в возрасте $46,7 \pm 2,1$ лет, составившие основную группу исследования (Ia и Ib соответственно). Объединение данных групп в основную, их параллельное наблюдение и сопоставление обусловлено гипотезой общности патогенеза ишемических и травматических миелопатий, в основе которого лежат процессы глутаматной нейротоксичности.

Группы сравнения: 30 пациентов в возрасте $56,6 \pm 1,5$ лет с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу – группа II; 32 пациента в возрасте $57 \pm 1,7$ лет с диагнозом «Дорсопатия» в виде спондилогенной радикулопатии, в их числе 10 пациентов с неосложненной травмой позвоночника, – группа III; 10 пациентов в возрасте $50 \pm 1,5$ лет с воспалительной миелопатией – группа IV.

Группа контроля – 15 здоровых добровольцев в возрасте $50,2 \pm 3,6$ лет без клинических признаков поражения нервной системы.

Отбор пациентов в исследование проводился на базах кафедры неврологии и неврологического отделения №1 и №2 ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ (Санкт-Петербург), отделения медицинской реабилитации пациентов с нарушением функции центральной нервной системы №2 СПб ГБУЗ Городская больница №40 (г. Сестрорецк) и неврологического отделения для больных с ОНМК ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница (Санкт-Петербург) с сентября 2015 г. по январь 2017 г. На каждого участника заполнялась специально разработанная медицинская карта. Каждый обследуемый подписывал информированное согласие на участие в исследовании, одобренное

этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (2015) и СПб ГБУЗ Городская больница №40 (2016).

Дизайн исследования отображен в таблице 3, схематическое распределение участников исследования представлено на рисунке 8.

Таблица 3 – Дизайн исследования

Участники исследования					
Группа Ia – ишемическая миелопатия	Группа Ib – травма спинного мозга	Группа II – инфаркт головного мозга	Группа III – дорсопатия (радикуло- патия)	Группа IV – миелит	Группа V – здоровые доброволь- цы
Клинико-неврологическое обследование (исследование неврологического статуса, шкалы ASIA, MRC)					
Лабораторное исследование сыворотки крови и ликвора методом ИФА (Ат к основным типам рецепторов глутамата, белку S100β)					
Инструментальное исследование – нейровизуализация (МРТ позвоночника и спинного мозга или МСКТ головного мозга)					
Статистическая обработка полученных данных					

Примечание – ASIA – American Spinal Injury Association; MRC - Medical Research Council; ИФА – иммуноферментный анализ; Ат – антитела; МРТ – магнитно-резонансная томография; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография.

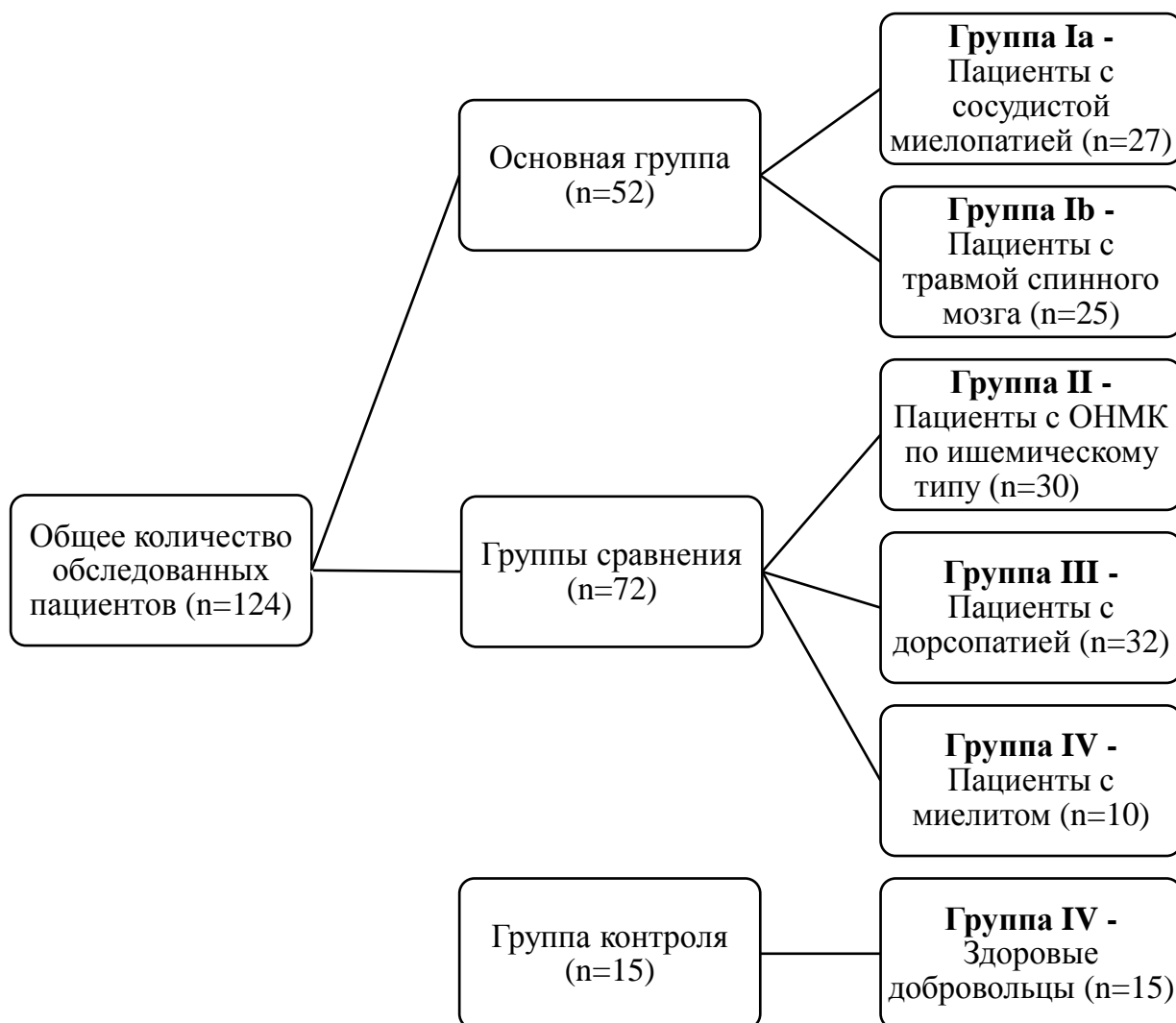


Рисунок 8 – Схематическое распределение участников исследования

Основными критериями включения в исследование были:

- 1) возраст от 18 до 80 лет;
- 2) отсутствие анамнестических, клинических и параклинических данных о ранее перенесенных ишемических церебральных и спинальных инсультах, травмах головного и спинного мозга;
- 3) выполненные нейровизуализационные исследования (МРТ, КТ-миелография), подтверждающие наличие в спинном мозге очагов ишемической или травматической миелопатии;
- 4) подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Были установлены критерии невключения в исследование:

- 1) возраст младше 18 и старше 80 лет;
- 2) тяжелые хронические заболевания в стадии декомпенсации, а также острые заболевания (острый инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии и др.);
- 3) злокачественные новообразования и гемобластозы;
- 4) острые и хронические инфекционные заболевания, в том числе туберкулез, инфекции, вызванные вирусом иммунодефицита человека;
- 5) крупные оперативные вмешательства в течение 1 года до исследования;
- 6) беременность и роды в течение 1 года до исследования;
- 7) прием лекарственных препаратов-нейропротекторов в течение 6 месяцев до исследования.

Также в исследование не включали пациенты: с сопутствующими хроническими заболеваниями нервной системы (сосудистые, демиелинизирующие, нейродегенеративные, онкологические и др.), злоупотребляющие алкоголем, употреблявшие наркотические вещества, с психическими нарушениями. На любом из этапов исключались отказавшиеся от проведения определенных методов обследования, предусмотренных разработанным дизайном исследования.

Таким образом, в исследование не включали пациентов с заболеваниями и состояниями, которые потенциально могли бы влиять на концентрацию искомым биохимических маркеров.

2.2. Неврологическое обследование


Пациентам всех исследуемых групп проводили полноценную оценку неврологического статуса по стандартной методике (Скоромец А.А. и соавт., 2009) с выделением синдромов поражения спинного или головного мозга и использованием специализированных шкал для конкретных групп пациентов.

Так, изучение мышечной силы у пациентов с ИСМ (группа Ia) и миелитом (группа IV) проводилось по шестибальной шкале Medical Research Council (MRC) Scale (таблица 4), оценивающая двигательную функцию в 10 ключевых мышечных группах в соотношении с сегментами спинного мозга: С6 – разгибатели запястья; С7 – разгибатели предплечья; С8 – сгибатели пальцев; Т1 – мышцы, отводящие пальцы (мизинец); L2 – сгибатели бедра; L3 – разгибатели колена; L4 – тыльные сгибатели стопы; L5 – разгибатели большого пальца; S1 – подошвенные сгибатели стопы (Виссарионов С.В. и соавт., 2016; Medical Research Council, 1981; Paternostro-Sluga T. et al., 2008).


Таблица 4 – Шкала оценки мышечной силы MRC Scale

Балл	Характеристика мышечной силы
0	Полный паралич
1	Пальпируемые или видимые сокращения мышцы
2	Активные движения в полном объеме без преодоления силы тяжести
3	Активные движения в полном объеме с преодолением силы тяжести
4	Активные движения в полном объеме с преодолением силы тяжести и небольшого внешнего противодействия
5	Активные движения в полном объеме с преодолением силы тяжести и максимального внешнего противодействия (нормальные)

Оценка неврологического статуса у пациентов с ПСМТ (группа Ib) проводилась с использованием шкалы Американской ассоциации спинальной травмы – American Spinal Injury Association (ASIA) (Крылов В.В. и соавт., 2015; Виссарионов С.В. и соавт. 2016; American Spinal Injury Association, 2003) и заключалась в последовательном определении чувствительных уровней повреждения с обеих сторон, двигательных уровней повреждения справа и слева, уровня, полноты (полное или неполное) и степени повреждения спинного мозга. На рисунках 9 и 10 представлен оригинальный бланк шкалы ASIA и инструкция по тестированию.



INTERNATIONAL STANDARDS FOR NEUROLOGICAL CLASSIFICATION OF SPINAL CORD INJURY (ISNCSCI)



INTERNATIONAL SPINAL CORD SOCIETY

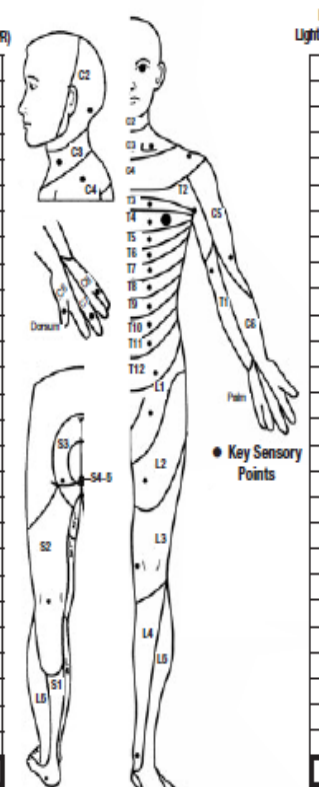
Patient Name _____ Date/Time of Exam _____

Examiner Name _____ Signature _____

RIGHT

	KEY SENSORY POINTS	
	Light Touch (LTR)	Pin Prick (PPL)
C2		
C3		
C4		
C5		
C6		
C7		
C8		
T1		
T2		
T3		
T4		
T5		
T6		
T7		
T8		
T9		
T10		
T11		
T12		
L1		
L2		
L3		
L4		
L5		
S1		
S2		
S3		
S4-5		

RIGHT TOTALS
(MAXIMUM) (50) (56) (56)



● Key Sensory Points

LEFT

	KEY SENSORY POINTS	
	Light Touch (LTL)	Pin Prick (PPL)
C2		
C3		
C4		
C5		
C6		
C7		
C8		
T1		
T2		
T3		
T4		
T5		
T6		
T7		
T8		
T9		
T10		
T11		
T12		
L1		
L2		
L3		
L4		
L5		
S1		
S2		
S3		
S4-5		

LEFT TOTALS
(MAXIMUM) (50) (56) (56)

Motor Key Muscles (Right):

- Elbow flexors C5
- Wrist extensors C6
- Elbow extensors C7
- Finger flexors C8
- Finger abductors (little finger) T1
- Hip flexors L2
- Knee extensors L3
- Ankle dorsiflexors L4
- Long toe extensors L5
- Ankle plantar flexors S1

Motor Key Muscles (Left):

- Elbow flexors C5
- Wrist extensors C6
- Elbow extensors C7
- Finger flexors C8
- Finger abductors (little finger) T1
- Hip flexors L2
- Knee extensors L3
- Ankle dorsiflexors L4
- Long toe extensors L5
- Ankle plantar flexors S1

MOTOR SUBSCORES

UER + UEL = UEMS TOTAL
MAX (25) (25) (50)

LER + LEL = LEMS TOTAL
MAX (25) (25) (50)

SENSORY SUBSCORES

LTR + LTL = LT TOTAL
MAX (50) (50) (112)

PPR + PPL = PP TOTAL
MAX (50) (50) (112)

NEUROLOGICAL LEVELS

Steps 1-5 for classification as on reverse

1. SENSORY R L

2. MOTOR R L

3. NEUROLOGICAL LEVEL OF INJURY (NLI)

4. COMPLETE OR INCOMPLETE?
Incomplete - Any sensory or motor function in S4-5

5. ASIA IMPAIRMENT SCALE (AIS)

(In complete injuries only)
ZONE OF PARTIAL PRESERVATION
Most caudal level with any preservation

SENSORY R L

MOTOR R L

This form may be copied freely but should not be altered without permission from the American Spinal Injury Association. REV 11/15

Рисунок 9 – Оригинальный бланк шкалы ASIA (2015) (<http://asia-spinalinjury.org>)

Muscle Function Grading

- 0 = total paralysis
- 1 = palpable or visible contraction
- 2 = active movement, full range of motion (ROM) with gravity eliminated
- 3 = active movement, full ROM against gravity
- 4 = active movement, full ROM against gravity and moderate resistance in a muscle specific position
- 5 = (normal) active movement, full ROM against gravity and full resistance in a functional muscle position expected from an otherwise unimpaired person
- 5* = (normal) active movement, full ROM against gravity and sufficient resistance to be considered normal if identified inhibiting factors (i.e. pain, disuse) were not present
- NT = not testable (i.e. due to immobilization, severe pain such that the patient cannot be graded, amputation of limb, or contracture of > 50% of the normal ROM)

Sensory Grading

- 0 = Absent
- 1 = Altered, either decreased/impaired sensation or hypersensitivity
- 2 = Normal
- NT = Not testable

When to Test Non-Key Muscles:

In a patient with an apparent AIS B classification, non-key muscle functions more than 3 levels below the motor level on each side should be tested to most accurately classify the injury (differentiate between AIS B and C).

Movement	Root level
Shoulder: Flexion, extension, abduction, adduction, internal and external rotation	C5
Elbow: Supination	
Elbow: Pronation	C6
Wrist: Flexion	
Finger: Flexion at proximal joint, extension	C7
Thumb: Flexion, extension and abduction in plane of thumb	
Finger: Flexion at MCP joint	C8
Thumb: Opposition, adduction and abduction perpendicular to palm	
Finger: Abduction of the index finger	T1
Hip: Adduction	L2
Hip: External rotation	L3
Hip: Extension, abduction, internal rotation	L4
Knee: Flexion	
Ankle: Inversion and eversion	
Toe: MP and IP extension	
Hallux and Toe: DIP and PIP flexion and abduction	L5
Hallux: Adduction	S1

ASIA Impairment Scale (AIS)

A = Complete. No sensory or motor function is preserved in the sacral segments S4-5.

B = Sensory Incomplete. Sensory but not motor function is preserved below the neurological level and includes the sacral segments S4-5 (light touch or pin prick at S4-5 or deep anal pressure) AND no motor function is preserved more than three levels below the motor level on either side of the body.

C = Motor Incomplete. Motor function is preserved at the most caudal sacral segments for voluntary anal contraction (VAC) OR the patient meets the criteria for sensory incomplete status (sensory function preserved at the most caudal sacral segments (S4-S5) by LT, PP or DAP), and has some sparing of motor function more than three levels below the ipsilateral motor level on either side of the body. (This includes key or non-key muscle functions to determine motor incomplete status.) For AIS C – less than half of key muscle functions below the single NLI have a muscle grade \geq 3.

D = Motor Incomplete. Motor incomplete status as defined above, with at least half (half or more) of key muscle functions below the single NLI having a muscle grade \geq 3.

E = Normal. If sensation and motor function as tested with the ISNCSCI are graded as normal in all segments, and the patient had prior deficits, then the AIS grade is E. Someone without an initial SCI does not receive an AIS grade.

Using ND: To document the sensory, motor and NLI levels, the ASIA Impairment Scale grade, and/or the zone of partial preservation (ZPP) when they are unable to be determined based on the examination results.



Steps in Classification

The following order is recommended for determining the classification of individuals with SCI.

1. **Determine sensory levels for right and left sides.**
The sensory level is the most caudal, intact dermatome for both pin prick and light touch sensation.
2. **Determine motor levels for right and left sides.**
Defined by the lowest key muscle function that has a grade of at least 3 (on supine testing), providing the key muscle functions represented by segments above that level are judged to be intact (graded as a 5).
Note: in regions where there is no myotome to test, the motor level is presumed to be the same as the sensory level, if testable motor function above that level is also normal.

3. **Determine the neurological level of injury (NLI)**
This refers to the most caudal segment of the cord with intact sensation and antigravity (3 or more) muscle function strength, provided that there is normal (intact) sensory and motor function rostrally respectively.
The NLI is the most cephalad of the sensory and motor levels determined in steps 1 and 2.

4. **Determine whether the injury is Complete or Incomplete.**
(i.e. absence or presence of sacral sparing)
If voluntary anal contraction = **No** AND all S4-5 sensory scores = 0 AND deep anal pressure = **No**, then injury is **Complete**.
Otherwise, injury is **Incomplete**.

5. **Determine ASIA Impairment Scale (AIS) Grade:**

Is injury Complete? If YES, AIS=A and can record ZPP (lowest dermatome or myotome on each side with some preservation)



Is injury Motor Complete? If YES, AIS=B



(No=voluntary anal contraction OR motor function more than three levels below the motor level on a given side, if the patient has sensory incomplete classification)

Are at least half (half or more) of the key muscles below the neurological level of injury graded 3 or better?



AIS=C



AIS=D

If sensation and motor function is normal in all segments, AIS=E
Note: AIS E is used in follow-up testing when an individual with a documented SCI has recovered normal function. If at initial testing no deficits are found, the individual is neurologically intact; the ASIA Impairment Scale does not apply.

Рисунок 10 – Оригинальная инструкция тестирования ASIA (2015) (<http://asia-spinalinjury.org>)

В результате тестирования устанавливали степень повреждения спинного мозга согласно шкале повреждения ASIA Impairment Scale (AIS), представленной в таблице 5 (Виссарионов С.В. и соавт., 2016).

Таблица 5 – Шкала тяжести повреждения спинного мозга (AIS)

Степень повреждения		Критерии
А	Полное	Чувствительная и двигательная функция сегментов S4–S5 отсутствует
В	Неполное с сохранением чувствительности	Сохранена чувствительность ниже неврологического уровня, включая сегменты S4–S5 (прикосновение, или укол, или аноректальное надавливание); отсутствие двигательной функции более чем на трех уровнях ниже двигательного с обеих сторон
С	Неполное с сохранением движений	Сохранена двигательная (произвольное сокращение ануса) или чувствительная (прикосновение, или укол, или аноректальное надавливание) функция сегментов S4–S5; имеется некоторая двигательная функция более чем на трех уровнях ниже ипсилатерального двигательного уровня с обеих сторон; менее половины ключевых мышц ниже неврологического уровня имеют силу ≥ 3 баллов
Д	Неполное с сохранением движений	Сохранена двигательная (произвольное сокращение ануса) или чувствительная (прикосновение, или укол, или аноректальное надавливание) функция сегментов S4–S5; имеется двигательная функция более чем на трех уровнях ниже ипсилатерального двигательного уровня с обеих сторон; половина или более ключевых мышц ниже неврологического уровня имеют силу ≥ 3 баллов
Е	Норма	Чувствительная и двигательная функция всех сегментов спинного мозга соответствует норме

Статус пациентов с инфарктом головного мозга (группа II) оценивали в баллах по шкале инсульта Американского Национального Института Здоровья (National Institute of Health Stroke Scale), где значения менее 5 баллов расценивали как легкий инсульт, 5–20 баллов – инсульт средней тяжести, более 20 баллов – тяжелый инсульт (Brott T. et al., 1989; Sartor E.A. et al., 2013)

2.3. Инструментальное обследование

Нейровизуализационное исследование в виде МРТ позвоночника и спинного мозга проведено всем пациентам основной группы и групп сравнения (III и IV) на высокопольном магнитно-резонансном томографе Signa напряженностью магнитного поля 1,5 Т (GE Hangweti Medical Systems Co. Ltd, США) в режимах T1-ВИ, T2-ВИ, T2 FLAIR, STIR. Оценивались физиологические изгибы позвоночника, высота и интенсивность МР-сигнала от МПД в зоне исследования, наличие их протрузий или пролапсов, просвет позвоночного канала, размеры и наличие очаговых изменений в веществе спинного мозга в виде измененного МР-сигнала от него. Патологические МР-очаги измеряли в см в сагиттальной и аксиальной плоскостях. Перед анализом МР-данные были проверены на наличие артефактов.

Всем пациентам с ОНМК по ишемическому типу (группа II) проведена МСКТ головного мозга на томографе Bright Speed Excel (GE Hangweti Medical Systems Co. Ltd, США) согласно существующим стандартам. Оценивали структуры больших полушарий мозга, подкорковых образований, ствола мозга, наличие и размеры гиподенсных зон в веществе головного мозга, смещение срединных структур, размеры субарахноидального пространства и желудочковой системы мозга, костные структуры до уровня большого затылочного отверстия.

МСКТ позвоночника с КТ-миелографией выполнено пациентам с ПСМТ, получившим на момент включения в исследование стабилизирующее оперативное лечение позвоночника с установкой металлических фиксаторов.

2.4. Лабораторное обследование

Всем участникам исследования определяли концентрацию Ат к основным типам рецепторов глутамата (NR2-подтип NMDA-, AMPA/каинатные рецепторы) в сыворотке крови по методу д-ра биол. наук, профессора С.А. Дамбиновой (Brain Biomarkers Lab, DeKalb Medical, Decatur, GA, США [Дамбинова С.А. и соавт., 2013; Dambinova S.A. et al., 2012]). Для этого с соблюдением соответствующих мер предосторожности брали 6 мл периферической венозной крови натощак в пробирку с активатором сыворотки и разделительным гелем Vacuette (Greiner Bio-One, Австрия), которую центрифугировали на центрифуге ELMi CM-6M (Латвия) при 3000 оборотах в минуту 30 минут. Полученную сыворотку крови (1,5 мл) перемещали трансферной пипеткой в микроцентрифужные пробирки (Эппендорф). Образцы сывороток до проведения анализа хранили при -80°C не более 6 месяцев. В анализе не использовали гемолизированную и мутную сыворотку крови.

Определение Ат к NMDA-, AMPA/каинатным рецепторам глутамата осуществляли методом ИФА с использованием наборов Gold Dot (CIS Biotech Inc, США) и ООО «ДРД» (ИЦ «Сколково», Россия) согласно инструкциям:

- 1) промывали микротитровальные планшеты (МТП) с нанесенными антигенами (пептидные фрагменты глутаматных рецепторов) 200 мкл фосфатно-солевого буферного раствора с твином (ФСБ-Т) 5 минут на шейкере при скорости вращения платформы 300 об/мин с последующим декантированием лунок и тщательным удалением остатков жидкости;
- 2) 100 мкл образца, предварительно разведенного в соотношении 1:50 (20 мкл сыворотки + 980 мкл ФСБ-Т), добавляли в лунки МТП, инкубировали при 37°C 30 минут на шейкере (300 об/мин) с последующим декантированием лунок и тщательным удалением остатков жидкости;

- 3) проводили трехкратное промывание МТП 200 мкл ФСБ-Т при 37°C 3 минуты на шейкере (300 об/мин) с декантированием лунок;
- 4) готовили рабочий раствор протеина А, меченного пероксидазой хрена – horseradish peroxidase (А-HRP) из расчета 1 мкл конъюгата протеина А-HRP на 1 мл ФСБ-Т;
- 5) 100 мкл приготовленного раствора протеина А-HRP добавляли в промытые лунки МТП, инкубировали при 37°C 30 минут на шейкере (300 об/мин) с последующим декантированием лунок;
- 6) проводили трехкратное промывание МТП 200 мкл ФСБ-Т и однократно – 200 мкл дистиллированной воды при 37°C 3 минуты на шейкере (300 об/мин) с декантированием лунок;
- 7) затем в лунки МТП наносили 100 мкл готового раствора 3,3',5,5'-тетраметилбензидина (ТМБ), для развития реакции окрашивания оставляли МТП на 10 минут в темноте;
- 8) реакцию прерывали добавлением 100 мкл стоп-реагента (раствор соляной кислоты);
- 9) оптическую плотность измеряли при длине волны 450/630 нм на микропланшетном ридере ELx800 (Biotek® Instruments, Inc., США).

Концентрацию Ат определяли по калибровочной кривой (рисунки 11–13), полученной с помощью моноклональных Ат, где по оси абсцисс откладывается значение оптической плотности, по оси ординат – концентрация Ат (Хунтеев Г.А., 2004; Weissman J.D. et al., 2011).

Для сыворотки крови верхней границей нормальных значений считали концентрацию Ат к NR-2 NMDA 2,0 нг/мл, к АМРА- и каинатным рецепторам – 1,5 нг/мл.

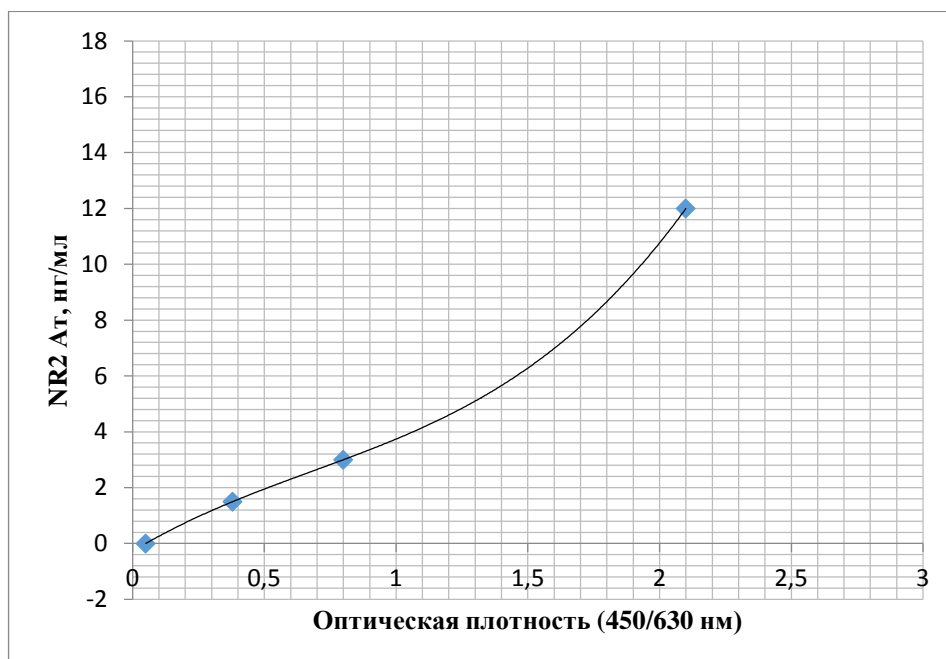


Рисунок 11 – Калибровочная кривая для определения концентрации Ат (нг/мл) к NR2-подтипу NMDA-рецептора: ось абсцисс – оптическая плотность, ось ординат – концентрация Ат.

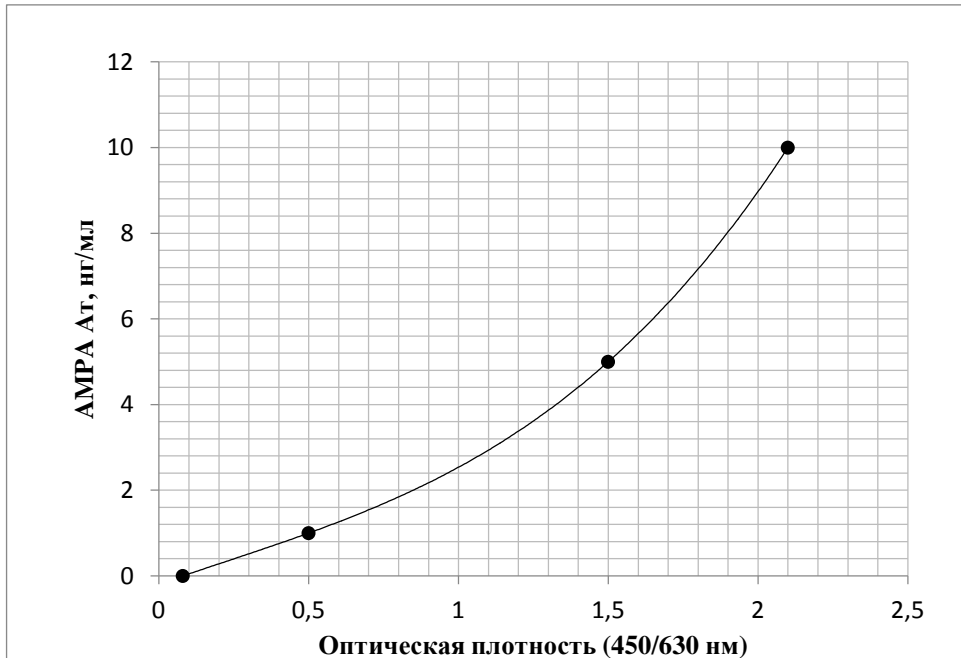


Рисунок 12 – Калибровочная кривая для определения концентрации Ат (нг/мл) к AMPA-рецепторам: ось абсцисс – оптическая плотность, ось ординат – концентрация Ат.

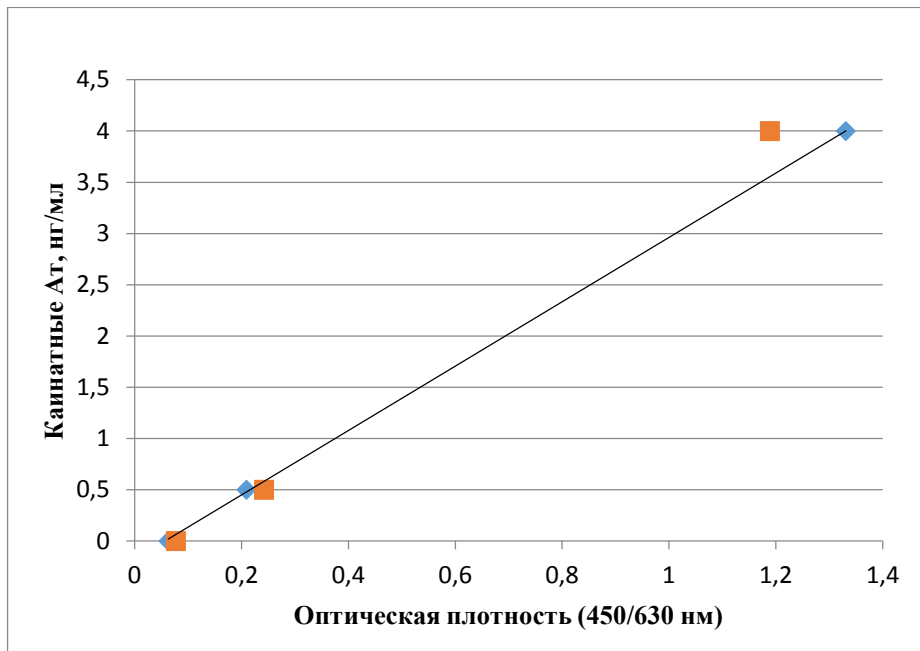


Рисунок 13 – Калибровочная кривая для определения концентрации Ат (нг/мл) к каинатным рецепторам: ось абсцисс – оптическая плотность, ось ординат – концентрация Ат.

У 16 (59,3% от общего количества пациентов в группе) пациентов с сосудистой миелопатией из группы Ia, у 17 (53,1%) пациентов с дорсопатией из группы III, а также у всех пациентов с миелитом из группы IV изучен титр биомаркеров нейротоксичности (Ат к рецепторам глутамата) в ликворе. Для этого по стандартной методике в положении пациента лежа на боку в промежутке между остистыми отростками L3–L4 поясничных позвонков с соблюдением условий асептики и антисептики и предварительным местным обезболиванием 0,5% раствором новокаина проводилась люмбальная пункция. Образцы ликвора (2 мл) хранились и анализировались идентичным сыворотке способом. Верхней границей нормальных значений для ликвора считали концентрацию Ат к NR-2 NMDA-, AMPA- и каинатным рецепторам – 5,0 нг/мл. Количество Ат к 1В- и 2В-подтипу каинатных рецепторов в данном случае выражали в единицах оптической плотности (ед.оп.).

В качестве сравнительного биомаркера поражения нервной системы были выбраны Ат к пептидному фрагменту белка S100 β , ассоциированному с повреждением ГЭБ. Титр Ат к S100 β в сыворотке крови определяли у всех

пациентов основной группы (n=52), у 19 пациентов из группы II (63,3%) и у 19 пациентов из группы III (59,4%) методом ИФА с использованием набора ГЭБ-ИФА-Тест (ООО «Герофарм», Россия) согласно инструкции:

- 1) образцы исследуемых сывороток предварительно разводили 1:5 в буфере для разведения сывороток. Для этого смешивали 20 мкл сыворотки с 80 мкл данного буфера;
- 2) приготавливали рабочий раствор субстрата: в расчете на 1 стрип 0,5 мл раствора цитрат-фосфатного буфера смешивали с 0,5 мл ТМБ, полученный раствор тщательно перемешивали и хранили не более 10 мин при температуре 20-25 °С в защищенном от света месте;
- 3) в лунку МТП А1 и А2 вносили 100 мкл буфера для инкубации сывороток, который использовали как бланк. Добавляли по 100 мкл «+» и «-» контроля согласно схеме. В оставшиеся лунки МТП вносили по 90 мкл буфера для инкубации сывороток и по 10 мкл предварительно разведенных 1:50 исследуемых сывороток;
- 4) МТП инкубировали 60 мин при температуре 37°С на шейкере при скорости вращения платформы 300 об/мин;
- 5) по окончании инкубации МТП промывали рабочим раствором ФСБ-Т 5 раз следующим образом:
 - декантировали содержимое лунок в емкость с дезинфицирующим раствором;
 - в каждую лунку вносили по 300 мкл промывочного буфера, перемешивали в течение 10 секунд на шейкере;
 - декантировали содержимое лунок в емкость с дезинфицирующим раствором;
- б) после промывки и удаления влаги в каждую лунку вносили раствор конъюгата (моноклональные мышинные антитела к IgG человека, конъюгированные с пероксидазой хрена) объемом по 100 мкл, МТП инкубировали 30 мин при 37°С на шейкере (300 об/мин);

- 7) по окончании инкубации планшет промывали ФСБ-Т 5 раз и удаляли остатки влаги из планшета;
- 8) в каждую лунку вносили 100 мкл приготовленного раствора субстрата, МТП инкубировали 10 мин при 37°C на шейкере (300 об/мин);
- 9) реакцию останавливали внесением в каждую лунку 100 мкл содержащего флакона «Стоп-реагент», перемешивали содержимое лунок;
- 10) оптическую плотность измеряли при длине волны 450 нм на микропланшетном ридере ELx800 (Biotek® Instruments, Inc., США).

Содержание Ат к белку S100β выражали в ед. оп. при длине волны 450 нм, границей нормальных величин считали значения, равные 0,1 ед. оп. (Сорокина Е.Г. и соавт., 2010; Marchi N. et al., 2013).

2.5. Статистический анализ данных

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ SAS 9.4. Для анализа качественных данных использовался метод таблиц сопряженности и критерий χ^2 (ХИ-квадрат, критерий Пирсона), в случае малого числа наблюдений – точный критерий Фишера.

Для оценки различий независимых выборок при множественном сравнении применялся критерий Краскела–Уоллиса и post-hoc test, при сравнении двух независимых выборок – U-критерий Манна–Уитни. Для определения степени связи между двумя переменными использовался метод непараметрической корреляции Спирмена.

Количественный материал представлен в виде графиков «с точками», графиков «ящики и усы» и таблиц, а значения приведены как медиана \pm среднее квартильное отклонение ($Me \pm Q$) при $Q = \frac{1}{2} (Q1 - Me) + (Me - Q2)$, где Q1 – верхний квартиль, Q2 – нижний квартиль.

Полученные данные считались статистически значимыми при величине $p < 0,05$ для всех примененных статистических критериев.

* * *

В главе 2 «Материал и методы исследования» приведены основные этапы исследования. Описаны группы обследованных пациентов, перечислены критерии включения и невключения в исследование, методы комплексного неврологического обследования с приведением использованных клинических шкал, основные методы инструментального обследования. Подробно изложены методы лабораторного обследования.

В заключении главы представлены основные методы статистической обработки полученных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Общая характеристика участников исследования

В исследование были включены 139 пациентов, подписавших добровольное информированное согласие на участие в нем. В основную группу были включены 52 человека, среди них 27 (19,42% от общего количества участников) пациентов с диагностированной ИСМ (подгруппа Ia) и 25 (17,98%) пациентов с диагнозом ПСМТ (подгруппа Ib). В группу сравнения вошли 30 (21,58%) пациентов (группа II) с инфарктом головного мозга (ОНМК), 32 (23%) пациента с дорсопатией (группа III), в их числе 10 пациентов с неосложненной травмой позвоночника, и 10 (7,19%) пациентов с воспалительной миелопатией (группа IV). Группу контроля (группа V) составили 15 (10,79%) здоровых добровольцев, не имевших анамнестических, клинических и нейровизуализационных данных о перенесенном ишемическом или травматическом поражении ЦНС. Групповое распределение участников исследования представлено на рисунке 14.

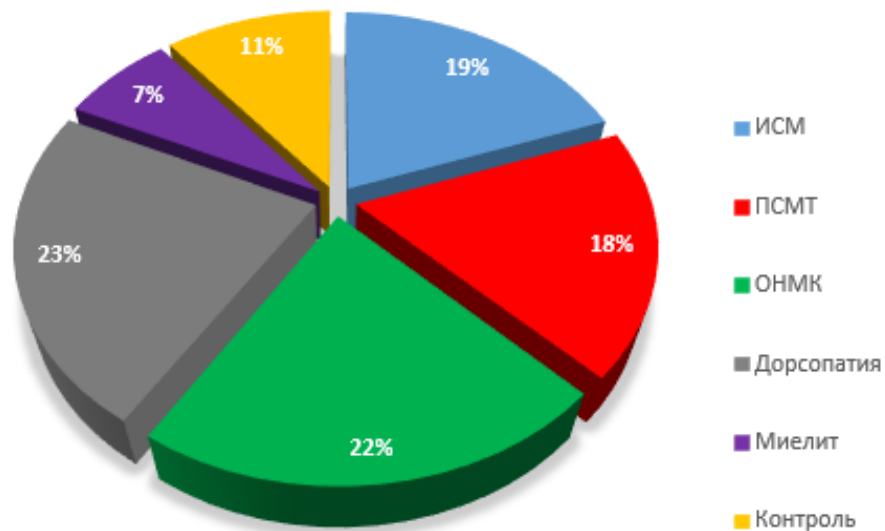


Рисунок 14 – Распределение участников исследования по группам

В основной группе среди пациентов с ишемическим и травматическим поражением спинного мозга (52 человека) возраст составил $50 \pm 4,6$ лет, мужчин было 27 (51,9%), женщин – 25 (48,1%). Значимого различия по гендерному признаку в подгруппах Ia и Ib не наблюдалось, однако обследованных пациентов с ПСМТ в возрасте от 30 до 40 лет было незначимо больше ($p \geq 0,05$), чем с ИСМ. Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по полу и возрасту. Соотношение обследованных пациентов по демографическим критериям представлено в таблице 6.

Таблица 6 – Демографическая характеристика обследованных групп

Показатель		Группы					
		V	IV	III	II	Ia	Ib
Возраст, лет, M \pm SD		50,2 \pm 3,6	50 \pm 1,5	57 \pm 1,7	56,6 \pm 1,5	56,8 \pm 3,3	46,7 \pm 2,1
Пол	муж., абс. (%)	8 (53,3%)	4 (40%)	18 (56,3%)	17 (56,7%)	17 (63%)	15 (60%)
	жен., абс. (%)	7 (46,7%)	6 (60%)	14 (43,7%)	13 (43,3%)	10 (37%)	10 (40%)
Примечание – уровень значимости для межгруппового сравнения (критерий Фишера, Краскела–Уоллиса) $p \geq 0,05$.							

Среди основных причин миелоишемии в основной подгруппе Ia грыжа МПД была диагностирована в 12 случаях (44,4% от выборки в подгруппе), артериовенозные мальформации – в 6 (22,2%), коагулопатии с тромбозами РМА – в 3 (11,1%). У 6 (22,2%) пациентов причину ИСМ на момент исследования установить не удалось (рисунок 15А).

В основной подгруппе Ib травма спинного мозга чаще имела бытовой характер в виде кататравмы – 13 случаев (52% от выборки в подгруппе), в 7 (28%) случаях ПСМТ явилась следствием дорожно-транспортных происшествий, в 3 (12%) – действий криминального характера, в 2 (8%) – спортивных соревнований (рисунок 15Б).

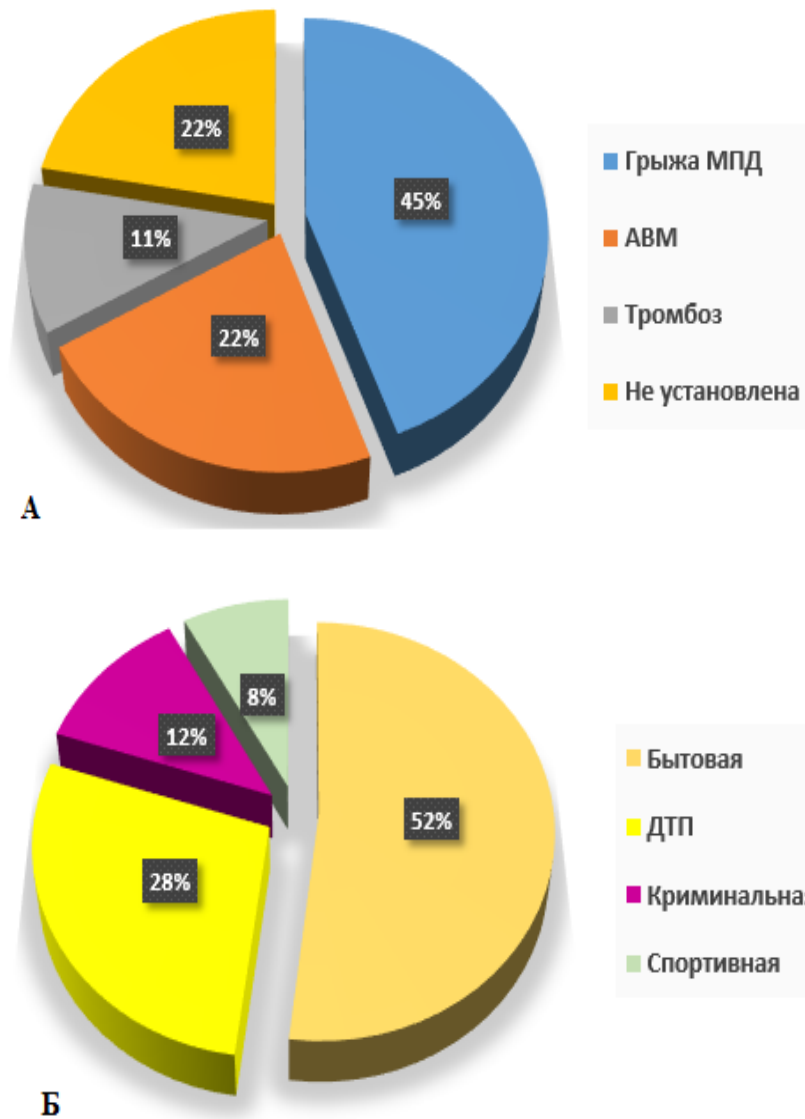


Рисунок 15 – Причины ишемической (А) и травматической (Б) миелопатии в подгруппах Ia и Ib соответственно

Повреждения позвоночника характеризовались в основном компрессионными (66%), компрессионно-оскольчатыми переломами тел позвонков (13%), вывихами и переломами-вывихами (21%).

В подгруппе ИСМ изолированное поражение шейных сегментов спинного мозга выявлено у 10 (37%) пациентов, грудных сегментов – у 6 (22,2%), пояснично-крестцовых – у 2 (7,4%). Сочетанное поражение шейного и грудного отделов наблюдалось у 3 (11,1%) пациентов, груднопоясничного отдела – у 6 (22,2%).

У 8 (32%) пациентов с ПСМТ диагностировано повреждение шейного отдела позвоночника и спинного мозга, у 7 (28%) – грудного отдела, у 5 (20%) – пояснично-крестцового отдела. Сочетание повреждения грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника наблюдалось у 5 (20%) пациентов. Распределение пациентов основной группы по пораженным отделам позвоночника и спинного мозга представлено на рисунке 16.

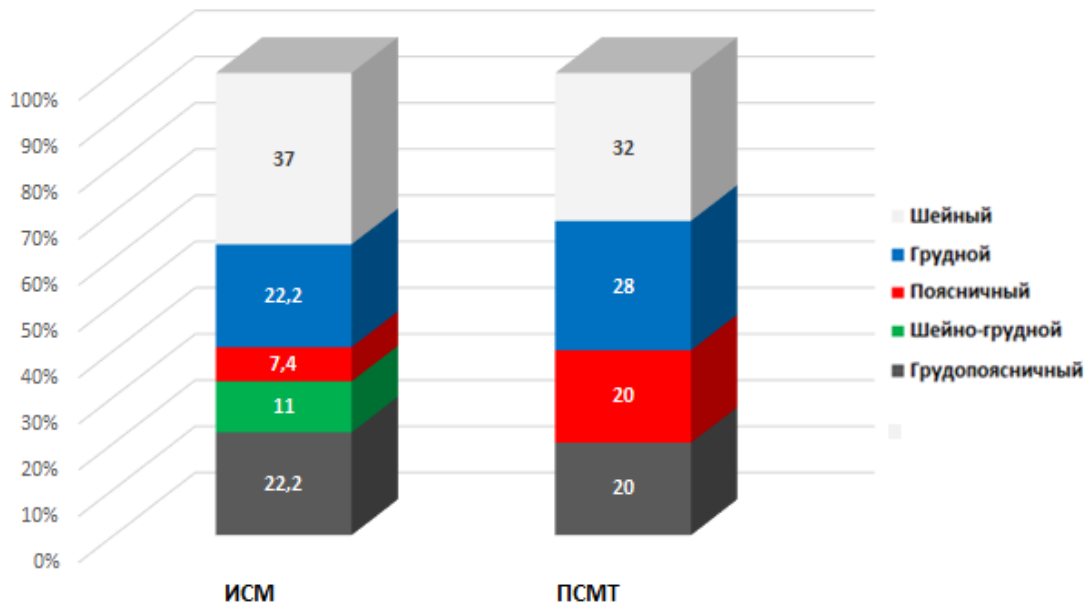


Рисунок 16 – Соотношение пораженных отделов спинного мозга в подгруппах ИСМ и ПСМТ

(уровень значимости для межгруппового сравнения $p \leq 0,05$, критерий Манна–Уитни).

Средняя продолжительность заболевания ишемической и травматической миелопатией в подгруппах Ia и Ib соответственно составила $22,9 \pm 3,4$ и $18,4 \pm 3,6$ месяцев. Разница в длительности заболевания обусловлена преобладающей долей пациентов с дискогенной хронической миелоишемией и не являлась статистически значимой. Значимая разница в длительности заболевания ($p \leq 0,05$) среди обследованных пациентов была лишь с группой II – подавляющее большинство пациентов с инфарктом головного мозга ($n=29$) были обследованы в рамках острого периода заболевания – от 24 часов до 3 недель. Лишь один пациент данной группы исследования был обследован в подостром периоде ОНМК по ишемическому типу.

3.2. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Пациенты с признаками ишемической и травматической миелопатии наиболее часто предъявляли жалобы на боль в спине, слабость в руках и/или в ногах, отсутствие движений в ногах, онемение рук и/или ног и туловища, задержку или недержание мочи и кала.

До проведения лабораторных и инструментальных методов диагностики всем участникам исследования осуществлялась полноценная оценка неврологического статуса с определением наличия общемозгового, менингеального и очаговых синдромов по общепринятой методике.

Внутригрупповое сравнение не выявило значимой разницы в неврологических проявлениях среди пациентов с ИСМ и ПСМТ ($p \geq 0,05$), что подтверждает неспецифичность клинической картины ишемической и травматической миелопатии.

Основные неврологические симптомы, выявленные у пациентов с ИСМ и ПСМТ, представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Неврологический статус пациентов основной группы исследования

Симптомы	Подгруппа Ia	Подгруппа Ib	p*
	(n=27)	(n=25)	
	Абс. (%)	Абс. (%)	
<i>Двигательные расстройства:</i>			
– тетрапарез	7 (25,9)	9 (36)	□0,05
– параплегия нижняя	2 (7,4)	12 (48)	
– парапарез нижний	12 (44,4)	4 (16)	
– монопарез(-плегия)	3 (11,1)	0 (0)	
– отсутствуют	3 (11,1)	0 (0)	
<i>Мышечный тонус:</i>			
– гипертония	7 (25,9)	20 (80)	□0,05
– гипотония	4 (14,8)	2 (8)	

– нормотония	16 (59,3)	3 (12)	
--------------	-----------	--------	--

Окончание таблицы 7

Симптомы	Подгруппа Ia (n=27)	Подгруппа Ib (n=25)	p*
	Абс. (%)	Абс. (%)	
<i>Патологические рефлексy:</i>			
– есть	20 (74,1)	21 (84)	□0,05
– отсутствуют	7 (25,9)	4 (16)	
<i>Чувствительные расстройства:</i>			
– проводниковые			□0,05
– сегментарные	17 (63)	19 (76)	
– корешковые	2 (7,4)	1 (4)	
– отсутствуют	3 (11,1)	0 (0)	
	5 (18,5)	5 (20)	
<i>Расстройства тазовых органов:</i>			
– центральный тип	9 (33,3)	11 (44)	□0,05
– периферический тип	8 (29,6)	10 (40)	
– отсутствуют	10 (37,1)	4 (16)	
Примечание – * – уровень значимости для внутригруппового сравнения, критерий Манна–Уитни.			

Как видно из таблицы 7, у большинства (90%) пациентов двигательные расстройства характеризовались наличием центрального нижнего парапареза и паралегии, нарушениями поверхностной и глубокой чувствительности по проводниковому типу, расстройством функции тазовых органов по центральному типу.

Пациентам основной группы выполнено неврологическое обследование с использованием специализированных шкал MRC и ASIA. Применение данных шкал подразумевало последовательное изучение двигательных и чувствительных расстройств в сегментах спинного мозга с обеих сторон и определение полноты и степени его повреждения.

У 10 обследованных пациентов подгруппы Ia (37% от общего количества в подгруппе) наблюдалось острое течение ишемической миелопатии по типу спинального инсульта, у 17 (63%) пациентов – подострое и хроническое течение ИСМ. Стоит отметить, что только у 8 (29,6%) пациентов нами было отмечено тяжелое течение ишемической миелопатии с развитием грубых двигательных расстройств в виде нижней центральной параплегии или глубокого парапареза (таблица 8).

Таблица 8 – Оценка двигательных расстройств пациентов с ИСМ по шкале MRC

Шкала оценки мышечной силы по шкале MRC	Основная подгруппа Ia (n=27)	
	Абс.	%
0 баллов	2	7,4
1 балл	2	7,4
2 балла	4	14,8
3 балла	8	29,6
4 балла	8	29,6
5 баллов	3	11,1
Примечание – MRC – Medical Research Council Scale.		

У большинства пациентов с ПСМТ наблюдалось тяжелое течение травматической миелопатии, обусловленное характером травмы, ее локализацией и сопутствующими соматическими осложнениями.

Неврологическое обследование по шкале ASIA выявило степень повреждения А и В у подавляющего числа пациентов – 76%. Пациенты со степенью повреждения С и D составили оставшиеся 24% (таблица 9).

Обобщающий анализ неврологического статуса пациентов с ишемией и травмой спинного мозга позволил установить, что у пострадавших с ПСМТ течение миелопатии было значительно тяжелее, чем у пациентов с ИСМ ($p \leq 0,05$), что, по-видимому, обусловлено характером и тяжестью повреждения

позвоночника, и развитием спинального шока. Течение миелопатии в подгруппах Ia и Ib отражено на рисунке 17.

Таблица 9 – Оценка неврологического статуса пациентов с ПСМТ по шкале ASIA

Степень повреждения спинного мозга по шкале ASIA	Основная подгруппа Ib (n=25)	
	Абс.	%
A	13	52
B	6	24
C	4	16
D	2	8
E	0	0

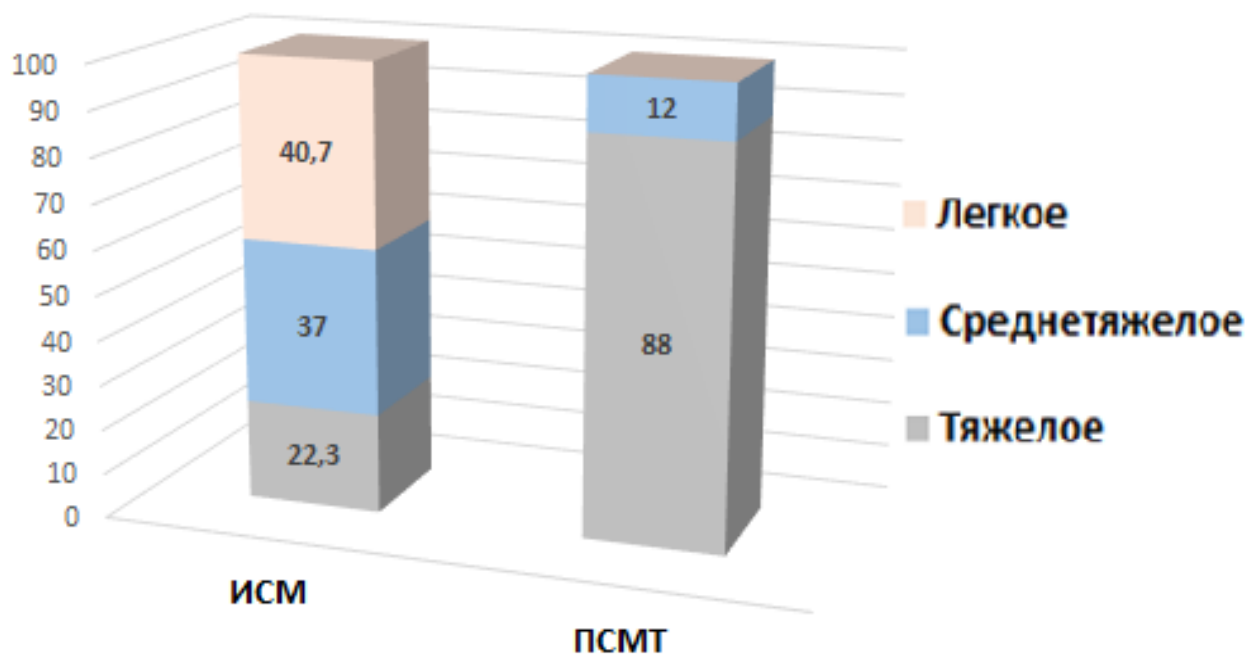


Рисунок 17 – Сравнение характера течения ишемической и травматической миелопатии (уровень значимости для внутригруппового сравнения $p \leq 0,05$, критерий Манна–Уитни)

Таким образом, несмотря на отсутствие определенных отличий в клиническом проявлении ишемического и травматического поражения спинного мозга, течение миелопатии у пострадавших с ПСМТ было более тяжелым.

3.3. Данные нейровизуализационного обследования

Основным методом нейровизуализации обследованных пациентов с ишемической и травматической миелопатией была МРТ (1,5Т), выполненная в режимах T1-, T2-ВИ, FLAIR и STIR. В основном анализу подвергались изображения в сагиттальной и аксиальной плоскостях. МР-исследование выполнено всем пациентам основной подгруппы Ia с ИСМ и большинству пациентов подгруппы Ib с ПСМТ. Пять пациентов (20% от общего количества в подгруппе Ib) с травмой спинного мозга имели противопоказания к выполнению МРТ в связи с установленными металлическими конструкциями, стабилизирующими позвоночник. Таким пациентам проводили КТ поврежденного отдела позвоночника и КТ-миелографию, однако данные методы не позволяли точно визуализировать очаг миелопатии и его размеры. По данным методов нейровизуализации оценивали физиологические изгибы позвоночника, наличие дефектов тел позвонков, грыж МПД, размеры позвоночного канала и спинного мозга в шейном, грудном или пояснично-крестцовом отделах. С помощью МР-исследования определяли очаги миелопатии в виде гиперинтенсивного сигнала на T2 и STIR, изо- или гипоинтенсивного сигнала на T1, измеряли продольный размер очага миелопатии, отмечали увеличение поперечных размеров спинного мозга за счет отека. Представленные ниже клинические примеры нейровизуализационных исследований демонстрируют разрешающую способность применяемых режимов МРТ (T1-, T2-ВИ, STIR) в диагностике ишемической (рисунки 18–22) и травматической (рисунки 23, 24) миелопатии, а также МСКТ (рисунок 25).

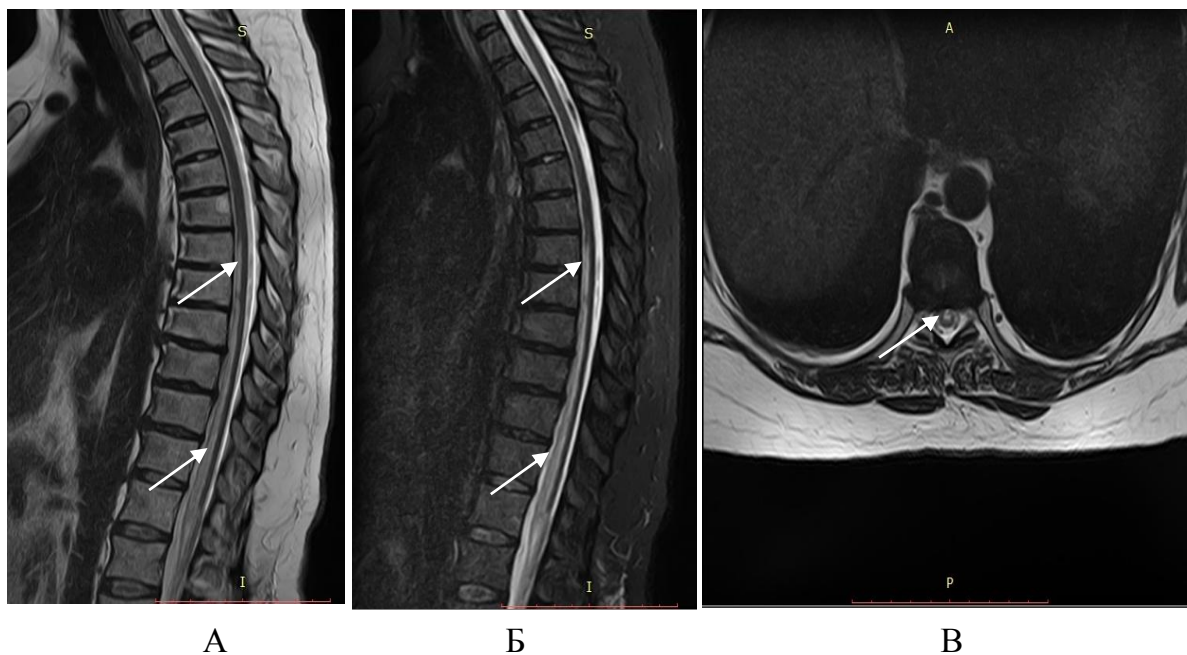


Рисунок 18 – МРТ грудного отдела позвоночника и спинного мозга в режимах T2 (А, В) и STIR (Б) пациентки К., 47 лет со спинальным инсультом в бассейне ПСА на фоне наследственной гиперкоагуляции крови (стрелками указан протяженный гиперинтенсивный очаг миелоишемии на уровне Th7–L1).

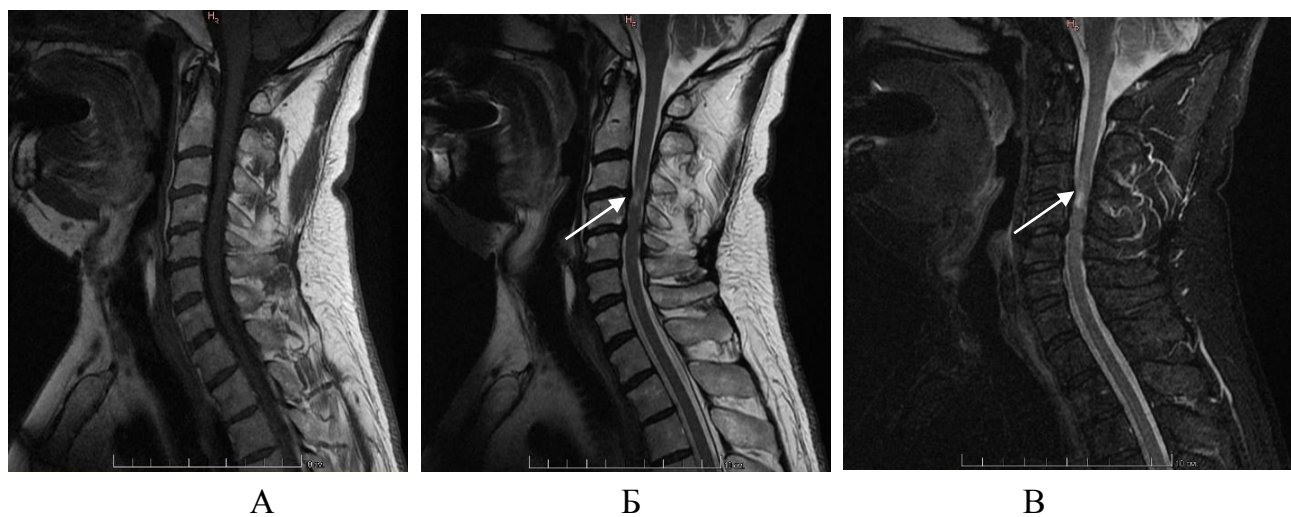


Рисунок 19 – МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга в режимах T1 (А), T2 (Б) и STIR (В) пациента Ш., 56 лет с ишемической миелопатией на фоне протрузии МПД С3-С4 (стрелкой указан гиперинтенсивный очаг миелоишемии, отек спинного мозга на уровне С4).

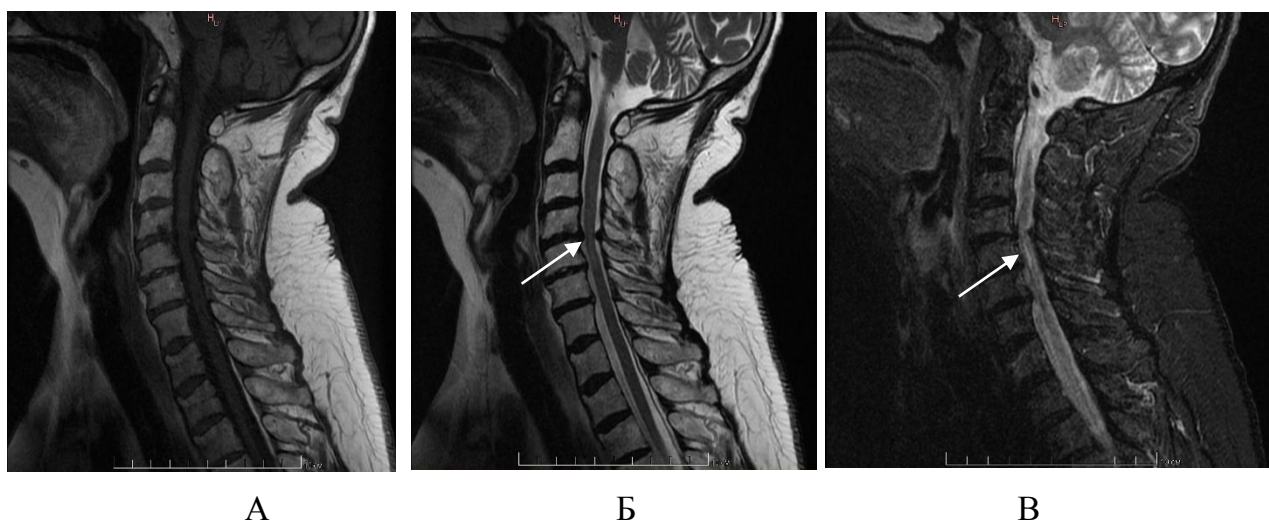


Рисунок 20 – МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга в режимах T1 (А), T2 (Б) и STIR (В) пациентки К., 66 лет с ишемической миелопатией на фоне грыжи МПД С4–С5, уплотнения задней продольной связки (стрелкой указан слабогиперинтенсивный очаг миелоишемии на уровне С5).

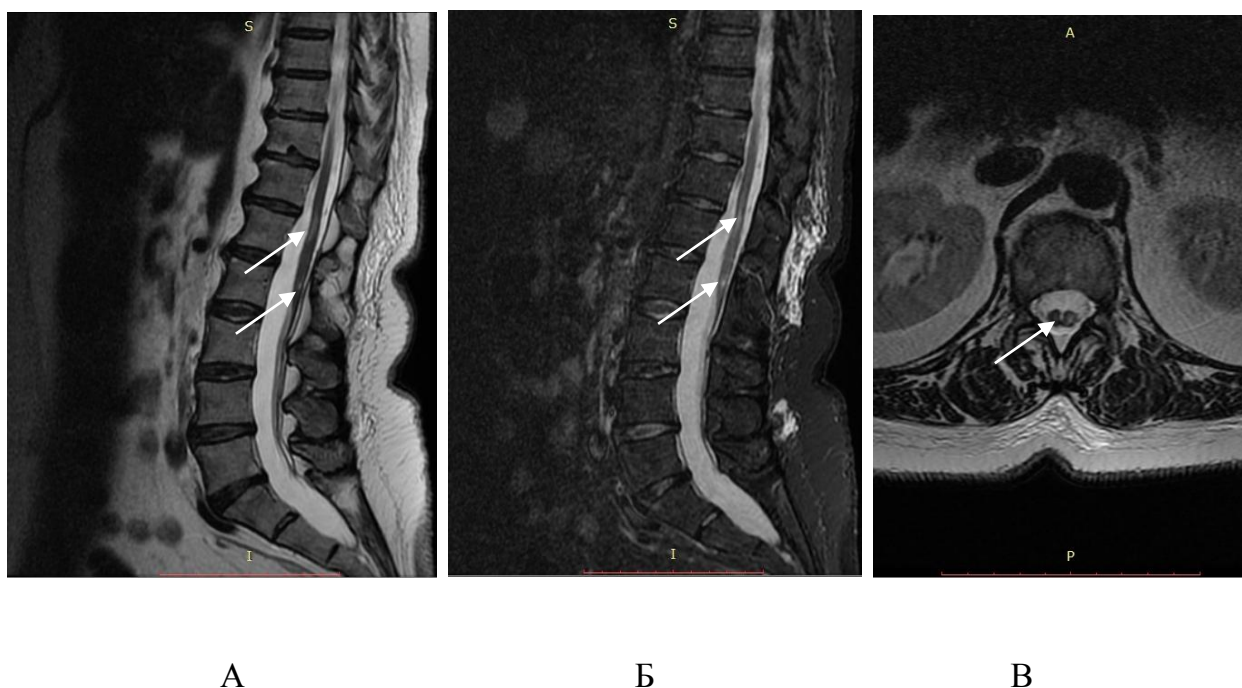


Рисунок 21 – МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника и спинного мозга в режимах T2 (А, В) и STIR (Б) пациентки В., 55 лет со спинальным инсультом на фоне порока развития спинного мозга – диастематомии (стрелками указан гиперинтенсивный очаг миелоишемии на уровне Th12–L1 и L2, диастематомии на уровне L1).

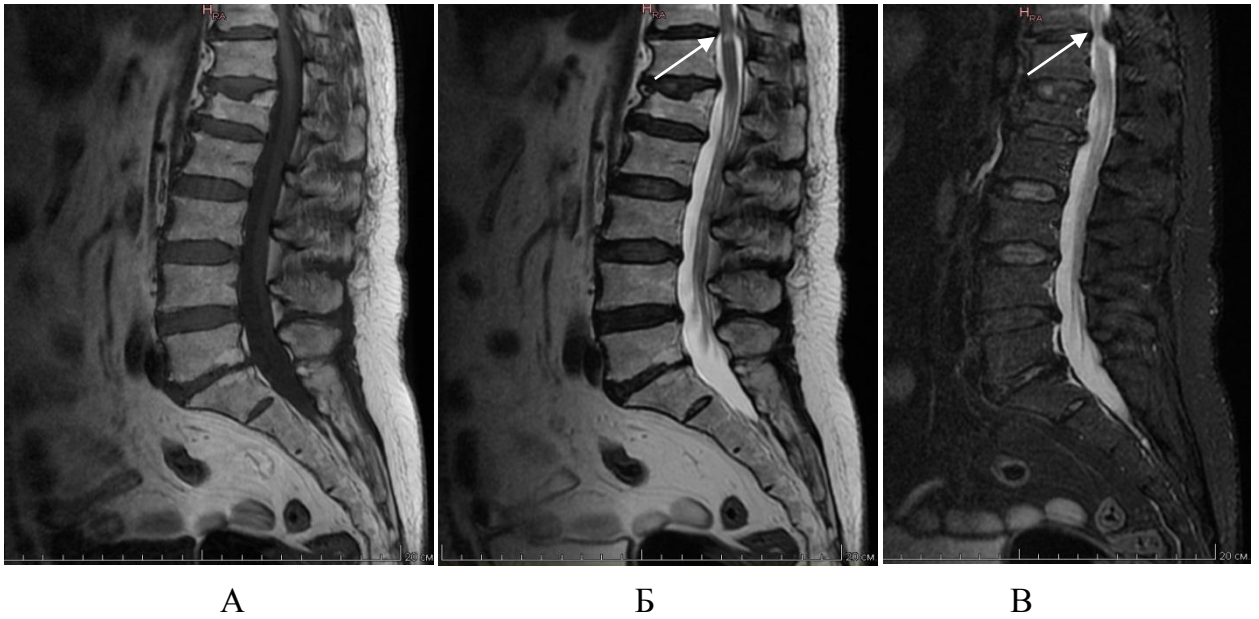


Рисунок 22 – МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника и спинного мозга в режимах T1 (А), T2 (Б) и STIR (В) пациентки М., 66 лет с ишемической миелопатией на фоне грыж МПД Th12–L1, L1–L2, L2–L3, последствий компрессионного перелома тела L1 позвонка (стрелками указан гиперинтенсивный очаг миелоишемии на уровне Th11–Th12).

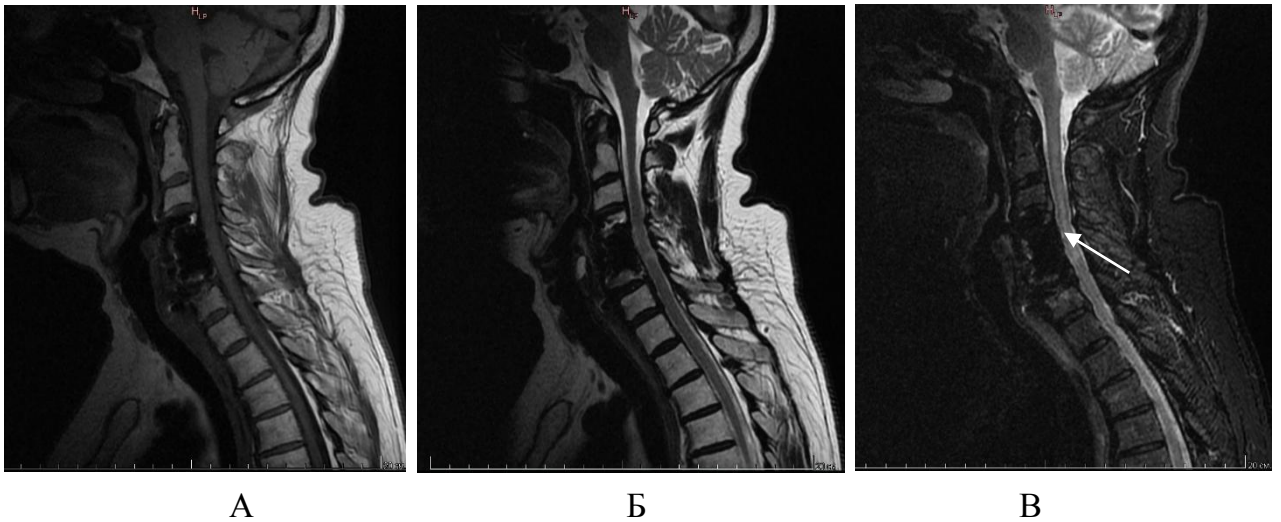
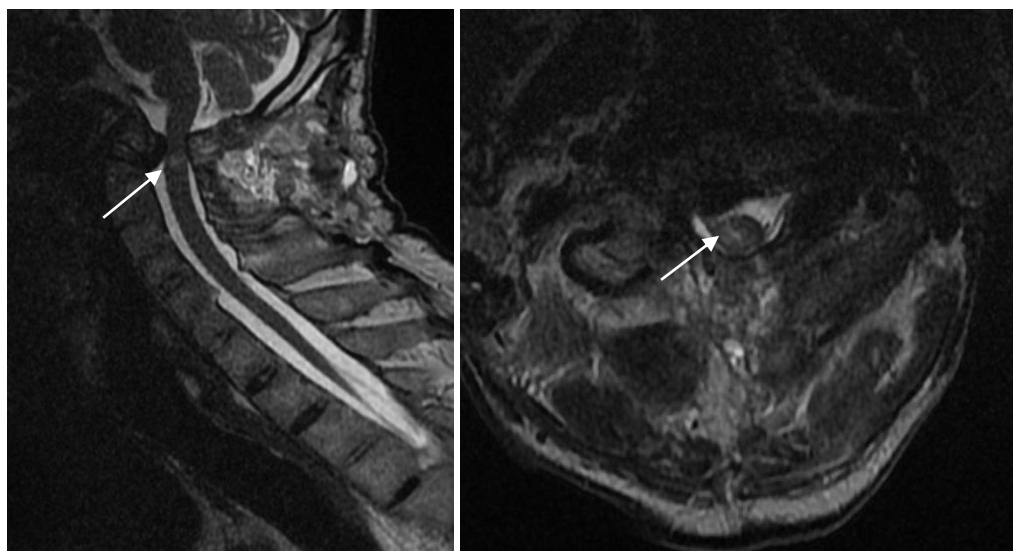


Рисунок 23 – МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга в режимах T1 (А), T2 (Б) и STIR (В) пациентки Ш., 60 лет с посттравматической миелопатией, состояние после корпорэктомии C5 позвонка, спондилодеза C4–C6 титановой конструкцией (стрелкой указан слабогиперинтенсивный очаг миелопатии на уровне C4–C5).



А

Б

Рисунок 24 – МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга в режиме Т2 (А, Б) пациента В., 56 лет с посттравматическим стенозом позвоночного канала на уровне краниовертебрального перехода, состояние после декомпрессии спинного мозга на этом уровне, заднего спондилодеза аутокостью (стрелкой указан гиперинтенсивный очаг миелопатии на уровне С1–С2).



Рисунок 25 – МСКТ шейного отдела позвоночника с построением реформации изображения пациентки Д., 50 лет, состояние после оперативного лечения – корпэктомии С6 позвонка, декомпрессии спинного мозга, переднего спондилодеза С5–С7 кейджем и пластиной.

Проведение МРТ спинного мозга у всех пациентов основной подгруппы Ia с признаками острой, подострой или хронической ишемической миелопатии позволило детализировать картину повреждения спинного мозга на каждом уровне и выделить основные бассейны поражения.

Нейровизуализационное исследование показало, что наиболее часто ИСМ происходила в бассейне кровоснабжения ПСА с клиническим проявлением синдрома Преображенского или его элементами, реже – в бассейне ЗСА с преимущественным нарушением глубокой чувствительности. Поражения в бассейне сулько-комиссуральных артерий с развитием очагов ИСМ в половине поперечника спинного мозга и клинической картины синдрома Броун-Секара были зафиксированы в трех случаях (таблица 10).

Таблица 10 – Локализация очагов миелоишемии и вовлеченный сосудистый бассейн

Локализация очага (отдел спинного мозга)	N=27		Сосудистая территория		
	Абс.	%	ПСА	ЗСА	СКА
Шейный	10	37	6	3	1
Грудной	6	22,2	2	2	2
Пояснично-крестцовый	2	7,4	2	–	–
Шейногрудной	3	11,1	1	1	1
Грудопоясничный	6	22,2	4	2	–

Примечание – ПСА – передняя спинальная артерия; ЗСА – задняя спинальная артерия; СКА – сулько-комиссуральная артерия.

Для последующего корреляционного анализа данных лабораторного обследования было проведено измерение всех МР-гиперинтенсивных очагов миелопатии в сантиметрах по длиннику спинного мозга. Проведенный анализ МР-сканов показал, что в обеих подгруппах наиболее часто встречались очаги длиной 6–8 см, реже – очаги длиной до 1 см и больше 8 см (таблица 11).

Таблица 11 – Размеры очагов ишемической и травматической миелопатии по данным МР-исследования

Размер очага по МРТ	Подгруппа Ia (n=27)		Подгруппа Ib (n=20*)		p**
	Абс.	%	Абс.	%	
менее 1 см	5	18,5	2	10	□0,05
1-3 см	6	22,2	4	20	
3-5 см	4	14,8	6	30	
6-8 см	7	25,9	6	30	
более 8 см	5	18,5	2	10	

Примечание – * – количество пациентов подгруппы, которым проведено МРТ позвоночника и спинного мозга; ** – уровень значимости для внутригруппового сравнения, критерий Манна–Уитни.

3.4. Данные лабораторного обследования

3.4.1. Показатели уровня антител к глутаматным рецепторам в сыворотке крови обследованных пациентов

У 129 пациентов исследуемых групп (основная группа – n=52, группа сравнения – n=62, здоровые добровольцы – n=15) методом ИФА была исследована сыворотка крови с определением Ат к основным ионотропным типам рецепторов возбуждающего нейротрансмиттера глутамата – NR2-подтипу NMDA-, AMPA- и каинатным рецепторам. Концентрация Ат выражалась в нг/мл. Проводился сравнительный межгрупповой статистический анализ полученных показателей, по результатам которого удалось выявить значимые различия по уровням каждого из исследованных биомаркеров.

Медиана Ат к NR2-подтипу NMDA-рецепторов в группе пациентов с ИСМ составила 1,92 [1,60; 2,45] нг/мл при среднем значении уровня биомаркера 2,30 нг/мл, что было значимо выше, чем медиана уровней Ат к NR2-подтипу NMDA-рецепторов в группе пациентов с дорсопатией (1,25 [0,87; 1,59] нг/мл,

среднее значение 1,29 нг/мл, $p=0,0001$) и в контрольной группе (1,30 [1,01; 1,53] нг/мл при среднем значении 1,31 нг/мл, $p=0,013$). Статистически значимых различий по уровню Ат к NR2-подтипу NMDA-рецепторов между подгруппами пациентов с ишемией и травмой спинного мозга не было выявлено, несмотря на то, что у пациентов с ПСМТ показатели этого биомаркера были меньше (1,51 [1,29; 1,98] нг/мл при среднем значении 1,63 нг/мл, $p=0,45$), чем у пациентов с ИСМ. Кроме того, не было выявлено статистически значимых различий в сывороточном уровне Ат к NR2-подтипу NMDA-рецепторов среди пациентов с ишемией спинного и головного мозга (группа II), так как показатели пациентов с ОНМК (1,46 [0,99; 2,42] нг/мл при среднем значении 1,96 нг/мл, $p=0,18$) были также высоки и близки к показателям пациентов с миелоишемией, что подтверждает первично артериальный ишемический генез сравниваемых заболеваний (рисунок 26).

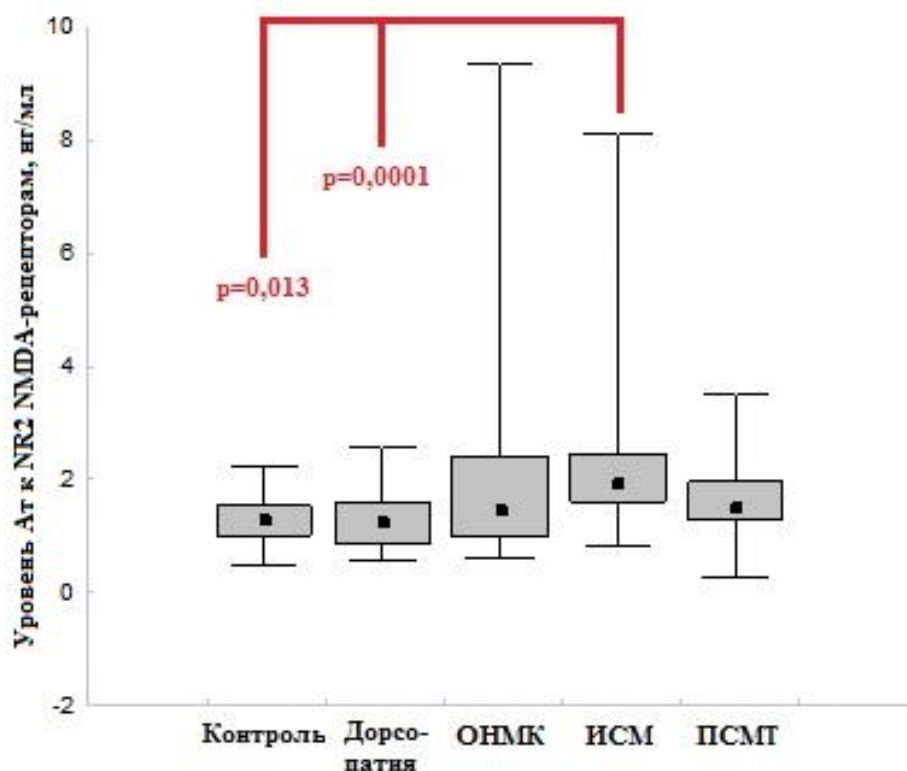


Рисунок 26 – Концентрации Ат сыворотки крови к NR2-подтипу NMDA-рецепторов глутамата (нг/мл) в группах обследованных пациентов (критерий Краскела–Уоллиса и post-hoc test, диаграмма размаха; медиана [25; 75]).

При изучении уровня Ат к AMPA-рецепторам глутамата среди обследованных пациентов было выявлено, что их наибольшая концентрация определяется в сыворотке крови пациентов с травматической миелопатией. Медиана Ат к AMPA-рецепторам в группе пациентов с ПСМТ превышала заданные референсные значения и составила 1,55 [1,07; 2,09] нг/мл при среднем значении титра биомаркера 2,02 нг/мл, что было значимо выше, чем медиана аналогичного биомаркера в группе пациентов с ОНМК (0,69 [0,51; 1,14] нг/мл при среднем значении уровня Ат 0,89 нг/мл, $p=0,02$), в группе пациентов с дорсопатией (0,68 [0,43; 1,02] нг/мл при среднем значении титра Ат 0,82 нг/мл, $p=0,006$) и в контрольной группе (0,69 [0,46; 0,95] нг/мл при среднем значении 0,84 нг/мл, $p=0,01$), что представлено на рисунке 27.

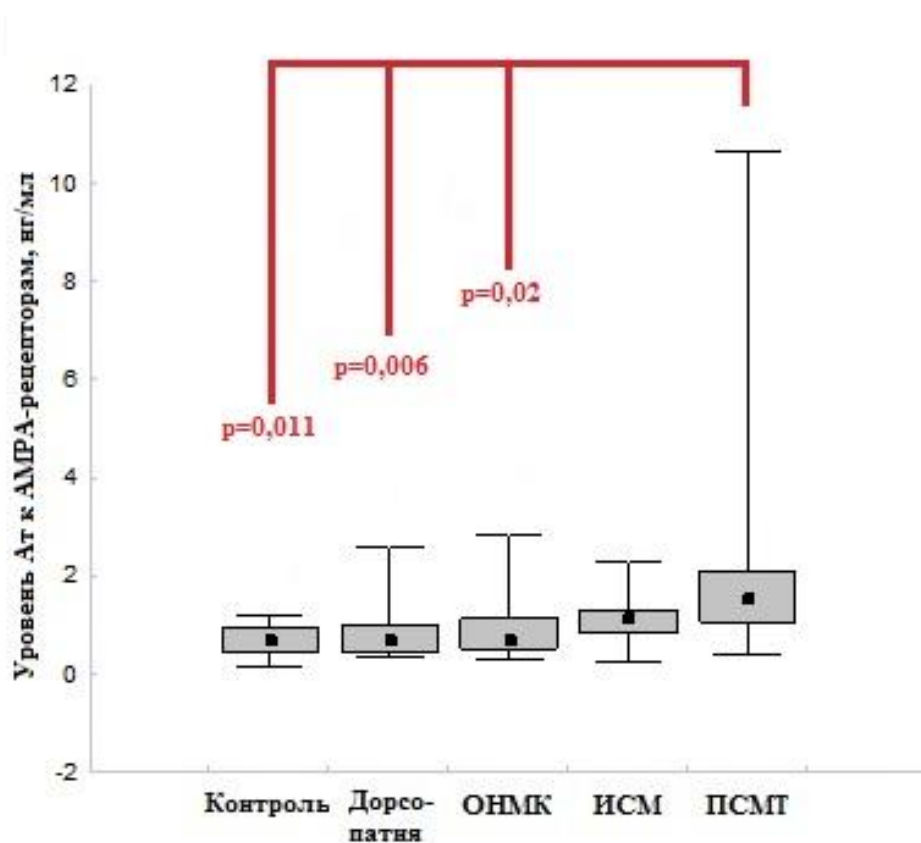


Рисунок 27 – Концентрации Ат сыворотки крови к AMPA-рецепторам глутамата (нг/мл) в группах обследованных пациентов (критерий Краскела–Уоллиса и post-hoc test, диаграмма размаха; медиана [25; 75]).

Следует отметить, что статистически значимой разницы по уровню Ат к АМРА-рецепторам глутамата между подгруппами пациентов с травматической и ишемической миелопатией выявлено не было, несмотря на то, что у пациентов с ПСМТ титр данного биомаркера был выше. Медиана Ат к АМРА-рецепторам в группе пациентов с ИСМ составила 1,12 [0,83; 1,30] нг/мл при среднем значении уровня Ат 1,12 нг/мл ($p>0,05$). При этом высокие значения сывороточных Ат к глутаматным АМРА-рецепторам (более 1,5 нг/мл) выявлены у 6 пациентов с ишемической миелопатией (22,2% от общего количества в подгруппе). Примечательно, что у этих пациентов отмечалось тяжелое течение миелопатии с развитием глубоких двигательных и проводниковых чувствительных расстройств, нарушением функции тазовых органов, то есть клиническая и нейровизуализационная картина характеризовалась обширным повреждением белого вещества спинного мозга.

Изучение концентрации Ат к каинатному типу глутаматных рецепторов в сыворотке крови также продемонстрировало их наибольшее количество в группе пациентов с травмой спинного мозга – при этом медиана Ат к каинатным рецепторам в данной группе превышала заданные референсные значения и составила 1,63 [1,21; 1,83] нг/мл при среднем значении титра 1,57 нг/мл, что было статистически значимо выше, чем медиана Ат к каинатному рецептору в группе пациентов с ОНМК (1,02 [0,63; 1,35] нг/мл, среднее значение 1,02 нг/мл, $p=0,018$), а также в группе пациентов с дорсопатией (0,96 [0,77; 1,25] нг/мл при среднем значении уровня Ат 1,06 нг/мл, $p=0,013$) и в контрольной группе (1,08 [0,89; 1,31] нг/мл при среднем значении уровня Ат к каинатным рецепторам 1,23 нг/мл, $p=0,021$). Данные представлены на рисунке 28.

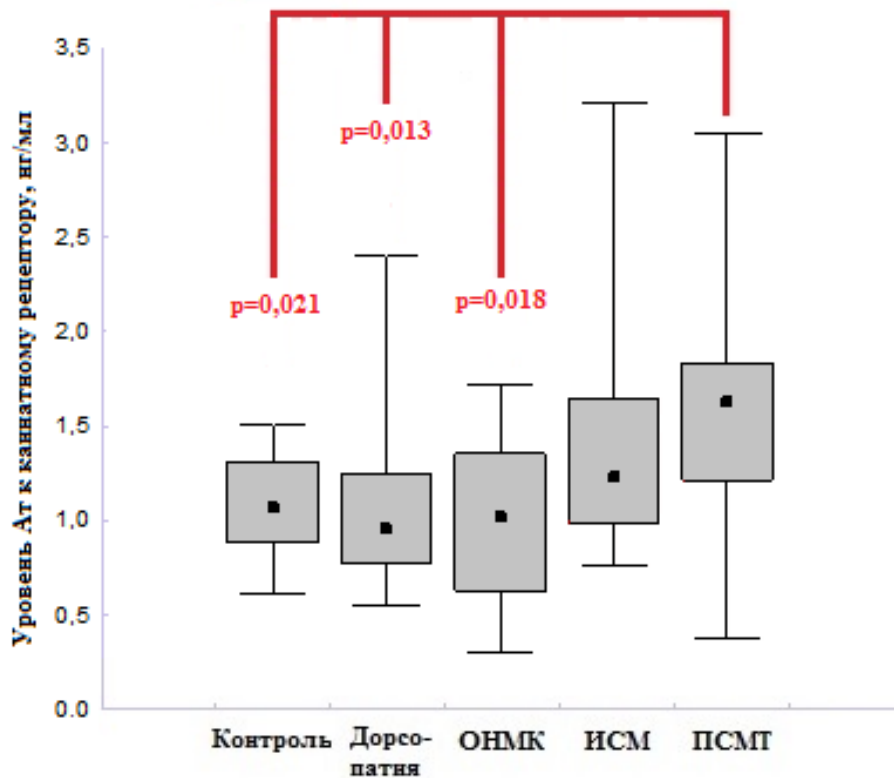


Рисунок 28 – Концентрации Ат сыворотки крови к каинатным рецепторам глутамата (нг/мл) в группах обследованных пациентов (критерий Краскела–Уоллиса и post-hoc test, диаграмма размаха; медиана [25; 75]).

Повышенные значения сывороточного титра Ат к каинатным рецепторам, не превышающие в среднем референсного значения, выявлены в группе пациентов с ИСМ. Медиана Ат к каинатным рецепторам в этой группе составила 1,23 [0,99; 1,64] нг/мл, среднее значение уровня Ат 1,36 нг/мл, максимальное – 3,16 нг/мл. В ходе анализа не было выявлено статистически значимой разницы в концентрации Ат к каинатным рецепторам между подгруппами пациентов с травмой и ишемией спинного мозга ($p > 0,05$). При этом высокие значения Ат сыворотки к каинатным рецепторам (более 1,5 нг/мл) выявлены у 10 пациентов с ИСМ (37% от общего количества в подгруппе). У этих пациентов так же, как и у пациентов данной подгруппы с высокими показателями Ат к AMPA-рецепторам, отмечались тяжелые двигательные расстройства в виде параплегии, глубокого тетра-, парализа и проводниковых расстройств чувствительности с характерной МР-картиной поражения белого вещества.

Необходимо отметить, что в образцах сыворотки крови некоторых пациентов были обнаружены антитела к более чем одному типу рецепторов глутамата. 6 пациентов подгруппы Ia с ИСМ (22,2% от общего количества в подгруппе) и 8 пациентов подгруппы Ib с ПСМТ (32% от общего количества в подгруппе) имели высокие концентрации Ат к NR2-подтипу NMDA- (>2,0 нг/мл) и к AMPA-рецепторам (>1,5 нг/мл), что косвенно указывало на одновременное повреждение как серого, так и белого вещества спинного мозга. В то же время у 15 пациентов (7 с травмой и 8 с ишемией спинного) Ат как к каинатным, так и NR2-рецепторам превышали пороговые значения (1,5 нг/мл и 2 нг/мл соответственно). Кроме того, 10 пациентов (7 с ПСМТ и 3 с ИСМ) демонстрировали обоюдно высокие концентрации Ат к каинатным (1,5-3,0 нг/мл) и к AMPA-рецепторам (1,5-3,3 нг/мл).

Вариации повышения Ат сыворотки более чем к одному типу глутаматных рецепторов с учетом локализации поражения спинного мозга в основных подгруппах Ia и Ib указаны в таблице 12.

Таблица 12 – Одновременное повышение Ат сыворотки крови к разным типам рецепторов глутамата с учетом локализации поражения в подгруппах пациентов с ишемией и травмой спинного мозга

Пораженный отдел спинного мозга	Высокий титр Ат к каинатным и NR2 NMDA-рецепторам		Высокий титр Ат к каинатным и AMPA-рецепторам		Высокий титр Ат к AMPA- и NR2 NMDA-рецепторам	
	ИСМ, n	ПСМТ, n	ИСМ, n	ПСМТ, n	ИСМ, n	ПСМТ, n
Шейный	3	3	2	3	3	4
Грудной	1	3	–	3	2	3
Поясничный	1	–	1	1	1	1
Грудопоясничный	3	1	–	–	–	–
Всего, Абс. (%)	8 (29,6)	7 (28)	3 (11,1)	7 (28)	6 (22,2)	8 (32)
Примечание – уровень значимости для внутригруппового сравнения $p > 0,05$, критерий Манна–Уитни.						

Согласно оценке неврологического статуса, пациенты с повышенным содержанием Ат к NR2-подтипу NMDA-рецепторов имели легкий или умеренный неврологический дефицит, в то время как пациенты с высокими значениями Ат к AMPA/каинатным рецепторам отличались более тяжелыми неврологическими расстройствами ($p > 0,05$).

3.4.2. Показатели уровня антител к рецепторам глутамата в ликворе

Дополнительно к исследованию сыворотки крови у 16 пациентов основной группы Ia с признаками ИСМ (59,3% от общего количества пациентов в группе) и у 17 (53,1%) пациентов с дорсопатией из группы сравнения III был проведен анализ ЦСЖ на содержание Ат к NR2-подтипу NMDA, AMPA- и каинатным рецепторам (подтип 1В и 2В). Концентрацию Ат к NR2-подтипу NMDA и AMPA-рецепторам определяли методом ИФА и выражали аналогично сыворотке в нг/мл, концентрацию Ат к 1В- и 2В-подтипам каинатных рецепторов выражали в ед.оп.

В результате исследования в ликворе пациентов с ишемической миелопатией были обнаружены высокие показатели Ат к NR2-субъединице NMDA-рецепторов с максимальной концентрацией до 43,17 нг/мл. При этом медиана Ат для данной группы составила 8,59 [5,32; 21,70] нг/мл, среднее значение уровня Ат – 14,91 нг/мл. Данные показатели были значимо выше аналогичных в группе пациентов с дорсопатией – медиана Ат 3,23 [2,59; 4,52] нг/мл при среднем значении биомаркера 3,17 нг/мл ($p = 0,0005$).

Сравнение титра Ат ликвора к NR2-подтипу NMDA-рецепторов в двух группах представлено на рисунке 29.

Медиана Ат к AMPA-рецепторам глутамата в группе пациентов с ИСМ не превышала установленные референсные значения и составила 2,43 [1,27; 17,64] нг/мл при среднем значении титра биомаркера 6,93 нг/мл, что не имело статистически значимого отличия от показателей пациентов с дорсопатией –

медиана Ат к AMPA-рецепторам составила 1,38 [1,18; 2,09] нг/мл при среднем значении уровня Ат 2,15 нг/мл, $p=0,1$).

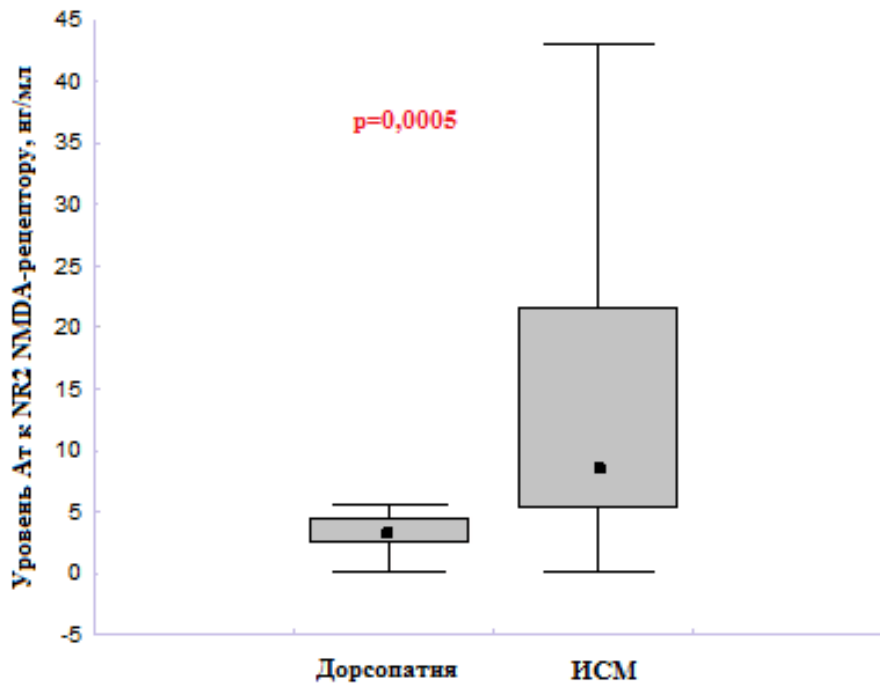


Рисунок 29 – Концентрации Ат ликвора к NR2-подтипу NMDA-рецепторов глутамата (нг/мл) в группах пациентов с ишемией спинного мозга и дорсопатией (критерий Манна-Уитни для 2 групп, диаграмма размаха; медиана [25; 75]).

У пациентов с ишемической миелопатией медиана Ат к 1В-подтипу каинатных рецепторов составила 0,69 [0,65; 1,38] ед.оп., среднее значение Ат – 1,29 ед.оп., при этом в группе сравнения медиана Ат к данному подтипу каинатных рецепторов была 0,66 [0,59; 1,28] ед.оп., среднее значение Ат – 0,92 ед.оп. ($p=0,41$). Медиана Ат к 2В-подтипу каинатных рецепторов в основной подгруппе пациентов с ИСМ составила 0,70 [0,37; 2,05] ед.оп., среднее значение Ат – 1,15 ед.оп., в группе пациентов с дорсопатией медиана Ат к 2В-подтипу каинатных рецепторов была 0,51 [0,36; 0,74] ед.оп., среднее значение Ат – 0,64 ед.оп. ($p=0,38$).

Таким образом, по другим биомаркерам нейротоксичности, выявленным в ликворе (AMPA-, 1В-, 2В-подтипам каинатных рецепторов глутамата), различия между группами пациентов были статистически незначимы, однако у некоторых

пациентов с тяжелым течением миелопатии шейной локализации отмечалась сравнительно высокая концентрация Ат ЦСЖ к AMPA-рецепторам и 2В-подтипу каинатных глутаматных рецепторов (рисунок 30).

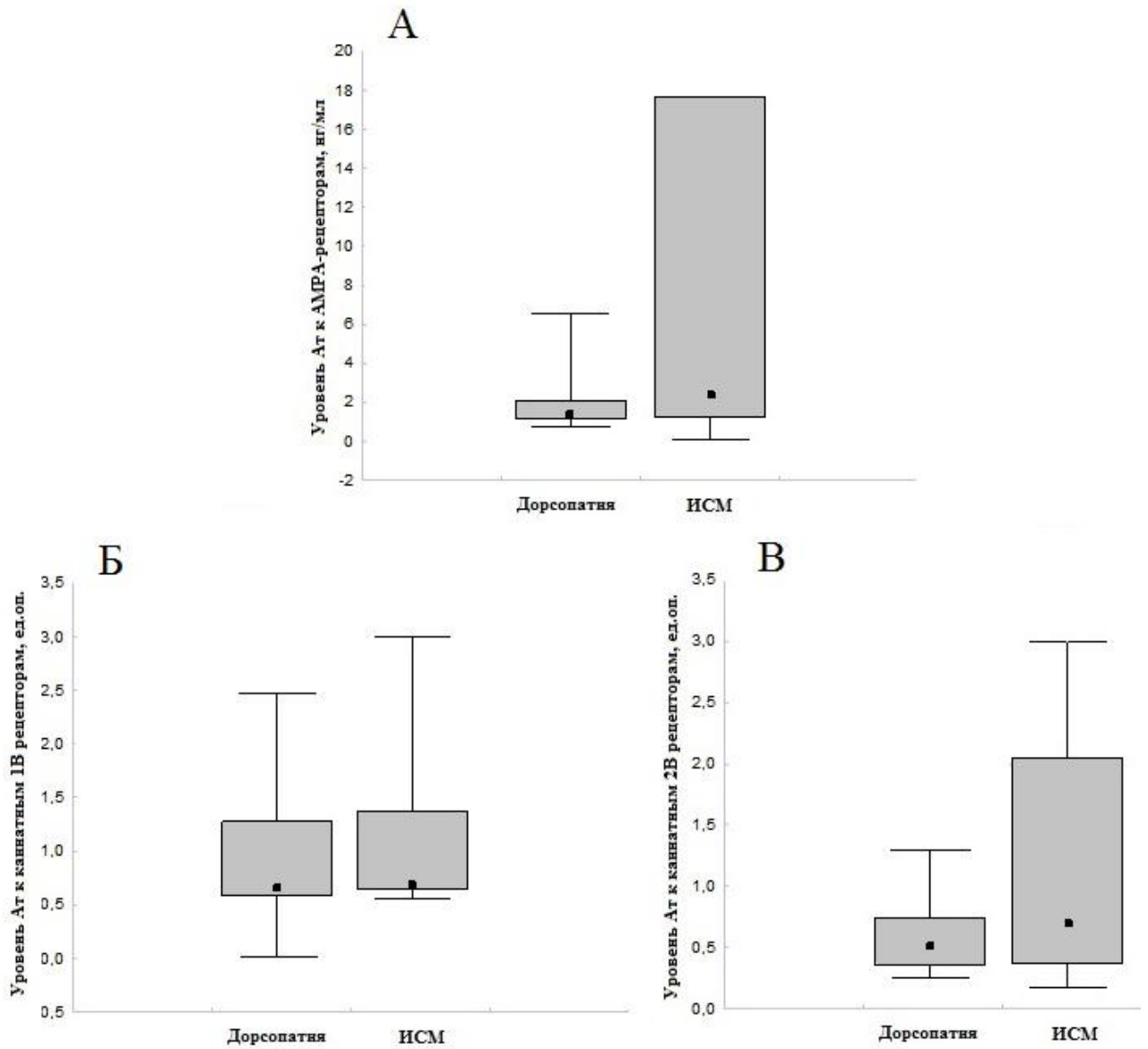


Рисунок 30 – Концентрации Ат ликвора к AMPA- (А) (нг/мл), 1В- (Б) и 2В-каинатным (В) рецепторам (ед.оп.) глутамата в группах пациентов с ишемией спинного мозга и дорсопатией (критерий Манна–Уитни для 2 групп, диаграмма размаха; медиана [25; 75], $p > 0,05$).

Из проведенного анализа следует, что у пациентов с клиническими и нейровизуализационными признаками ИСМ в сыворотке крови и ликворе отмечалось статистически значимое повышение титра Ат к NR2-подтипу NMDA-глутаматных рецепторов, что, вероятно, свидетельствует о преимущественном сегментарном поражении серого вещества спинного мозга. Кроме того, у отдельных пациентов данной группы, страдавших более тяжелым течением миелопатии, также было выявлено статистически незначимое повышение концентрации Ат к двум другим типам биомаркеров нейротоксичности – AMPA-рецепторам (преимущественно в ликворе) и каинатным рецепторам (преимущественно в сыворотке), что, по-видимому, связано с более обширным поражением поперечника и длинника спинного мозга.

3.4.3. Показатели уровня антител к белку S100 β в сыворотке обследованных пациентов

В качестве сравнительного маркера по отношению к биомаркерам нейротоксичности (Ат к основным типам рецепторов глутамата) нами была исследована концентрация Ат к белку S100 β – основного лабораторного биохимического маркера, ассоциированного с повреждением и нарушением проницаемости ГЭБ. Ат к белку S100 β определяли в сыворотке пациентов I, II, III, V групп методом ИФА и выражали в ед.оп. Учитывая дизайн исследования и значимую долю пациентов с подострым и хроническим течением ишемической и травматической миелопатии, предполагалось обнаружение в сыворотке крови высоких показателей Ат к данному биомаркеру.

Медиана Ат к белку S100 β в группе пациентов Ia с ИСМ составила 0,08 [0,06; 0,12] ед.оп. при среднем значении уровня биомаркера 0,10 ед.оп. и максимальном значении – 0,27 ед.оп.

У пациентов с травмой спинного мозга (группа Ib) медиана Ат к белку S100 β составила 0,06 [0,05; 0,08] ед. оп. при среднем значении титра Ат к S100 β 0,07 ед. оп. и максимальном значении – 0,13 ед. оп.

В группе сравнения II с ОНМК медиана Ат к белку S100 β составила 0,08 [0,06; 0,09] ед. оп. при среднем значении концентрации биомаркера 0,09 ед.оп. и максимальном значении – 0,20 ед. оп.

Медиана Ат к белку S100 β в группе сравнения III с дорсопатией и неосложненной травмой позвоночника составила 0,08 [0,07; 0,12] ед. оп. Среднее значение биомаркера немного превышало установленный порог и составило 0,13 ед. оп. В данной группе максимальное значение Ат к белку S100 β было 0,76 ед. оп. и превышало аналогичный показатель в других группах (рисунок 31).

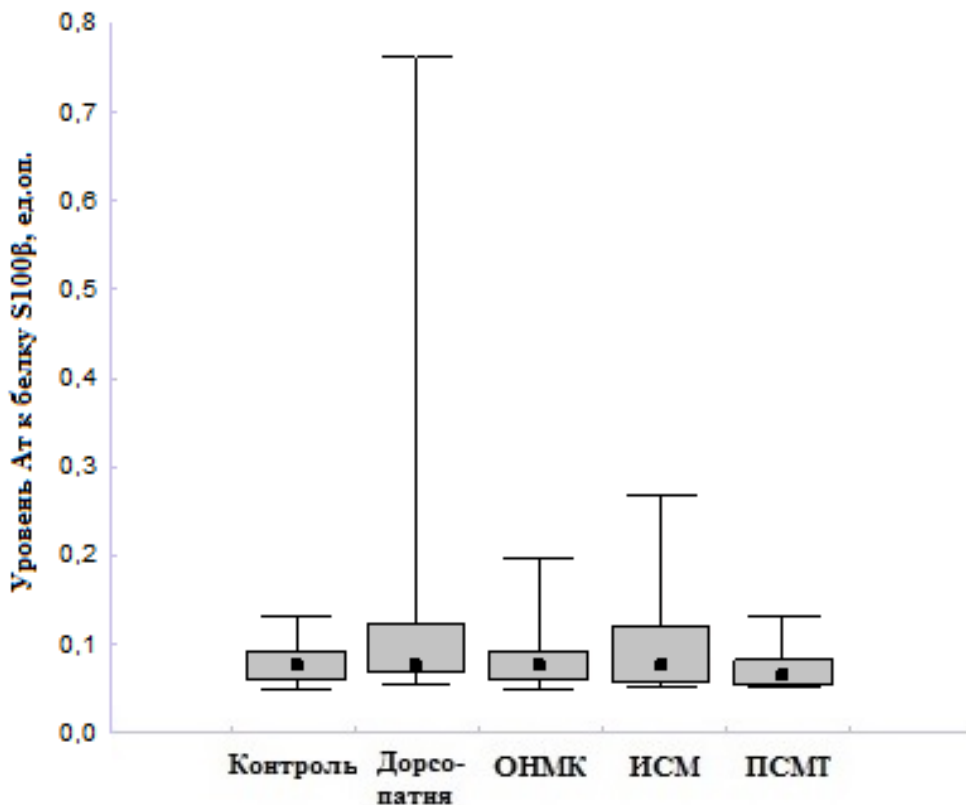


Рисунок 31 – Концентрации Ат сыворотки крови к белку S100 β (ед.оп.) в группах обследованных пациентов (критерий Краскела–Уоллиса и post-hoc test, диаграмма размаха; медиана [25; 75], $p > 0,05$).

В итоге, несмотря на незначительное превышение референсных значений концентрации Ат к белку S100 β в группах пациентов с ишемической миелопатией и дорсопатией, значимой разницы данного показателя среди всех обследованных групп обнаружено не было ($p>0,05$).

3.5. Выявленные корреляционные связи

В рамках дизайна настоящего исследования поиск возможных корреляционных связей имел большое значение для объективизации представленного лабораторного метода диагностики ишемии и травмы спинного мозга, основанного на обнаружении в биологических жидкостях Ат к основным рецепторам возбуждающего нейромедиатора глутамата.

Одной из обнаруженных корреляционных связей была связь между значениями концентраций биомаркеров нейротоксичности – Ат к рецепторам глутамата – и размерами очага миелопатии по данным магнитно-резонансного исследования.

Так, у пациентов с ИСМ была отмечена положительная умеренная корреляционная связь между концентрацией Ат к NR2-подтипу NMDA-рецепторов глутамата в сыворотке крови и размером очага миелоишемии, выявленным посредством МРТ ($r=0,49$, $p<0,05$), что свидетельствовало о попадании в кровоток большего количества Ат при расширении области ишемического поражения спинного мозга и повышении проницаемости сосудов в очаге (рисунок 32).

В то же время наблюдалась прямая корреляция высокой тесноты связи ($r=0,73$, $p<0,05$) между уровнем Ат к каинатным рецепторам в сыворотке крови и размером очага миелопатии по данным МРТ в подгруппе пациентов с травмой позвоночника и спинного мозга, что указывало на роль процессов нейротоксичности в развитии «вторичного очага» повреждения спинного мозга (рисунок 33).

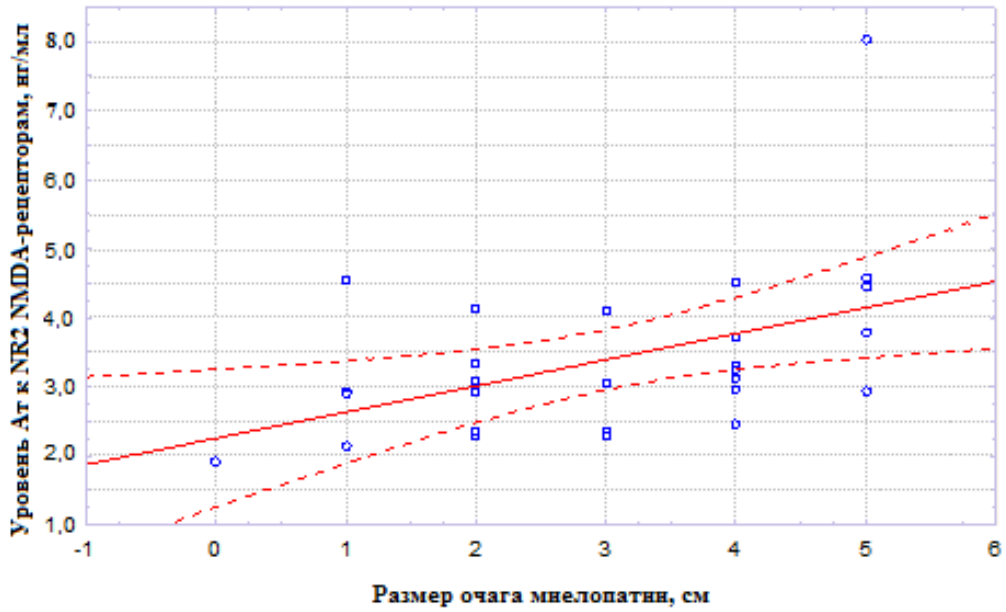


Рисунок 32 – Прямая корреляционная связь между титром Ат к NR2-подтипу NMDA-рецепторов глутамата (нг/мл) в сыворотке крови и размером очага миелопатии по данным МРТ (см) в подгруппе пациентов с ИСМ (коэффициент ранговой корреляции Спирмена, $r=0,49$, $p<0,05$).

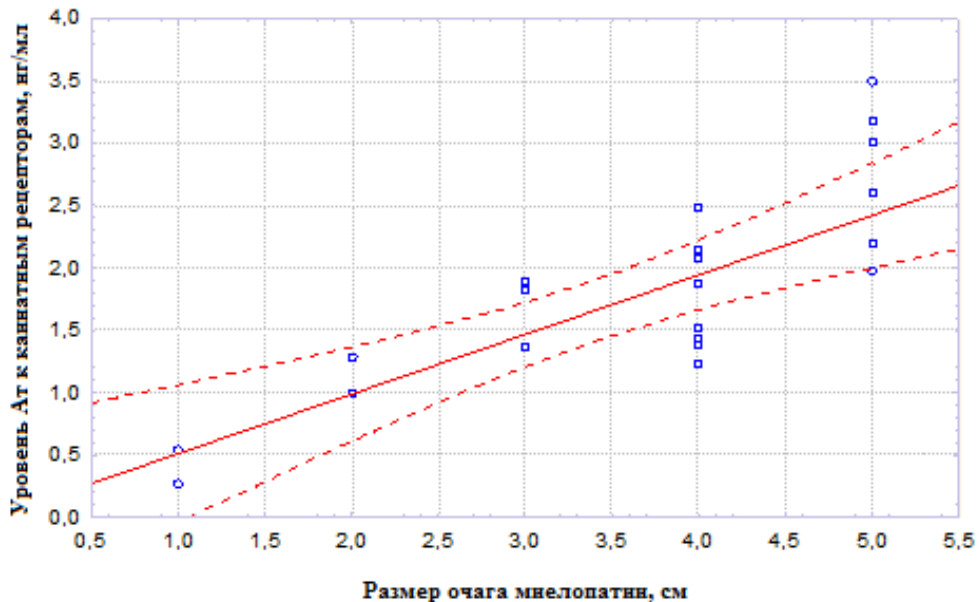


Рисунок 33 – Прямая корреляционная связь между титром Ат к каннатным рецепторам глутамата (нг/мл) в сыворотке крови и размером очага миелопатии по данным МРТ (см) в подгруппе пациентов с ПСМТ (коэффициент ранговой корреляции Спирмена, $r=0,73$, $p<0,05$).

Кроме связи с объективными данными нейровизуализации, были выявлены корреляционные связи между концентрацией Ат к рецепторам глутамата в сыворотке крови и длительностью заболевания.

В подгруппе пациентов с ишемической миелопатией выявлялась обратная умеренная корреляционная связь между титром Ат к NR2-подтипу NMDA-рецепторов глутамата в сыворотке крови и сроками заболевания в месяцах ($r=-0,45$, $p<0,05$), что указывало на постепенную деградацию искомым Ат и их элиминацию из периферического кровотока (рисунок 34).

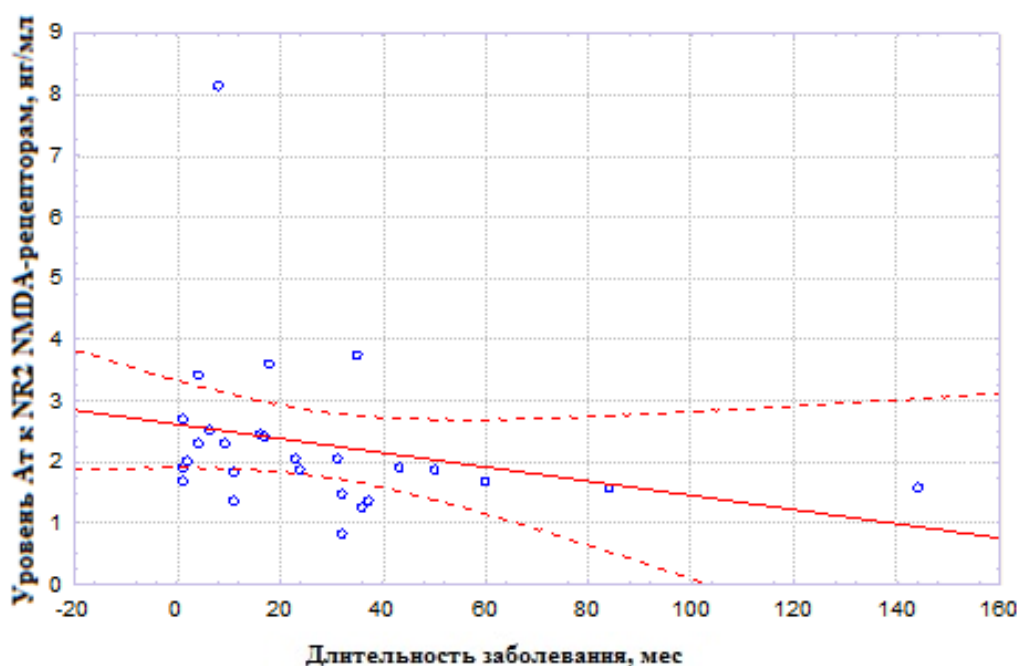


Рисунок 34 – Обратная корреляционная связь между титром Ат к NR2-подтипу NMDA-рецепторов глутамата (нг/мл) в сыворотке крови и длительностью заболевания (месяцы) в подгруппе пациентов с ИСМ (коэффициент ранговой корреляции Спирмена, $r=-0,45$, $p<0,05$).

В подгруппе пациентов с травматической миелопатией, наоборот, определялась прямая высокая корреляционная связь между уровнем Ат к канинатым рецепторам в сыворотке крови и временем от момента получения травмы ($r=0,81$, $p<0,05$), что, по-видимому, было связано с большим числом пострадавших в промежуточном периоде травмы спинного мозга и свидетельствовало о продолжающейся выработке Ат и стабилизации их количества в крови (рисунок 35).

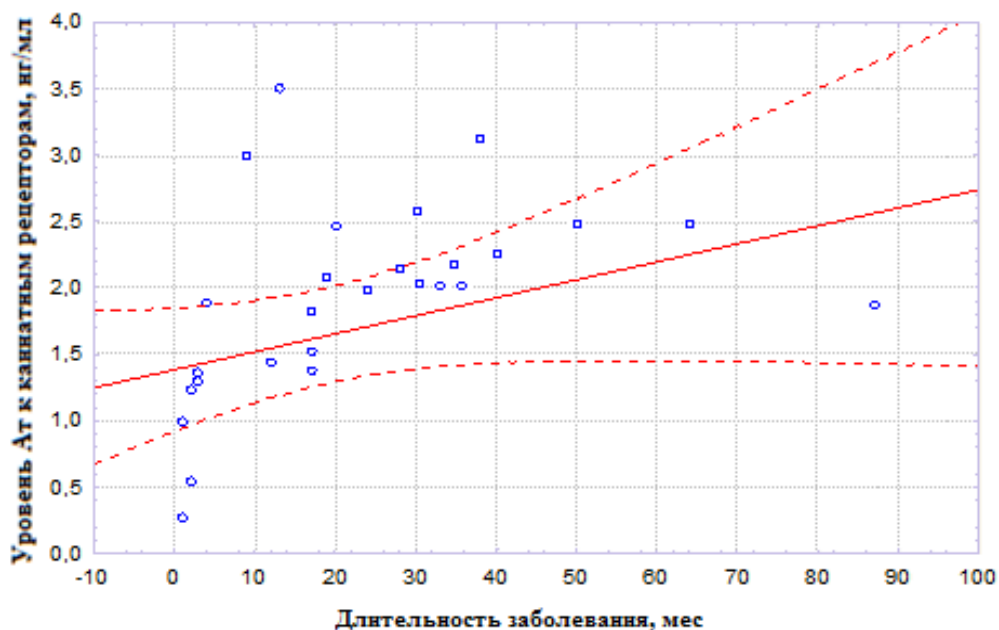


Рисунок 35 – Прямая корреляционная связь между титром Ат к каинатным рецепторам глутамата (нг/мл) в сыворотке крови и длительностью заболевания (месяцы) в подгруппе пациентов с ПСМТ (коэффициент ранговой корреляции Спирмена, $r=0,81$, $p<0,05$).

3.6. Клиническое, нейровизуализационное и лабораторное обследование пациентов с воспалительными миелопатиями

Ввиду важности практических вопросов дифференциального диагноза между ишемическими и воспалительными миелопатиями, в рамках настоящего исследования дополнительно были изучены данные клинического, инструментального и лабораторного обследования пациентов с воспалительным поражением спинного мозга.

Обследованные пациенты (6 женщин, 4 мужчин) предъявляли жалобы на внезапное или постепенное развитие слабости в ногах, онемение туловища, рук и/или ног, задержку или недержание мочи и кала. Клиническая картина была представлена в основном центральным (реже – периферическим) нижним парапарезом и параплегией, нарушением поверхностной и глубокой

чувствительности по проводниковому типу, расстройством функции тазовых органов.

Всем пациентам проведено магнитно-резонансное исследование, на котором определялись очаги миелопатии в виде гиперинтенсивного сигнала на T2 и STIR, захватывающие более двух сегментов спинного мозга и более трети его поперечника, накапливающие введенное контрастное вещество. В целом МР-картина соответствовала воспалительному поражению спинного мозга (рисунок 36).

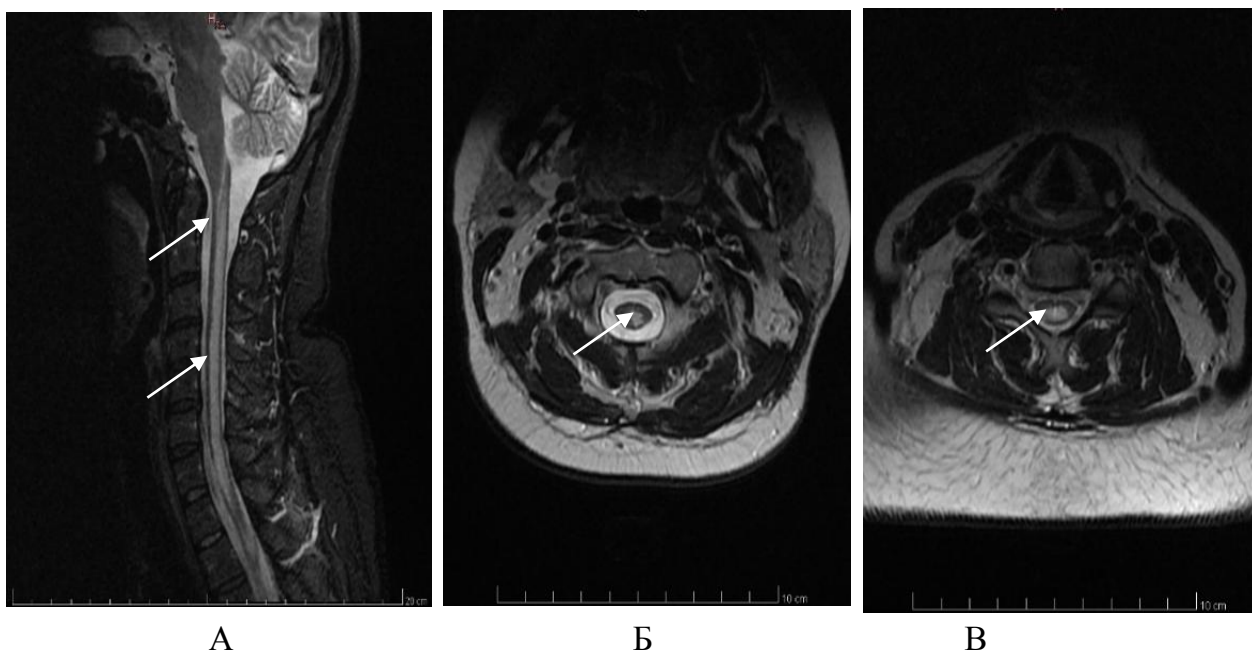


Рисунок 36 – МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга в режимах STIR (А) и T2 (Б, В) пациентки Т., 42 лет с заболеванием спектра оптиконейромиелита (болезнь Девика) в виде продольного распространенного поперечного миелита с поражением шейного и грудного отделов спинного мозга, ассоциированного с антителами к аквапорину 4 (стрелками указан протяженный гиперинтенсивный очаг миелопатии на уровне С1–Th1).

Сравнительное изучение концентрации сывороточных Ат к NR2-подтипу NMDA-рецепторов глутамата выявило значимую разницу между группами пациентов с ИСМ и воспалительной миелопатией ($p=0,008$). Среднее значение Ат к NR2-подтипу NMDA-рецепторов в группе пациентов с воспалительной миелопатией составило 0,3 нг/мл при максимальном значении 2,01 нг/мл. При этом, как уже было указано ранее, среднее значение Ат к NR2 в группе пациентов с ИСМ составило 2,30 нг/мл при максимальном значении 8,2 нг/мл (рисунок 37).

Средние показатели титра Ат к AMPA-рецептору глутамата в сыворотке крови пациентов с воспалительной миелопатией составили 1,03 нг/мл при максимальном значении 1,35 нг/мл, что не превышало пороговые значения и не отличалось от аналогичного показателя в группе пациентов с ишемической миелопатией – среднее значение 1,1 нг/мл при максимальном 2,1 нг/мл ($p>0,05$, рисунок 38).

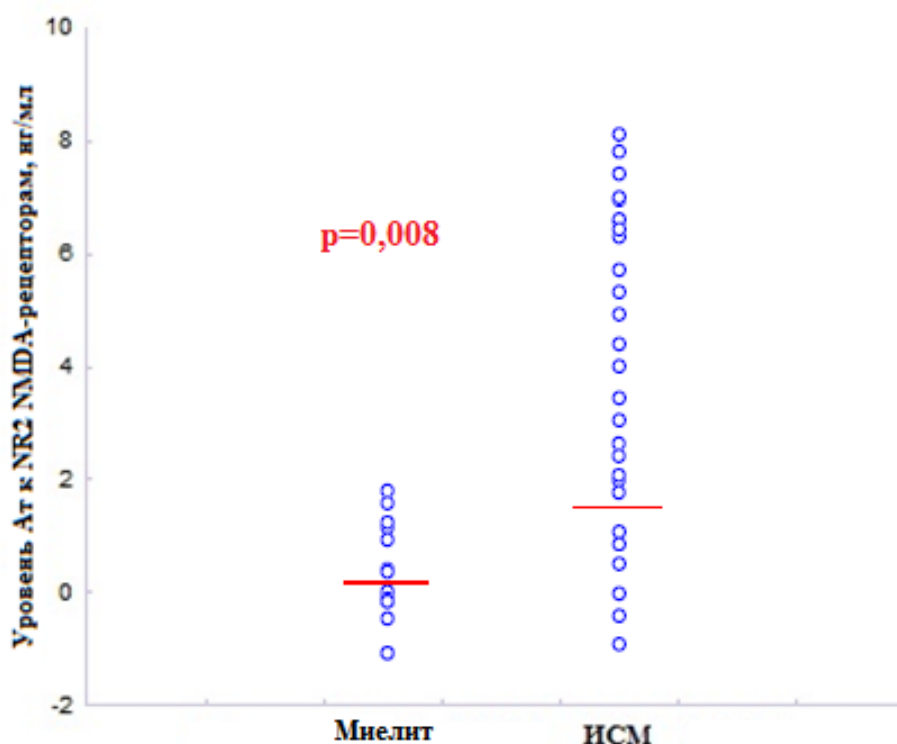


Рисунок 37 – Концентрации Ат сыворотки крови к NR2-подтипу NMDA-рецепторов глутамата (нг/мл) в группах пациентов с воспалительной миелопатией и ишемией спинного мозга (критерий Манна–Уитни для 2 групп).

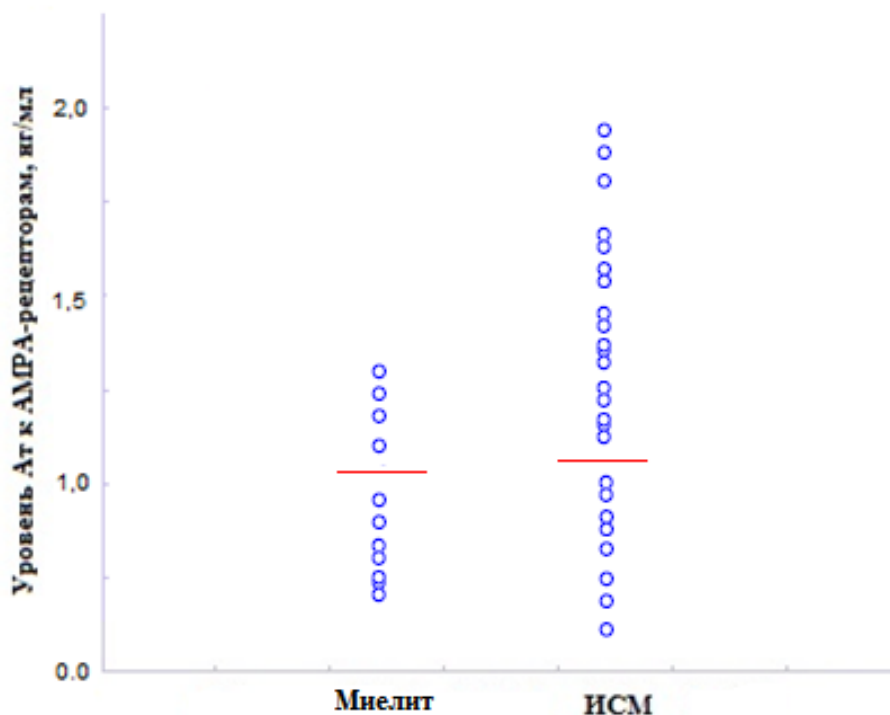


Рисунок 38 – Концентрации Ат сыворотки крови к АМРА-рецепторам глутамата (нг/мл) в группах пациентов с воспалительной миелопатией и ишемией спинного мозга (критерий Манна–Уитни для 2 групп, $p > 0,05$).

Среднее значение концентрации Ат сыворотки крови к каинатному рецептору в группе пациентов с воспалительной миелопатией также не превышало пороговых цифр и составило 1,11 нг/мл при максимальной концентрации 1,63 нг/мл (рисунок 39).

Таким образом, в сыворотке крови пациентов с воспалительной миелопатией увеличение концентрации биомаркеров глутамата не выявлено.

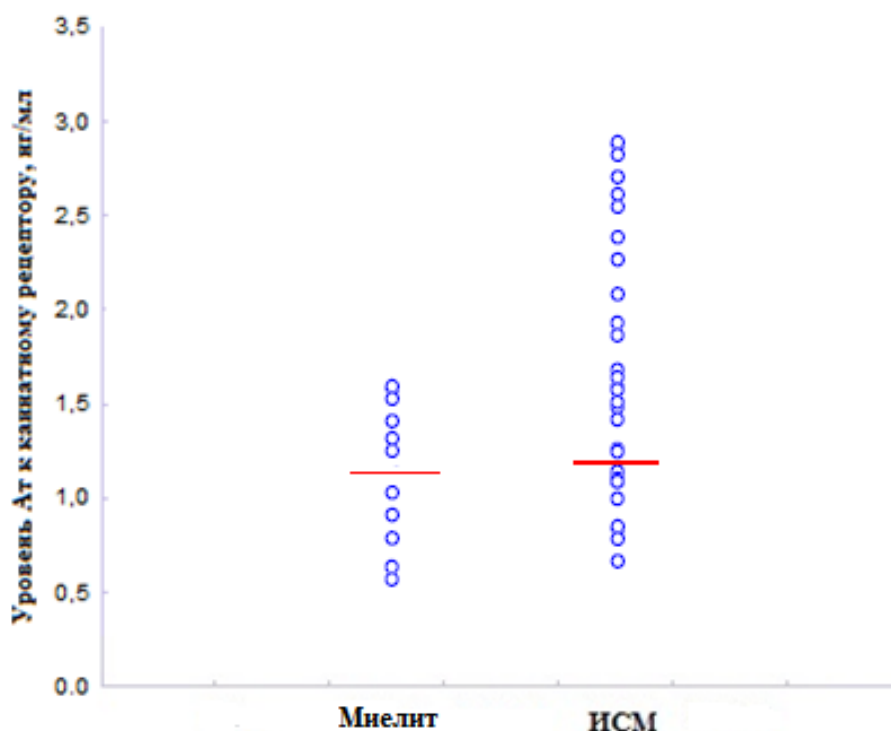


Рисунок 39 – Концентрации Ат сыворотки крови к каинатному рецептору глутамата (нг/мл) в группах пациентов с воспалительной миелопатией и ишемией спинного мозга (критерий Манна–Уитни для 2 групп, $p > 0,05$)

Исследование ЦСЖ является важной составляющей комплексного обследования пациентов с воспалительными миелопатиями, в связи с чем в рамках настоящей работы были изучены показатели Ат к NR2-подтипу NMDA-рецепторов глутамата в ликворе пациентов данной группы. Полученные результаты сравнивали с данными анализа ликвора 16 пациентов с ИСМ. В результате исследования в ликворе пациентов с воспалительной миелопатией не было обнаружено увеличения титра Ат к указанным рецепторам. Медиана Ат для данной группы составила 1,45 [1,03; 2,70] нг/мл, среднее значение уровня Ат – 2,63 нг/мл. Данные показатели были значимо ниже аналогичных в группе пациентов с ИСМ – медиана Ат к NR2 – 8,59 [5,32; 21,70] нг/мл, среднее значение уровня Ат – 14,91 нг/мл ($p=0,004$).

Сравнение титра Ат ликвора к NR2-подтипу NMDA-рецепторов в двух группах представлено на рисунке 40.

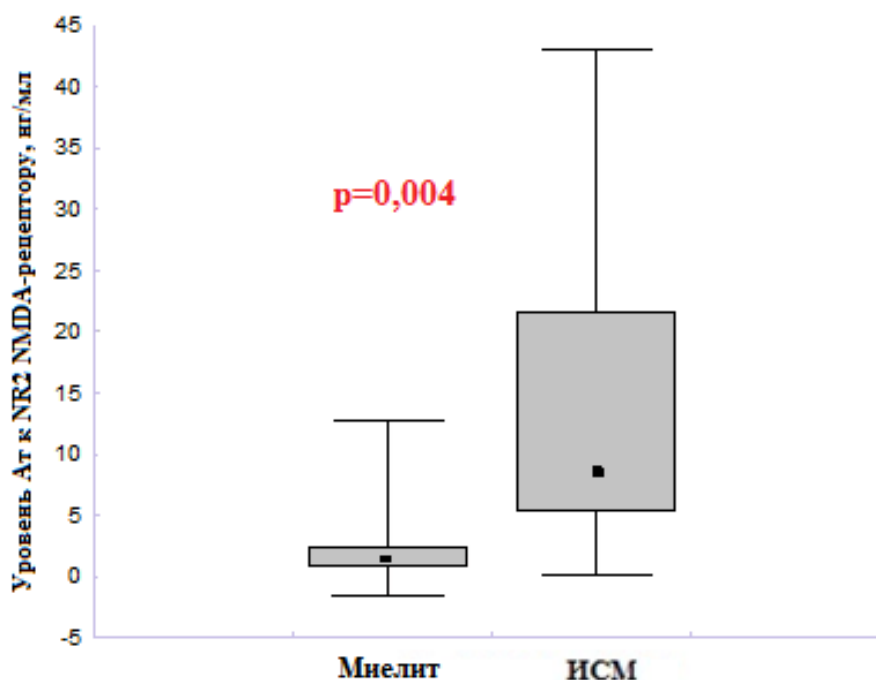


Рисунок 40 – Концентрации Ат ликвора к NR2-подтипу NMDA-рецепторов глутамата (нг/мл) в группах пациентов с воспалительной миелопатией и ишемией спинного мозга (критерий Манна–Уитни для 2 групп).

* * *

Приведенные результаты исследования свидетельствуют, что развитие ишемического и травматического поражения спинного мозга сопровождается значимым повышением Ат сыворотки крови и ликвора к основным типам рецепторов глутамата: для ИСМ характерно повышение титра Ат к NR2-субъединице NMDA-рецепторов более 2,0 нг/мл, для ПСМТ – к AMPA- и каинатным рецепторам глутамата более 1,5 нг/мл. При этом повышенное количество Ат к NR2 ассоциировано с преимущественным поражением серого вещества спинного мозга, повышенное количество Ат к AMPA/каинатным рецепторам – с поражением белого вещества. Развитие процессов глутаматной нейротоксичности и их интенсивность тесно связаны с формированием размеров очага ишемической и травматической миелопатии. Показано, что воспалительные процессы в спинном мозге не сопровождаются повышением концентрации Ат к рецепторам глутамата в сыворотке крови и ликворе.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В связи с тяжестью клинических проявлений, стойкой потерей трудоспособности, неоднозначностью диагностических подходов и сложностью в выборе методов лечения, ишемические и травматические поражения спинного мозга представляют актуальную медико-социальную проблему. В настоящее время стандартным методом диагностики ишемии и травмы спинного мозга является МРТ, однако ввиду неспецифичности клинической картины данный метод проводится в первую очередь для дифференциальной диагностики с целью исключения различных компрессионных и некомпрессионных причин миелопатии (Sanchez A.M.G. et al., 2011; Gaillard F. et al., 2015; Weidauer S., et al., 2015). Также отмечено, что изменения при проведении стандартного 1,5Т МР-исследования могут не появляться в течение нескольких суток от клинического дебюта заболевания (Nedeltchev K. et al., 2004; Thurnher M.M. et al., 2006; Nogueira R.G. et al., 2012; Weidauer S. et al, 2015).

Использование высокотехнологичных методов нейровизуализации (МРТ в режимах ДВИ, ДТИ, МР-спектроскопия, ПЭТ, ОФЭКТ) ограничено техническими и экономическими трудностями (Ellingson V.M. et al., 2014). Это обуславливает поиск и внедрение альтернативных, чувствительных и специфичных методов, способных в комплексе с традиционным клиническим и нейровизуализационным обследованием, повысить эффективность диагностики ишемии и травмы спинного мозга.

Современные достижения в изучении патогенеза ишемического и травматического поражения спинного мозга, понимание роли глутаматной нейротоксичности в формировании «вторичного очага» повреждения, его влияния на клиническую и лабораторную картину заболевания способствуют поиску новых биохимических маркеров (Oyinbo C.A., 2011). Использование биомаркеров глутамата в комплексе с клиническим и инструментальным обследованием

способно улучшить диагностику и динамическую оценку тяжести заболевания, а также содействовать разработке новых подходов и принципов персонифицированной терапии.

В настоящей диссертационной работе были обследованы пациенты как с ишемическим, так и с травматическим поражением спинного мозга, составившие две основные группы исследования. Основным критерием включения в исследование было отсутствие анамнестических, клинических и параклинических данных о ранее перенесенных ишемических церебральных и спинальных инсультах, травмах головного и спинного мозга, а также выполненные нейровизуализационные исследования, подтверждающие наличие очагов ишемической или травматической миелопатии. В исследование не включали пациентов с заболеваниями и состояниями, которые потенциально могли бы влиять на концентрацию искомым биохимических маркеров. Одну группу сравнения составили пациенты с ОНМК по ишемическому типу, у которых предполагалось развитие схожих процессов глутаматной нейротоксичности, другую – пациенты с дорсопатией как фактором риска развития ишемической миелопатии, а также пациенты с неосложненной травмой позвоночника. Отдельную группу сравнения составили пациенты с воспалительными миелопатиями. Группу контроля составили здоровые добровольцы без признаков соматических и неврологических заболеваний. Все участники исследования были сопоставимы по полу и возрасту.

Наиболее частыми причинами ПСМТ в нашем исследовании были бытовая кататравма (52%) и дорожно-транспортные происшествия (28%), что соответствует данным литературы (Гранди Д., Суэйн Э., 2008; Jutzeler C.R. et al., 2016). Подробное обследование позволило установить, что у пациентов наиболее частой причиной ИСМ становились грыжи МПД – 44%, что отличается от данных зарубежных литературных источников (Nedeltchev K. et al., 2004; Vargas M.I. et al., 2015; Weidauer S. et al., 2015), позиционирующих патологию аорты как основную причину ишемической миелопатии, однако не противоречит предшествовавшим отечественным исследованиям (Скоромец А.А. и соавт.,

2003). Вероятно, это связано с превалирующим числом пациентов в подостром и хроническом периодах миелоишемии. При этом у пациентов с ИСМ и ПСМТ изолированное поражение спинного мозга чаще локализовалось на шейном (37% и 32% соответственно) и грудном (22,2% и 28% соответственно) уровнях. Схожие данные представлены в работах А.А. Скоромца, Д. Гранди (Скоромец А.А. и соавт., 2003; Гранди Д., Суэйн Э., 2008).

До инструментального и лабораторного обследования всем пациентам выполнено исследование неврологического статуса, пациентам основных групп – с использованием специализированных шкал MRC и ASIA. Обращало внимание, что у большинства пациентов (90%) клиническая картина поражения спинного мозга характеризовалась двигательными расстройствами в виде центрального нижнего парапареза или параплегии, нарушениями поверхностной и глубокой чувствительности по проводниковому типу, расстройством функций тазовых органов. Таким образом, можно утверждать о неспецифичности клинической картины ишемии и травмы спинного мозга, что отмечалось авторами предшествовавших исследований (Nedeltchev K. et al., 2004; Oyinbo C.A., 2011; Vongveeranonchai N. et al., 2014). При этом в нашем исследовании у пострадавших с ПСМТ течение миелопатии было значимо тяжелее, чем у пациентов с ишемической миелопатией ($p \leq 0,05$), что, вероятно, зависело от характера повреждения позвоночника и развития спинального шока.

Для объективизации ишемического и травматического поражения спинного мозга всем пациентам выполнялось нейровизуализационное исследование на 1,5Т МР-томографе. Пациентам, имевшим противопоказания к МРТ, выполнялась КТ-миелография. МР-обследование пациентов с ИСМ продемонстрировало, что наиболее часто очаг ишемии локализовался в бассейне ПСА вне зависимости от пораженного отдела спинного мозга, что в целом соответствует данным литературы (Weidauer S. et al., 2015).

У пациентов обеих основных групп проводилась оценка размеров МР-гиперинтенсивных очагов миелопатии в см по длиннику спинного мозга. Анализ МР-сканов показал, что у пациентов с ИСМ и ПСМТ наиболее часто встречались

очаги миелопатии 6-8 см в длину (25,9% и 30% соответственно), реже – очаги длиной до 1 см (18,5% и 10% соответственно) и больше 8 см (18,5% и 10% соответственно). При этом разница между группами была статистически незначимой ($p>0,05$). Мы не смогли сравнить полученные результаты с данными литературных источников ввиду того, что нами не было найдено аналогичных по задачам научных работ. Результаты данного анализа позволяют судить о потенциальном влиянии процессов глутаматной нейротоксичности на развитие очага «вторичного повреждения» спинного мозга с его соответствующим увеличением в размерах, что может быть зафиксировано применяемыми методами нейровизуализации.

Наряду с клинико-инструментальным обследованием, согласно основной гипотезе исследования о роли глутаматной нейротоксичности в патогенезе ишемического и травматического поражения спинного мозга, нами был осуществлен лабораторный анализ соответствующих биомаркеров с применением методики ИФА. Проводилось определение Ат к основным типам ионотропных рецепторов возбуждающего нейромедиатора глутамата (NR2-подтип NMDA-, AMPA- и каинатные рецепторы) в сыворотке крови и ликворе пациентов с ишемией и травмой спинного мозга, а также в группах сравнения и контроля.

При сравнительном анализе с использованием статистических методов было выявлено, что концентрация Ат к NR2-подтипу NMDA-рецепторов глутамата в группе пациентов с ИСМ (среднее значение 2,30 нг/мл) была значимо выше, чем аналогичный показатель в группе пациентов с дорсопатией ($p=0,0001$) и в контрольной группе ($p=0,013$). При этом титр Ат к NR2 у пациентов с инфарктом головного мозга был также повышен (среднее значение 1,96 нг/мл, $p>0,05$), что согласуется с работами профессора С.А. Дамбиновой о роли данного биомаркера в диагностике первичного и повторного инфаркта головного мозга (Дамбинова С.А. и соавт., 2013; Dambinova S.A. et al., 2008; Weissman J.D. et al., 2011; Dambinova S.A. et al., 2012). В то же время в сыворотке крови пострадавших с ПСМТ было выявлено значимое повышение титра Ат к AMPA- и каинатным рецепторам глутамата (средние значения 2,02 нг/мл и 1,57 нг/мл соответственно).

Полученные клинико-лабораторные закономерности, подтвержденные нейровизуализационными методами, позволяют детализировать топическое поражение поперечника спинного мозга с учетом нарушения глутаматергической передачи.

Известно, что в головном мозге объем белого и серого вещества примерно одинаков, в то время как морфологический состав спинного мозга представлен преимущественно белым веществом за счет многочисленных нисходящих и восходящих проводящих путей (Вишневикий А.А., Шулешова Н.В., 2014; Martirosyan N.L. et al., 2011).

Повреждение серого вещества при относительной сохранности белого, например, при центральном спинальном синдроме, приводит к сегментарной двигательной или сенсорной дисфункции и обычно не вызывает дефицита ниже уровня поражения. Наиболее тяжелые клинические последствия и осложнения ишемии и травмы спинного мозга обычно связаны с повреждением белого вещества и соответствующих корково-спинальных связей. Поэтому даже сегментарное поражение белого вещества в спинном мозге может нарушить аксональную передачу в восходящих и нисходящих трактах, приводя к тяжелым двигательным расстройствам, проводниковым расстройствам чувствительности, нарушению функции тазовых органов и другим осложнениям (Kanellopoulos G.K. et al., 2000; Panov A.V., 2012).

Сравнительные исследования спинного мозга и корковых культур мышечных клеток показали, что нейроны спинного мозга гораздо менее уязвимы при активации NMDA- и более уязвимы при активации AMPA/каинатных глутаматных рецепторов. Эксперименты на животных с неполной контузионной травмой спинного мозга также показали, что наиболее значимый неврологический дефицит был вызван вторично, опосредованно активацией AMPA/каинатных рецепторов (Kanellopoulos G.K. et al., 2000; Panov A.V., 2012).

Таким образом, можно установить, что при повреждении спинного мозга как NMDA-, так и AMPA/каинатные глутаматные рецепторы играют важную роль не только в процессе нейротоксичности, вызванной гибелью нейронов, но и в

посттравматической (-ишемической) дегенерации белого вещества (Misu I. et al., 2006; Panov A.V., 2012). Следовательно, постишемическая активация NMDA-рецепторов является основным механизмом гибели нейронов в сером веществе спинного мозга, в то время как активация AMPA/каинатных рецепторов глутамата способствует повреждению аксонов, олигодендроцитов и белого вещества в целом (Kanellopoulos G.K. et al., 2000; Panov A.V., 2012).

С другой стороны, в сыворотке крови некоторых пациентов с тяжелым течением ИСМ и ПСМТ определялось повышенное количество Ат более чем к одному типу глутаматных рецепторов. Наиболее часто отмечалось сочетание высокого титра Ат к NR2 NMDA- и каинатным рецепторам, а также к NR2- и AMPA-рецепторам. Подобные параллели, вероятно, связаны с регулирующей функцией рецепторов глутамата в отношении артериального (NMDA-рецепторы), венозного (AMPA/каинатные рецепторы) и микрососудистого кровообращения, что лежит в основе концепции «нейрососудистой единицы», и предполагают одновременное поражение как серого, так и белого вещества спинного мозга (Dambinova S.A. et al., 2017; Gennarelli T.A. et al., 2017).

Фактором, свидетельствующим о высокой чувствительности биомаркеров глутамата, стало обнаружение значимого превышения концентрации Ат к NR2-подтипу NMDA-рецепторов в ликворе пациентов с ИСМ. Высокие показатели Ат к NR2 (до 43,17 нг/мл), по-видимому, связаны с их длительной циркуляцией в ликворе и замедленной элиминацией.

В качестве сравнительного биомаркера, не имеющего отношения к семейству глутаматных рецепторов, нами были исследованы Ат к белку S100 β , который ассоциируется с нарушением проницаемости ГЭБ (Симхес Ю.В. и соавт., 2016). Выявлено, что средние показатели Ат к S100 β не превышали установленного порогового значения ни в одной из исследуемых групп. Превышение пороговых значений отмечалось у некоторых пациентов с дорсопатией в виде дискогенной радикулопатии и с неосложненной травмой позвоночника. Эти результаты находят подтверждение в обзорном исследовании M. Pouw и H. Wolf, в котором описано повышение данного маркера при

переломах позвонков компрессии корешков без поражения самого спинного мозга (Pouw M.H. et al., 2009; Wolf H. et al., 2014), и не позволяют рассматривать Ат к S100 β в качестве биомаркера ишемического и травматического поражения спинного мозга.

По результатам корреляционного анализа были установлены положительные связи между показателями Ат к глутаматным рецепторам в крови пациентов с ишемией и травмой спинного мозга и данными нейровизуализации – размером очага миелопатии при выполнении МРТ. Приведенные результаты позволяют говорить о высокой достоверности биомаркеров глутамата и их диагностическом потенциале в отношении ишемического и травматического поражения спинного мозга.

Изучение уровня биомаркеров нейротоксичности, антител к глутаматным рецепторам, у пациентов с воспалительными миелопатиями было значимой частью данного исследования с точки зрения практической неврологии, так как дифференциальной диагноз ишемической миелопатии зачастую проводится именно с этой группой заболеваний.

Воспалительное и ишемическое поражения спинного мозга имеют схожие клинические признаки и характер их развития. При этом очаг миелопатии зачастую локализуется в более нижележащих сегментах, чем показывает неврологическое обследование, что затрудняет диагностику и реабилитацию таких пациентов (West T.W. et al., 2012; Chee C.G. et al., 2018).

МРТ с контрастированием является предпочтительным методом нейровизуализации. Исследование крови и ликвора – не менее значимый элемент комплексного обследования, позволяющий подтвердить или опровергнуть воспалительный характер заболевания. Если в ЦСЖ проявляются признаки воспаления (плеоцитоз, повышенная концентрация белка, олигоклональные полосы или повышенный индекс иммуноглобулинов, аквапорин 4), то последующий дифференциально-диагностический поиск должен быть сосредоточен на демиелинизирующих, инфекционных или других воспалительных причинах миелита (West T.W., 2013; Chee C.G. et al., 2018).

В ходе настоящего исследования нам не удалось выявить повышение уровня Ат к NR2 NMDA-, AMPA-, и каинатным рецепторам в сыворотке крови и ликворе пациентов с воспалительными миелопатиями, что имеет важное дифференциально-диагностическое значение.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о том, что определение Ат к основным типам ионотропных рецепторов возбуждающего нейромедиатора глутамата, в совокупности с традиционными клиническими и нейровизуализационными методами обследования, дополняет и позволяет улучшить диагностику ишемических и травматических миелопатий. Результаты исследования показывают специфичность Ат к NR2-подтипу NMDA-рецепторов глутамата при ишемическом поражении спинного мозга, а Ат к AMPA/каинатным рецепторам – к более обширным поражениям белого вещества, что характерно для спинальной травмы.

Одним из основных ограничений данной работы можно считать относительно небольшое количество участников исследования, составивших основные группы, что не позволило нам полноценно изучить показатели биомаркеров в зависимости от периода заболевания, а также провести соответствующие методы дискриминантного и ROC-анализа для расчета показателей чувствительности и специфичности используемого теста. Определение данных зависимостей и показателей планируется в будущих исследованиях. Также особая роль будет отведена расширенному изучению роли процессов глутаматной нейротоксичности при воспалительных миелопатиях.

Не вызывает сомнений, что экспресс-диагностика тяжелых ишемических и травматических поражений спинного мозга будет способствовать раннему началу специфической персонифицированной терапии. Не менее актуальным является вопрос лечения пациентов с ишемией и травмой спинного мозга.

Опираясь на вышеизложенные данные, можно предположить, что внедрение результатов проведенного исследования в практическую медицину позволит улучшить подходы и тактику диагностики ишемического и травматического поражения спинного мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на существенный прогресс в понимании гемодинамических, метаболических и молекулярных основ патогенеза ишемической и травматической миелопатии, многие вопросы, касающиеся внедрения накопленных знаний в клиническую практику, остаются не решенными. Наиболее актуальными на сегодняшний день являются вопросы выбора тактики диагностики и лечения ИСМ и ПСМТ.

Клиническое неврологическое обследование и МРТ являются традиционными в диагностике ишемической и травматической миелопатии. Однако неспецифичность клинической картины, технические трудности в выполнении и интерпретации результатов нейровизуализации диктуют необходимость поиска и внедрения новых подходов к диагностике ишемии и травмы спинного мозга.

Одним из вариантов повышения эффективности диагностики является лабораторное определение нейроспецифичных белков в крови и ликворе. Изученные на сегодняшний день потенциальные биомаркеры ишемии и травмы спинного мозга (белок S100 β , NSE, GFAP) не показали достаточных уровней чувствительности и специфичности, что не способствует адекватному выявлению заболевания и определению его тяжести и, соответственно, выбору оптимальной тактики лечения. Результаты исследований данных биомаркеров зачастую противоречат друг другу, что не позволяет рекомендовать их к практическому использованию.

Таким образом, актуальным является поиск альтернативных биохимических маркеров, основанный на фундаментальных и специфичных процессах патогенеза ишемического и травматического поражения спинного мозга, что будет удовлетворять существующие требования лабораторной диагностики, а также способствовать разработке новых эффективных методов персонализированной терапии и реабилитации.

В результате многих морфологических, иммуногистохимических лабораторных исследований было доказано развитие очага «вторичного повреждения» спинного мозга, усугубляющего клиническое течение миелопатии, в основе которого лежат отек, нейровоспаление, реперфузионное повреждение, процессы нейротоксичности, перекисного окисления липидов, образования свободных радикалов кислорода, апоптоз и другие.

Основопологающим элементом патобиохимического каскада ИСМ и ПСМТ является глутаматная нейротоксичность – тканевое окисление, вызванное ишемией и высвобождением возбуждающей аминокислоты-нейромедиатора глутамата, которое вызывает дальнейший некроз и апоптоз нейронов. Поэтому предметом настоящего исследования стали лабораторные показатели Ат сыворотки крови и ликвора к основным типам ионотропных рецепторов глутамата в оценке течения ишемии и травмы спинного мозга.

Полученные данные в отношении уровня Ат к NR2-подтипу NMDA-, AMPA/каинатным рецепторам свидетельствуют об участии данных биомаркеров в патогенезе ишемических и травматических поражений спинного мозга.

Динамическое определение биомаркеров ишемии и травмы спинного мозга, – Ат к NR2-, AMPA- и каинатным рецепторам, а также непосредственно фрагментов самих рецепторов – способно эффективно дополнить традиционные методы диагностики, позволив корректировать проводимое лечение, что одинаково важно как для острых, так и для хронических ишемических и травматических миелопатий.

Разработка диагностических экспресс-тестов, основанных на обнаружении специфичных маркеров, – фрагментов глутаматных рецепторов и Ат к ним – в крови будет способствовать своевременному установлению верного диагноза, назначению персонализированного лечения и оценки его эффективности, улучшая прогноз заболевания.

Необходимо отметить целесообразность комплексного подхода в диагностике ишемического и травматического поражения спинного мозга, заключающегося в определении биохимических маркеров глутамата в

совокупности с традиционными, клиническими и инструментальными, методами исследования, что может дать наиболее полное представление об имеющихся морфофункциональных и молекулярных нарушениях в веществе спинного мозга.

Результаты проведенного исследования могут стать основой для дальнейшего научного поиска с целью усовершенствования методики определения биомаркеров глутамата и возможностью проведения крупных клинических исследований для их потенциального включения в стандарты обследования пациентов с ишемией и травмой спинного мозга, определения тактики лечения.

ВЫВОДЫ

1. Несмотря на отсутствие значимого различия между нейровизуализационными характеристиками очагов ишемической и травматической миелопатии ($p > 0,05$), травматическое поражение спинного мозга отличается более тяжелым клиническим течением ($p < 0,05$).
2. Ишемия спинного мозга проявляется значимым (более 2,0 нг/мл) повышением концентрации антител сыворотки крови к NR2-подтипу NMDA-рецепторов глутамата ($p = 0,013$) по сравнению с контролем.
3. Выявление повышенного (более 1,5 нг/мл) титра антител к AMPA- и каинатным глутаматным рецепторам в сыворотке крови пострадавших с травмой спинного мозга подтверждает обширное поражение спинного мозга с преимущественным повреждением проводящих путей белого вещества.
4. Значимое повышение (более 5,0 нг/мл) антител к NR2-подтипу NMDA-рецепторов в цереброспинальной жидкости пациентов с ишемической миелопатией ($p = 0,0005$) по сравнению с дорсопатией подтверждает специфичность данного маркера в отношении ишемического поражения спинного мозга.
5. Развитие ишемической и травматической миелопатии не ассоциировано с повышением титра антител к кальций-связывающему белку S100 β , что не позволяет рассматривать данный белок как биомаркер ишемии и травмы спинного мозга.
6. Повышения уровня антител к NR2-подтипу NMDA-рецепторов у пациентов с ишемией спинного мозга и к каинатным рецепторам глутамата у пациентов со спинальной травмой являются диагностически значимыми биохимическими маркерами обширности процесса миелопатии ($r = 0,49$ и $r = 0,73$ соответственно) и его длительности ($r = -0,45$ и $r = 0,81$ соответственно).

7. Воспалительные миелопатии не сопровождаются увеличением концентрации антител к NMDA-, AMPA-, и каинатным рецепторам глутамата в сыворотке крови и ликворе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для подтверждения и уточнения тяжести ишемии спинного мозга и позвоночно-спинномозговой травмы, помимо традиционных клинических и инструментальных методов обследования, целесообразно определение в крови и ликворе биомаркеров нейротоксичности – антител к NMDA, AMPA, каинатным рецепторам глутамата.
2. В качестве пороговых значений биомаркеров глутамата рекомендуется рассматривать для антител сыворотки крови к NR2-подтипу NMDA-рецепторов – 2,0 нг/мл, к AMPA/каинатным рецепторам – 1,5 нг/мл, для антител цереброспинальной жидкости к указанным рецепторам – 5,0 нг/мл.
3. Показатели антител к глутаматным рецепторам вместе с данными нейровизуализации могут быть использованы в дифференциальной диагностике между ишемической и воспалительной миелопатиями.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Ат	– антитела
ВИ	– взвешенное изображение
ГЭБ	– гемато-энцефалический барьер
ДВИ	– диффузионно-взвешенное изображение
ДТИ	– диффузионное тензорное изображение
Ед.оп.	– единицы оптической плотности
ЗСА	– задняя спинальная артерия
ИЛ	– интерлейкин
ИНФ- γ	– интерферон- γ
ИСМ	– ишемия спинного мозга
ИФА	– иммуноферментный анализ
МПД	– межпозвонковый диск
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
МТП	– микротитровальный планшет
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ПСА	– передняя спинальная артерия
ПСМТ	– позвоночно-спинномозговая травма
РМА	– радикуло-медуллярные артерии
СДАВФ	– спинальная дуральная артериовенозная фистула
ССА	– селективная спинальная ангиография
ТМБ	– тетраметилбензидин
ФНО- α	– фактор некроза опухоли- α
ФСБ-Т	– фосфатно-солевой буферный раствор с твином
ЦНС	– центральная нервная система
ЦСЖ	– цереброспинальная жидкость
ЧМТ	– черепно-мозговая травма

A-HRP	– белок А, меченный пероксидазой хрена (horseradish peroxidase protein A)
AIS	– ASIA impairment scale
AMPA	– α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)
ASIA	– Американская ассоциация спинальной травмы (American Spinal Injury Association)
FLAIR	– режим инверсии-восстановления с редукцией сигнала от свободной жидкости (fluid-attenuated inversion recovery)
GFAP	– глиальный фибриллярный кислый белок (glial fibrillary acidic protein)
ISNCSCI	– международные стандарты неврологической классификации травмы спинного мозга (international standards for neurological classification of spinal cord injury)
MRC	– медицинский исследовательский совет (medical research council)
NMDA	– N-метил-D-аспарагиновая кислота (N-methyl-D-aspartate)
NSE	– нейрон-специфическая енолаза (neuron-specific enolase)
SCIWONA	– травма спинного мозга без нейровизуализационных изменений (spinal cord injury without neuroimaging abnormality)
SCIWORA	– травма спинного мозга без радиографических изменений (spinal cord injury without radiographic abnormality)
STIR	– инверсия–восстановление спинового эхо (short tau inversion recovery)
GRE	– градиент-эхо (gradient echo)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова, Е. В. Посттравматические бессознательные состояния (фундаментальные и клинические аспекты) / Е. В. Александрова, В. Д. Тенедиева, А. А. Потапов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 394 с.
2. Ачкасов, Е. Е. Клинико-психологические аспекты реабилитации пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой / Е. Е. Ачкасов, М. А. Ярославская, Е. Е. Машковский [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – №9 (2). – С. 4–9.
3. Белова, А. Н. Нейрореабилитация: руководство для врачей / А. Н. Белова. – М. : Антидор, 2000. – 568 с.
4. Беляев, В. И. Травма спинного мозга (диагностика, электростимуляционное и восстановительное лечение) / В. И. Беляев. – М. : Владмо, 2001. – 240 с.
5. Беспалов, А. Ю. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов / А. Ю. Беспалов, Э. Э. Звартау. – СПб. : Невский диалект, 2000. – 297 с.
6. Богородинский, Д. К. Инфаркты спинного мозга / Д. К. Богородинский, А. А. Скоромец. – Л. : Медицина, 1973. – 224 с.
7. Боккерия, Л. А. Нейромониторинг состояния спинного мозга при операциях на аорте / Л. А. Боккерия, В. С. Аракелян, И. Н. Щаницын [и др.] // Анналы хирургии. – 2012. – № 4. – С. 40–49.
8. Брюховецкий, А. С. Травма спинного мозга: клеточные технологии в лечении и реабилитации / А. С. Брюховецкий. – М. : Практическая медицина, 2010. – 341 с.
9. Ветчинкина, Ю. В. Поиск биомаркеров церебральной гипоксии у новорожденных / Ю. В. Ветчинкина, А. П. Скоромец // Известия Коми научного центра УрО РАН. – 2013. – № 1 (13). – С. 56–62.
10. Виссарионов, С. В. Международные стандарты неврологической классификации травмы спинного мозга (шкала ASIA/ISNSCI, пересмотр

- 2015 года) / С. В. Виссарионов, А. Г. Баиндурашвили, И. А. Крюкова // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2016. – Т. 4, № 2. – С. 67–72.
11. Вишневский, А. А. Спинальный мозг: клинические и патофизиологические сопоставления / А. А. Вишневский, Н. В. Шулешова. – СПб. : ООО «Издательство Фолиант», 2014. – 744 с.
 12. Гранди, Д. Травма спинного мозга. Пер. с англ. / Д. Гранди, Э. Суэйн. – М. : Издательство БИНОМ, 2008. – 124 с.
 13. Гранстрем, О. К. Динамика биомаркеров ишемизации мозга при дисциркуляторной энцефалопатии на фоне лечения кортексином / О. К. Гранстрем, С. А. Дамбинова, М. М. Дьяконов, А. А. Скоромец [и др.] // Медлайн-экспресс. – 2009. – Т. 4-5, № 203. – С. 29–33.
 14. Гусев, Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. – М. : Медицина, 2001. – 328 с.
 15. Дамбинова, С. А. Нейрорецепторы глутамата / С. А. Дамбинова. – Л. : Наука, 1989. – 144 с.
 16. Дамбинова, С. А. Биомаркеры церебральной ишемии (разработка, исследование и практика) / С. А. Дамбинова, А. А. Скоромец, А. П. Скоромец. – СПб. : ООО «ИПК КОСТА», 2013. – 336 с.
 17. Евзиков, Г. Ю. Спинальная дуральная артериовенозная фистула / Г. Ю. Евзиков, С. А. Кондрашин, В. Е. Сеницын [и др.] // Неврологический журнал. – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 32–36.
 18. Евзиков, Г. Ю. Спинальные дуральные артериовенозные фистулы: патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение / Г. Ю. Евзиков, Д. В. Бублиевский, С. А. Кондрашин [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 4–9.
 19. Жулёв, С. Н. Дискогенные радикулопатии: учебное пособие / С. Н. Жулёв, Н. М. Жулёв. – СПб. : «Группа МИД», 2015. – 160 с.
 20. Жумадильдина, А. Ж. Опыт комплексного лечения пациента с ишемическим инсультом спинного мозга / А. Ж. Жумадильдина,

- С. Д. Карибай, Р. Ш. Танкачеев [и др.] // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2016. – № 1 (42). – С. 39–46.
21. Искра, Д. А. Морфологические корреляты терапевтических эффектов магнитной стимуляции спинномозговых образований при экспериментальной травматической и ишемической миелопатии / Д. А. Искра, Л. С. Онищенко // Вестник Российской Военно-Медицинской Академии. – 2012. – № 2 (38). – С. 56–61.
22. Качесов, В. А. Основы интенсивной реабилитации. Травма позвоночника и спинного мозга / В. А. Качесов. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2005 – 128 с.
23. Коган, О. Г. Реабилитация больных при травмах позвоночника и спинного мозга / О. Г. Коган. – М. : Медицина, 1975. - 240 с.
24. Котова, Н. А. Спинальный инсульт при остром миелобластном лейкозе / Н. А. Котова, А. В. Климович, А. И. Красноружский, А. А. Скоромец [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 3-2. – С. 42–46.
25. Крылов, В. В. Рекомендательный протокол лечения острой осложненной и неосложненной травмы позвоночника у взрослых (Ассоциации нейрохирургов РФ). Часть 1 / В. В. Крылов, А. А. Гринь, А. А. Луцик, В. Е. Парфенов [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2014. – Т. 78, № 6. – С. 60–67.
26. Крылов, В. В. Рекомендательный протокол лечения острой осложненной и неосложненной травмы позвоночника у взрослых (Ассоциации нейрохирургов РФ). Часть 2 / В. В. Крылов, А. А. Гринь, А. А. Луцик, В. Е. Парфенов [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2015. – Т. 79, № 1. – С. 83–89.
27. Ларькин, И. И. Некоторые аспекты травмы спинного мозга у детей / И. И. Ларькин, В. И. Ларькин // Хирургия позвоночника. – 2005. – № 4. – С. 15–19.

28. Ларькин, И. И. Дифференциальная диагностика сотрясения и ушиба спинного мозга без изменений на МРТ у детей / И. И. Ларькин // Хирургия позвоночника. – 2008. – № 2. – С. 48–52.
29. Ларькин, И. И. Синдромы SCIWORA и SCIWONA в детском возрасте / И. И. Ларькин, В. И. Ларькин, А. С. Преображенский // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2012. – Т. 2, № 11. – С. 890.
30. Ларькин, И. И. Экспериментальная модель травматической тракционной миелопатии / И. И. Ларькин, А. С. Преображенский, А. Е. Любавина, А. И. Пак // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Т. V, № 2. – С. 366–370.
31. Ларькин, И. И. Механизмы изолированной травмы спинного мозга у детей / И. И. Ларькин, В. И. Ларькин, Л. А. Ситко [и др.] // Хирургия позвоночника. – 2016. – Т. 13, № 2. – С. 18–23.
32. Лившиц, А. В. Хирургия спинного мозга / А. В. Лившиц. М. : Медицина, 1990. – 352 с.
33. Луцик, А. А. Сосудистая миелопатия, обусловленная компрессией или стенозом аномальной позвоночной артерии, кровоснабжающей шейное утолщение / А. А. Луцик, В. В. Казанцев, Г. Ю. Бондаренко, А. И. Пеганов // Медицина в Кузбассе. – 2014. – № 2. – С. 55–62.
34. Нейротравматология. Справочник / Под ред. А. Н. Коновалова, Л. Б. Лихтермана, А. А. Потапова. – Ростов н/Д : Феникс, 1999. – 578 с.
35. Осиков, М. В. Нейпротекторный эффект эритропоэтина при экспериментальной ишемии спинного мозга // М. В. Осиков, А. М. Володченко, Р. У. Гиниатуллин // Человек. Спорт. Медицина. – 2017. – № 2. – С. 40–51.
36. Перльмуттер, О. А. Травма позвоночника и спинного мозга / О. А. Перльмуттер. – Н. Новгород, 2000. – 144 с.
37. Пожилова, Е. В. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности её фармакологической модуляции / Е. В. Пожилова, В. Е. Новиков,

- О. С. Левченкова // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т. 12, № 3. – С. 13–19.
38. Правдухина, Г. П. Динамика психомоторного развития и уровня аутоантител к рецепторам глутамата у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС / Г. П. Правдухина, А. П. Скоромец // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2013. – № 1 (35). – С. 35–39.
39. Правдухина, Г. П. Перинатальная гипоксически-ишемическая энцефалопатия: морфофункциональные изменения, диагностика, нейропротекция, прогнозирование (экспериментально-клиническое исследование) : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Г. П. Правдухина. – Санкт-Петербург, 2013. – 173 с.
40. Профессор А. А. Скоромец и его кафедра (77 лет со дня рождения) / Под ред. А. В. Амелина, Е. Р. Баранцевича, В. М. Казакова, В. А. Сорокоумова. – СПб. : Политехника, 2014. – 176 с.
41. Профессор Д. К. Богородинский и наше время (115 лет со дня рождения) / Под ред. А. А. Скоромца, В. М. Казакова. – СПб. : Политехника, 2013. – 565 с.
42. Семченко, В. В. Постаноксическая энцефалопатия / В. В. Семченко, С. С. Степанов, Г. В. Алексеева. – Омск, 1999. – 448 с.
43. Семченко, В. В. Постишемическая реорганизация межнейронных синапсов неокортекса млекопитающих / В. В. Семченко, С. С. Степанов, Н. Н. Боголепов [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2012. – № 4. – С. 30–34.
44. Симхес, Ю. В. Роль белка S100 в патогенезе болевых синдромов / Ю. В. Симхес, С. М. Карпов, В. А. Батулин, И. А. Вышлова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 62–64.
45. Скоромец, А. А. Спинальная ангионеврология. Руководство для врачей / А. А. Скоромец, А. П. Скоромец, Т. А. Скоромец, Т. П. Тиссен. – Санкт-Петербург – М. : МЕДпресс-информ, 2003. – 608 с.

46. Скоромец, А. А. Биохимические маркеры в диагностике ишемии головного мозга / А. А. Скоромец, С. А. Дамбинова, М. М. Дьяконов [и др.] // Международный неврологический журнал. – 2009. – Т. 27, № 5. – С. 15–20.
47. Скоромец, А. А. Новые биомаркеры поражений мозга / А. А. Скоромец, С. А. Дамбинова, М. М. Дьяконов [и др.] // Нейроиммунология. – 2009а. – Т. 7, № 2. – С. 18–23.
48. Скоромец, А. А. Неврологический статус и его интерпретация : учеб. руководство для врачей / А. А. Скоромец, А. П. Скоромец, Т. А. Скоромец; под редакцией проф. М. М. Дьяконова. – М. : МЕДпресс-информ, 2009б. – 240 с.
49. Скоромец, А. П. Динамика накопления аутоантител к NMDA-рецепторам и белку S-100 у доношенных новорожденных, родившихся в условиях асфиксии / А. П. Скоромец, Ю. В. Ветчинкина, А. В. Ветчинкина // Известия Коми научного центра УрО РАН. – 2012. – № 2 (10). – С. 68–72.
50. Скрипченко, Н. В. Нейронспецифическая енолаза и белок S100 – биомаркеры повреждений головного мозга. Состояние вопроса и клиническое применение / Н. В. Скрипченко, А. С. Широкова // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2016. – № 4 (50). – С. 16–25.
51. Сорокина, Е. Г. Белок S100В и аутоантитела к нему в диагностике повреждений мозга при черепно-мозговых травмах у детей / Е. Г. Сорокина, Ж. Б. Семенова, О. К. Гранстрем [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 8. – С. 30–35.
52. Суфианова, Г. З. Защитное действие А-агонистов на малоинвазивной модели ишемии спинного мозга у крыс / Г. З. Суфианова, Л. А. Усов, А. А. Суфианов [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – Т. 66, № 1. – С. 23–26.
53. Суфианова, Г. З. Повреждение нервной ткани: механизмы, модели, методы оценки / Г. З. Суфианов, А. Г. Шапкин. – М. : Издательство РАМН, 2014. – 288 с.

54. Тиссен, Т. П. Магнитно-резонансная ангиография в диагностике сосудистой патологии головного и спинного мозга / Т. П. Тиссен, Т. В. Белова, О. В. Климчук, И. Н. Шевелев // *Нейрохирургия*. – 2002. – № 3. – С. 6–12.
55. Усманова, Д. Д. Участие нейротрофического белка S100 и основного белка миелина в патогенезе развития хронической ишемии мозга / Д. Д. Усманова, Ё. Н. Маджидова // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2017. – № 1(103). – С. 60–63.
56. Хабилов, Ф. А. Острые ишемические нарушения спинального кровообращения / Ф. А. Хабилов, Э. Ф. Рахматуллина, О. С. Кочергина [и др.] // *Практическая медицина*. – 2013. – № 1(66). – С. 20–26.
57. Хить, М.А. Шейная спондилогенная миелопатия: диагностика, лечение, прогноз / М. А. Хить, А. О. Гуща, Г. А. Щекутьев, С. С. Никитин // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. – 2012. – Т. 76, № 3. – С. 75–80.
58. Хунтеев, Г. А. Значение показателей содержания в крови аутоантител к NR2A подтипу глутаматного рецептора, глутамата и гомоцистеина для диагностики хронических нарушений мозгового кровообращения: дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / Г. А. Хунтеев. – Санкт-Петербург, 2004. – 129 с.
59. Шулешова, Н. В. Артериовенозные мальформации спинного мозга (классификация, клиническая картина, диагностика, принципы лечения): методические рекомендации для врачей / Н. В. Шулешова, А. А. Скоромец, К. В. Голиков, Лу Чжуцзин. – СПб : ООО «ИГРА СВЕТА», 2013. – 32 с.
60. Яворская, В. А. Нарушения спинального кровообращения: учебно-методическое пособие для семейных врачей / В. А. Яворская, А. В. Гребенюк, О. Л. Пелехова. – Х. : Прапор, 2007. – 56 с.
61. Acker, G. Cervical disc herniation as a trigger for temporary cervical cord ischemia / G. Acker, U. C. Schneider, Z. Grozdanovic [et al.] // *J. Spine Surg.* – 2016. – Vol. 2, № 2. – P. 135–138.
62. Ahadi, R. Diagnostic value of serum levels of GFAP, pNF-H, and NSE compared with clinical findings in severity assessment of human traumatic spinal cord

- injury / R. Ahadi, F. Khodagholi, A. Daneshi [et al.] // *Spine (Phila. Pa. 1976)*. – 2015. – Vol. 40, № 14. – P. E823–830.
63. Aids to the examination of the peripheral nervous system / Medical Research Council. Memorandum no. 45. – London : Her Majesty's Stationery Office, 1981. – 64 p.
64. Alaweih, A. Molecular architecture of spinal cord injury protein interaction network / A. Alaweih, M. Sabra, Z. Sabra [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 8. – P. 1–17.
65. Alison, D. J. Targeting inflammation to influence mood following spinal cord injury: a randomized clinical trial / D. J. Alison, D. S. Ditor // *J. Neuroinflammation*. – 2015. – Vol. 12: 204. – P. 1–10.
66. Aljishi, M. Spinal cord infarction / M. Aljishi // *The New Zealand medical student journal*. – 2015. – № 20. – P. 18–21.
67. Amanieu, C. Spinal dural arteriovenous fistula / C. Amanieu, M. Hermier, N. Peyron [et al.] // *Diagn. Interv. Imaging*. – 2014. – Vol. 95, № 9. – P. 897–902.
68. Amarouche, M. Time-resolved contrast-enhanced MR angiography of spinal vascular malformations / M. Amarouche, J. L. Hart, A. Siddiqui [et al.] // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2015. – Vol. 36, № 2. – P. 417–422.
69. Anderson, R. E. Biochemical markers of cerebrospinal ischemia after repair of aneurysms of the descending and thoracoabdominal aorta / R. E. Anderson, A. Winnerkvist, L. O. Hansson [et al.] // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2003. – Vol. 17, № 5. – P. 598–603.
70. Anwar, M. A. Inflammogenesis of secondary spinal cord injury / M. A. Anwar, T. S. Al Shehabi, A.H. Eid // *Front. Cell. Neurosci.* – 2016. – Vol. 10 (98). – P. 1–24.
71. Basic neurochemistry: principles of molecular, cellular and medical neurobiology. Eight edition / S. T. Brady, editor. – Academic press/Elsevier, 2012. – 1096 p.

72. Basu, S. Biomarkers of free radical injury during spinal cord ischemia / S. Basu, A. Hellberg, A.T. Ulus [et al.] // FEBS Lett. – 2001. – Vol. 508, № 1. – P. 36–38.
73. Belegu, V. Restoring function after spinal cord injury: promoting spontaneous regeneration with stem cells and activity-based therapies / V. Belegu, M. Oudega, D. S. Gary, J. W. McDonald // Neurosurg. Clin. N. Am. – 2007. – Vol. 18, № 1. – P. 143–168.
74. Biglari, B. A pilot study on temporal changes in IL-1 β and TNF- α serum levels after spinal cord injury: the serum level of TNF- α in acute SCI patients as a possible marker for neurological remission / B. Biglari, T. Swing, C. Child [et al.] // Spinal cord. – 2015. – Vol. 53, № 7. – P. 510–514.
75. Biglari, B. A pilot study on effectiveness of platelet-rich plasma and debridement for the treatment of nonhealing fistulas in spinal cord-injured patients / B. Biglari, T. Reitzel, T. Swing [et al.] // Adv. Skin Wound Care. – 2015. – Vol. 28, № 3. – P. 123–128.
76. Biglari, B. Serum sCD95L concentration in patients with spinal cord injury / B. Biglari, A. Buchler, T. Swing [et al.] // J. Int. Med. Res. – 2015. – Vol. 43, № 2. – P. 250–256.
77. Bokesch, P. M. NMDA receptor antibodies predict adverse neurological outcome after cardiac surgery in high-risk patients / P. M. Bokesch, G. A. Izykenova, J. B. Justice [et al.] // Stroke. – 2006. – Vol. 37, № 6. – P. 1432–1436.
78. Bradl, M. Complementary contribution of CD4 and CD8 T lymphocytes to T-cell infiltration of the intact and the degenerative spinal cord / M. Bradl, J. Bauer, A. Flügel [et al.] // Am. J. Pathol. – 2005. – Vol. 166, № 5. – P. 1441–1450.
79. Brinkhof, M. W. Health conditions in people with spinal cord injury: contemporary evidence from a population-based community survey in Switzerland / M. W. Brinkhof, A. Al-Khodairy, I. Eriks-Hoogland [et al.] // J. Rehabil. Med. – 2016. – Vol. 48, № 2. – P. 197–209.
80. Brott, T. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale / T. Brott, H. P. Adams Jr., C. P. Olinger [et al.] // Stroke. – 1989. – Vol. 20, № 7. – P. 864–870.

81. Brunnekreef, G. B. Measurements of cerebrospinal fluid concentrations of S100beta protein during and after thoracic endovascular stent grafting / G. B. Brunnekreef, R. H. Heijmen, W. B. Gerritsen [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2007. – Vol. 34, № 2. – P. 169–172.
82. Cao, F. Elevation of neuron-specific enolase and S-100beta protein level in experimental acute spinal cord injury / F. Cao, X. F. Yang, W. G. Liu [et al.] // *J. Clin. Neurosci.* – 2008. – Vol. 15, № 5. – P. 541–544.
83. Chee, C. G. MRI features of aquaporin-4 antibody-positive longitudinally extensive transverse myelitis: insight into the diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders / C. G. Chee, K. S. Park, J. W. Lee [et al.] // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2018. – (Epub ahead of print).
84. Chen, J. Safety of spinal angiography: complication rate analysis in 302 diagnostic angiograms / J. Chen, P. Gailloud // *Neurology.* – 2011. – Vol. 77, № 13. – P. 1235–1240.
85. Cheriyan, T. Spinal cord injury models: a review / T. Cheriyan, D. J. Ryan, J. H. Weinreb [et al.] // *Spinal Cord.* – 2014. – Vol. 52, № 8. – P. 588–595.
86. Dambinova, S. A. Multiple panel of biomarkers for TIA/stroke evaluation / S. A. Dambinova, G. A. Khounteev, A. A. Skoromets // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33, № 5. – P. 1181–1182.
87. Dambinova, S. A. Blood test detecting autoantibodies to N-methyl-D-aspartate neuroreceptors for evaluation of patients with transient ischemic attack and stroke / S. A. Dambinova, G. A. Khounteev, G. A. Izykenova [et al.] // *Clin. Chem.* – 2003. – Vol. 49, № 10. – P. 1752–1762.
88. Dambinova, S. A. Diagnostic potential of the NMDA receptor peptide assay for acute ischemic stroke / S. A. Dambinova, K. Bettermann, T. Glynn [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 7. – P. 1–7.
89. Dambinova, S. A. AMPAR peptide values in blood of nonathletes and club sport athletes with concussions / S. A. Dambinova, A. V. Shikuev, J. D. Weissman, J. D. Mullins // *Mil. Med.* – 2013. – Vol. 178, № 3. – P. 285–290.

90. Dambinova, S. A. Functional, structural, and neurotoxicity biomarkers in integrative assessment of concussions / S. A. Dambinova, J. C. Maroon, A. M. Sufrinko, J. D. Mullins, E. V. Alexandrova, A. A. Potapov // *Front. Neurol.* – 2016. – Vol. 7 (172). – P. 1–12.
91. Dambinova, S. A. Challenges in using biomarkers in central nervous system application. In: *Acute brain impairment: scientific discoveries and translational research*. P. V. Peplow, S. A. Dambinova, T. A. Gennarelli, B. Martinez, eds. / S. A. Dambinova, J. D. Weissman, J. D. Mullins. – The Royal Society of Chemistry, 2018. – P. 276-288.
92. Davalos, D. Fibrinogen-induced perivascular microglial clustering is required for the development of axonal damage in neuroinflammation / D. Davalos, J. K. Ryu, M. Merlini [et al.] // *Nat. Commun.* – 2012. – Vol. 3, № 1227. – P. 1–15.
93. Di Muzio, B. Acute spinal cord ischemia syndrome [Электронный ресурс] / B. Di Muzio, F. Gaillard [et al.] Режим доступа: <http://radiopaedia.org/articles/acute-spinal-cord-ischaemia-syndrome>
94. Duprez, T. P. Fibrocartilaginous embolization to the spinal cord: serial MR imaging monitoring and pathologic study / T. P. Duprez, L. Danvoye, D. Hernalsteen [et al.] // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2005. – Vol. 26, № 3. – P. 496–501.
95. Ellingson, B. M. Imaging techniques in spinal cord injury / B. M. Ellingson, N. Salamon, L. T. Holly // *World Neurosurg.* – 2014. – Vol. 82, № 6. – P. 1351–1358.
96. Evaniew, N. Cochrane in CORR®: steroids for acute spinal cord injury (review) / N. Evaniew, M. Dvorak // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2016. – Vol. 474, № 1. – P. 19–24.
97. Evaniew, N. Methylprednisolone for the treatment of patients with acute spinal cord injuries: a systematic review and meta-analysis / N. Evaniew, E. P. Belley-Cote, N. Fallah [et al.] // *J. Neurotrauma.* – 2016a. – Vol. 33, № 5. – P. 468–481.

98. Frankel, H. L. The value of postural reduction in the initial management of closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia. I / H. L. Frankel, D. O. Hancock, G. Hyslop [et al.] // *Paraplegia*. – 1969. – Vol. 7, № 3. – P. 179–192.
99. Gennarelli, T. A. Advances in diagnostics and treatment of neurotoxicity after sports-related injuries. In: *Acute brain impairment: scientific discoveries and translational research*. P. V. Peplow, S. A. Dambinova, T. A. Gennarelli, B. Martinez, eds. / T. A. Gennarelli, S. A. Dambinova, J. D. Weissman. – The Royal Society of Chemistry, 2018. – P. 141-161.
100. George, R. Spinal cord ischemia after thoracoabdominal aortic procedures / R. George // *Heart India*. – 2015. – Vol. 3, № 3. – P. 61–65.
101. Gomes-Osman, J. A systematic review of experimental strategies aimed at improving motor function after acute and chronic spinal cord injuries / J. Gomes-Osman, M. Cortes, J. Guest, A. Pascual-Leone // *J. Neurotrauma*. – 2016. – Vol. 33, № 5. – P. 425–438.
102. Gonzalez-Garcia, S. Circulating autoantibodies against the NR2 peptid of the NMDA receptor are associated with subclinical brain damage in hyperintensive patients with other pre-existing conditions for vascular risk / S. Gonzalez-Garcia, A. Gonzalez-Quevedo, Z. Hernandez-Diaz [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2017. – № 375. – P. 324–330.
103. Gross-Hemmi, M. H. Study protocol of the International Spinal Cord Injury (InSCI) community survey / M. H. Gross-Hemmi, M. W. Post, C. Ehrmann [et al.] // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* – 2017. – Vol. 96, № 2-1. – P. S23–S34.
104. Grundy, D. ABC of spinal cord injury. Fourth edition / D. Grundy, F. Cowan, A. Swain. – Wiley, 2002. – 96 p.
105. Hdiji, O. Acute aortic dissection presenting as painless paraplegia: a case report / O. Hdiji, N. Bouzidi, M. Damak, C. Mhiri // *J. Med. Case Rep.* – 2016. – Vol. 10. – P. 1-2.
106. Hecker, J. G. Heat shock proteins as biomarkers for the rapid detection of brain and spinal cord ischemia: a review and comparison to other methods of detection

- in thoracic aneurysms repair / J. G. Hecker, M. McGarvey // *Cell Stress Chaperones*. – 2011. – Vol. 16, № 2. – P. 119–131.
107. Hergenroeder, G.W. Identification of autoantibodies to glial fibrillary acidic protein in spinal cord injury patients / G. W. Hergenroeder, A. N. Moore, K. M. Schmitt [et al.] // *Neuroreport*. – 2016. – Vol. 27, № 2. – P. 90–93.
108. Hirtz, D. How common are the “common” neurologic disorders? / D. Hirtz, D. J. Thurman, K. Gwinn-Hardy [et al.] // *Neurology*. – 2007. – Vol. 68, № 5. – P. 326–337.
109. Hulme, C. H. The developing landscape of diagnostic and prognostic biomarkers for spinal cord injury in cerebrospinal fluid and blood / C. H. Hulme, S. J. Brown, H. R. Fuller [et al.] // *Spinal cord*. – 2017. – Vol. 55, № 2. – P. 114–125.
110. Hulsebosch, C. E. Recent advances in pathophysiology and treatment of spinal cord injury / C. E. Hulsebosch // *Adv. Physiol. Educ.* – 2002. – Vol. 26, № 4. – P. 238–255.
111. Hussain, M. S. Spinal cord transient ischemic attack: a possible role for abciximab / M. S. Hussain, A. Shuaib, Z. A. Siddiqi // *Neurology*. – 2005. – Vol. 64, № 4. – P. 761–762.
112. Iseli, E. Prognosis and recovery in ischaemic and traumatic spinal cord injury: clinical and electrophysiological evaluation / E. Iseli, A. Cavigelli, V. Dietz, A. Curt // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 67, № 5. – P. 567–571.
113. Jain, K. K. *The handbook of biomarkers* / K. K. Jain. – Springer Science + Business Media, 2010. – 492 p.
114. Jones, Z. B. Sphingolipids in spinal cord injury / Z. B. Jones, Y. Ren // *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 8, № 2. – P. 52–69.
115. Jutzeler, C. R. Association of pain and CNS structural changes after spinal cord injury / C. R. Jutzeler, E. Huber, M. F. Callaghan [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 1–13.
116. *Kainate receptors: novel signaling insights* / A. Rodriguez-Moreno, T. S. Sihra, eds. – Springer science + Business media, 2011. – 131 p.

117. Kanellopoulos, G. K. White matter injury in spinal cord ischemia: protection by AMA/kainate glutamate receptor antagonism / G. K. Kanellopoulos, X. M. Xu, C. Y. Hsu [et al.] // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31, № 8. – P. 1945–1952.
118. Khaladj, N. The role of cerebrospinal fluid S100 and lactate to predict clinically evident spinal cord ischemia in thoraco-abdominal aortic surgery / N. Khaladj, O. E. Teebken, C. Hagl [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2008. – Vol. 36, № 1. – P. 11–19.
119. Kidher, E. Aortic stiffness is related to the ischemic brain injury biomarker N-methyl-D-aspartate receptor antibody levels in aortic valve replacement / E. Kidher, V. M. Patel, P. Nihoyannopoulos [et al.] // *Neurol. Res. Int.* – 2014. – № 2014. – P. 1–7.
120. King, V. R. Erythropoietin and carbamylated erythropoietin are neuroprotective following spinal cord hemisection in rat / V. R. King, S. A. Averill, D. Hewazy [et al.] // *Eur. J. Neurosci.* – 2007. – Vol. 26, № 1. – P. 90–100.
121. Kolaczowska, E. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation / E. Kolaczowska, P. Kubes // *Nat. Rev Immunol.* – 2013. – Vol. 13, № 3. – P. 159–175.
122. Korkmaz, K. Effect of heparin on neuroprotection against spinal cord ischemia and reperfusion in rats / K. Korkmaz, H. S. Gedik, A. B. Budak [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2013. – Vol. 17, № 4. – P. 522–530.
123. Kuffler, D. P. Maximizing neuroprotection: where do we stand? / D. P. Kuffler // *Ther. Clin. Risk Manag.* – 2012. – № 8. – P. 185–194.
124. Küker, W. Diffusion-weighted MRI of spinal cord infarction – high resolution imaging and time course of diffusion abnormality / W. Küker, M. Weller, U. Klose [et al.] // *J. Neurol.* – 2004. – Vol. 251, № 7. – P. 818–824.
125. Kuniyara, T. Prevention of spinal cord injury after thoracoabdominal aortic aneurysm repair. In: *Diagnosis and treatment of abdominal and thoracic aortic aneurysms including the ascending aorta and the aortic arch*. Grundmann R. editor / T. Kuniyara, S. Kubota, S. Wakasa [et al.]. – InTech, 2011. – P.187–208.

126. Lee, B. A. Neurological and functional recovery after thoracic spinal cord injury / B. A. Lee, B. E. Leiby, R. J. Marino // *J. Spinal Cord Med.* – 2016. – Vol. 39, № 1. – P. 67–76.
127. Li, X. F. Assessment of the diagnostic value of diffusion tensor imaging in patients with spinal cord compression: a meta-analysis / X. F. Li, Y. Yang, C. B. Lin [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2016. – Vol. 49, № 1. – P. 1–9.
128. Lien, C.-Y. Management of a case with misdiagnosed spinal dural arterio-venous fistula / C.-Y. Lien, C. C. Lui, C. H. Lu, W. N. Chang // *Acta Neurol. Taiwan.* – 2014. – Vol. 23, № 1. – P. 29–35.
129. Long, H. Q. HIF-1 α /VEGF signaling pathway may play a dual role in secondary pathogenesis of cervical myelopathy / H. Q. Long, G. S. Li, Y. Hu [et al.] // *Med. Hypotheses.* – 2012. – Vol. 79, № 1. – P. 82–84.
130. Losey, P. Impact of vasculature damage on the outcome of spinal cord injury: a novel collagenase-induced model may give new insights into the mechanisms involved / P. Losey, D. C. Anthony // *Neural. Regen. Res.* – 2014. – Vol. 9, № 20. – P. 1783–1786.
131. Loy, D. N. Serum biomarkers for experimental acute spinal cord injury: rapid elevation of neuron-specific enolase and S-100beta / D. N. Loy, A. E. Sroufe, J. L. Pelt [et al.] // *Neurosurgery.* – 2005. – Vol. 56, № 2. – P. 391–397.
132. Marchi, N. Consequences of repeated blood-brain barrier disruption in football players / N. Marchi, J. J. Bazarian, V. Puvenna [et al.] // *PloS One.* – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. 1–11.
133. Marquardt, G. Significance of serial S100b and NSE serum measurements in surgically treated patients with spondylotic cervical myelopathy / G. Marquardt, M. Setzer, A. Szeleneyi [et al.] // *Acta Neurochir.* – 2009. – Vol. 151, № 11. – P. 1439–1443.
134. Marquardt, G. Prognostic relevance of serial S100b and NSE serum measurements in patients with spinal intradural lesion / G. Marquardt, M. Setzer, A. Szeleneyi [et al.] // *Neurol. Res.* – 2009a. – Vol. 31, № 3. – P. 265–269.

135. Marquardt, G. Experimental subacute spinal cord compression: correlation of serial S100b and NSE serum measurements, histopathological changes, and outcome // G. Marquardt, M. Setzer, A. Theisen [et al.] // *Neurol. Res.* – 2011. – Vol. 33, № 4. – P. 421–426.
136. Martirosyan, N. L. Blood supply and vascular reactivity of the spinal cord under normal and pathological conditions / N. L. Martirosyan, J. S. Feuerstein, N. Theodore [et al.] // *J. Neurosurg. Spine.* – 2011. – Vol. 15, № 3. – P. 238–251.
137. Masson, C. Spinal cord infarction: clinical and magnetic resonance imaging findings and short term outcome / C. Masson, J. P. Pruvo, J. F. Meder [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 75, № 10. – P. 1431–1435.
138. Matute, C. Protecting white matter from stroke injury / C. Matute, M. Domercq, A. Perez-Samartin, B. R. Ransom // *Stroke.* – 2013. – Vol. 44, № 4. – P. 1204–1211.
139. Micu, I. NMDA receptors mediate calcium accumulation in myelin during chemical ischaemia / I. Micu, Q. Jiang, E. Coderre [et al.] // *Nature.* – 2006. – Vol. 439, № 7079. – P. 988–992.
140. Mullen, M. Spinal cord infarction: vascular anatomy and etiologies [Электронный ресурс] / M. Mullen, M. L. McGarvey [et al.] Режим доступа: <http://hgp.gob.ec/index.html/uptodate/contents/UTD.htm?39/43/40631#>
141. Müller, K. I. Trombolysis in anterior spinal artery syndrome / K. I. Müller, L. H. Steffensen, S. H. Johnsen // *BMJ Case Rep.* – 2012. – P. 1–4.
142. Nance, J. R. Ischemic spinal cord infarction in children without vertebral fracture / J. R. Nance, M. R. Golomb // *Pediatr. Neurol.* – 2007. – Vol. 36, № 4. – P. 209–216.
143. Nedeltchev, K. Long-term outcome of acute spinal cord ischemia syndrome / K. Nedeltchev, T. J. Loher, F. Stepper [et al.] // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35, № 2. – P. 560–565.
144. Nelson, J. A. Spinal cord stroke presenting with acute monoplegia in a 17-year-old tennis player / J. A. Nelson, C. Y. Ho, M. R. Golomb // *Pediatr. Neurol.* – 2016. – Vol. 56. – P. 76–79.

145. Nogueira, R. G. Restricted diffusion in spinal cord infarction demonstrated by magnetic resonance line scan diffusion imaging / R. G. Nogueira, R. Ferreira, P. E. Grant [et al.] // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43, № 2. – P. 532–535.
146. Novy, J. Spinal cord ischemia: clinical and imaging patterns, pathogenesis, and outcome in 27 patients / J. Novy, A. Carruzzo, P. Maeder, J. Bogousslavsky // *Arch. Neurol.* – 2006. – Vol. 63, № 8. – P. 1113–1120.
147. Oyinbo, C. A. Secondary injury mechanisms in traumatic spinal cord injury: a nugget of this multiply cascade / C. A. Oyinbo // *Acta Neurobiol. Exp.* – 2011. – Vol. 71, № 2. – P. 281–299.
148. Pang, D. Spinal cord injury without radiographic abnormalities in children / D. Pang, J. E. Wilberger Jr. // *J. Neurosurg.* – 1982. – Vol. 57, № 1. – P. 114–129.
149. Panov, A. V. Mitochondrial Dysfunction and Markers of Spinal Cord Injury. In: *Biomarkers for Traumatic Brain Injury*. Dambinova S. A., Hayes R. L., Wang K. K. W., editors / A. V. Panov. – The Royal Society of Chemistry, 2012. – P. 106-122.
150. Paternostro-Sluga, T. Reliability and validity of the Medical Research Council (MRC) scale and a modified scale for testing muscle strength in patients with radial palsy / T. Paternostro-Sluga, M. Grim-Stieger, M. Posch [et al.] // *J. Rehabil. Med.* – 2008. – Vol. 40, № 8. – P. 665–671.
151. Pillai, S. K. Spinal stroke in older people secondary to dural arteriovenous fistula // S. K. Pillai, T. Subramaniam, G. G. Rao // *BMJ Case Rep.* – 2011. – P. 1–3.
152. Pouw, M. H. Biomarkers in spinal cord injury / M. H. Pouw, A. J. Hosman, J. J. van Middendorp [et al.] // *Spinal cord.* – 2009. – Vol. 47, № 7. – P. 519–525.
153. Ram, S. Spinal cord infarction secondary to intervertebral foraminal disease / S. Ram, A. Osman, V. N. Cassar-Pullicino [et al.] // *Spinal Cord.* – 2004. – Vol. 42, № 8. – P. 481–484.
154. Rathore, M. F. Acute flaccid paraplegia: a rare complication of meningococcal meningitis / M. F. Rathore, Z. A. Gill, A. A. Malik, F. Farooq // *Spinal Cord.* – 2008. – Vol. 46, № 4. – P. 314–316.

155. Reference Manual for the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury / American Spinal Injury Association. – Chicago, IL: American Spinal Injury Association, 2003.
156. Restrepo, L. Acute spinal cord ischemia during aortography treated with intravenous thrombolytic therapy / L. Restrepo, J. F. Guttin // *Tex. Heart Inst. J.* – 2006. – Vol. 33, № 1. – P. 74–77.
157. Reynolds, J. M. Thoracic disc herniation leads to anterior spinal artery syndrome demonstrated by diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI): a case report and literature review / J. M. Reynolds, Y. S. Belvadi, A. G. Kane, M. Pouloupoulos // *Spine J.* – 2014. – Vol. 14, № 6. – P. 17–22.
158. Richard, S. Unilateral posterior cervical spinal cord infarction due to spontaneous vertebral artery dissection / S. Richard, C. Abdallah, A. Chanson [et al.] // *J. Spinal Cord Med.* – 2014. – Vol. 37, № 2. – P. 233–236.
159. Rinholm, J. E. Regulation of oligodendrocyte development and myelination by glucose and lactate / J. E. Rinholm, N. B. Hamilton, N. Kessarlis [et al.] // *J. Neurosci.* – 2011. – Vol. 31, № 2. – P. 538–548.
160. Robertson, C. E. Recovery after spinal cord infarcts: long-term outcome in 115 patients / C. E. Robertson, R. D. Brown Jr, E. F. Wijdicks, A. A. Rabinstein // *Neurology.* – 2012. – Vol. 78, № 2. – P. 114–121.
161. Round, A. M. An evaluation of the international standards to document remaining autonomic function after spinal cord injury: input from the international community / A. M. Round, S. E. Park, K. Waiden [et al.] // *Spinal Cord.* – 2017. – Vol. 55, № 2. – P. 198–203.
162. Rowland, J. W. Current status of acute spinal cord injury pathophysiology and emerging therapies: promise on the horizon / J. W. Rowland, G. W. Hawryluk, B. Kwon, M. G. Fehlings // *Neurosurg. Focus.* – 2008. – Vol. 25, № 5. – E2.
163. Sanchez, A. M. G. Diagnostic approach to myelopathies / A. M. G. Sanchez, L. M. G. Posada [et al.] // *Rev. Colomb. Radiol.* – 2011. – Vol. 22, № 3. – P. 1–21.

164. Sartor, E. A. The NIHSS score and its components can predict cortical stroke / E. A. Sartor, K. Albright, A. K. Boehme [et al.] // *J. Neurol. Disord. Stroke.* – 2013. – Vol. 2, № 1. – P. 1026.
165. Shen, H. Application of diffusion-weighted MRI in thoracic spinal cord injury without radiographic abnormality / H. Shen, Y. Tang, L. Huang [et al.] // *Int. Orthop.* – 2007. – Vol. 31, № 3. – P. 375–383.
166. Sivadasan, A. Spectrum of clinicoradiological findings in spinal cord infarction: report of three cases and review of the literature / A. Sivadasan, M. Alexander, A. K. Patil, S. Mani // *Ann. Indian Acad. Neurol.* – 2013. – Vol. 16, № 2. – P. 190–193.
167. Skitek, M. N-methyl-D-aspartate-receptor antibodies, S100B protein, and neuron-specific enolase before and after cardiac surgery: association with ischemic brain injury and erythropoietin prophylaxis / M. Skitek, A. Jerin // *Lab. Medicine.* – 2013. – Vol. 44, № 1. – P. 56–62.
168. Spetzler, R. F. Modified classification of spinal cord vascular lesions / R. F. Spetzler, P. W. Detwiler, H. A. Riina, R. W. Porter // *J. Neurosurg.* – 2002. – № 96. – P. 145–156.
169. Spinal cord injury (SCI) facts and figures at a glance / [no authors listed] // *J. Spinal Cord Med.* – 2016. – Vol. 39, № 2. – P. 243–244.
170. Stanca, D. M. GFAP and antibodies against NMDA receptor subunit NR2 as biomarkers for acute cerebrovascular diseases / D. M. Stanca, I. C. Marginean, O. Soritau [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2015. – Vol. 19, № 9. – P. 2253–2261.
171. Szwedowski, D. Spinal cord injury without radiographic abnormality (SCIWORA) – clinical and radiological aspects / D. Szwedowski, J. Walecki // *Pol. J. Radiol.* – 2014. – Vol. 79. – P. 461–464.
172. The glutamate receptors / R. W. Gereau IV, G. T. Swanson, eds. – Humana Press, 2008. – 576 p.
173. Thurnher, M. M. Diffusion-weighted MR imaging (DWI) in spinal cord ischemia / M. M. Thurnher, R. Bammer // *Neuroradiology.* – 2006. – Vol. 48, № 11. – P. 795–801.

174. Trigylidas, T. Spinal cord injuries without radiographic abnormality at two pediatric trauma centers in Ontario / T. Trigylidas, S. J. Yuh, M. Vassilyadi [et al.] // *Pediatr. Neurosurg.* – 2010. – Vol. 46, № 4. – P. 283–289.
175. Van Dijk, J. M. Multidisciplinary management of spinal dural arteriovenous fistulas: clinical presentation and long-term follow-up in 49 patients / J. M. Van Dijk, K. G. TerBrugge, R. A. Willinsky [et al.] // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33, № 6. – P. 1578–1583.
176. Vargas, M. I. Spinal cord ischemia: practical imaging tips, pearls, and pitfalls / M. I. Vargas, J. Gariani, R. Sztajzel [et al.] // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2015. – Vol. 36, № 5. – P. 825–830.
177. von Bohlen und Halbach, O. Neurotransmitters and neuromodulators / O. von Bohlen und Halbach, R. Dermietzel. – Wiley-VCH Verlag GmbH, 2006. – 386 p.
178. Vongveeranonchai, N. Evaluation of a patient with spinal cord infarction after a hypotensive episode / N. Vongveeranonchai, M. Zawahreh, D. Strbian, S. Sundararajan // *Stroke.* – 2014. – Vol. 45, № 10. – P. 203–205.
179. Wang, H. Incidence and pattern of traumatic spinal fractures and associated spinal cord injury resulting from motor vehicle collisions in China over 11 years: an observational study / H. Wang, X. Liu, Y. Zhao [et al.] // *Medicine.* – 2016. – Vol. 95, № 43. – P. 1–5.
180. Wang, V. Y. Spine and spinal cord emergencies: vascular and infectious causes / V. Y. Wang, D. Chou, C. Chin // *Neuroimag. Clin. N. Am.* – 2010. – Vol. 20, № 4. – P. 639–650.
181. Weidauer, S. Spinal cord infarction: MR imaging and clinical features in 16 cases / S. Weidauer, M. Nichtweiss, H. Lanfermann, F. E. Zanella // *Neuroradiology.* – 2002. – Vol. 44, № 10. – P. 851–857.
182. Weidauer, S. Spinal cord ischemia: aetiology, clinical syndromes and imaging features / S. Weidauer, M. Nichtweiss, E. Hattingen, J. Berkefeld // *Neuroradiology.* – 2015. – Vol. 57, № 3. – P. 241–257.
183. Weissman, J. D. NR2 antibodies: risk assessment of transient ischemic attack (TIA)/stroke in patients with history of isolated and multiple cerebrovascular

- events / J. D. Weissman, G. A. Khounteev, R. Heath, S. A. Dambinova // *J. Neuro. Sci.* – 2011. – Vol. 300, № 1-2. – P. 97– 102.
184. West, T. W. Acute transverse myelitis: demyelinating, inflammatory, and infectious myelopathies / T. W. West, C. Hess, B. A. Cree // *Semin. Neurol.* – 2012. – Vol. 32, № 2. – P. 97– 113.
185. West, T. W. Transverse myelitis – a review of the presentation, diagnosis and initial management / T. W. West // *Discov. Med.* – 2013. – Vol. 16, № 88. – P. 167– 177.
186. Wolf, H. Alterations of the biomarker S-100B and NSE in patients with acute vertebral spine fractures / H. Wolf, C. Krall, G. Pajenda [et al.] // *Spine J.* – 2014. – Vol. 14, № 12. – P. 2918–2922.
187. Wong, J. J. Spontaneous conus medullaris infarction in a 79 year-old female with cardiovascular risk factors: a case report / J. J. Wong, J. Dufton, S. A. Mior // *J. Can. Chiropr. Assoc.* – 2012. – Vol. 56, № 1. – P. 58–65.
188. Xenos, E. S. Meta-analysis of endovascular vs open repair for traumatic descending thoracic aortic rupture / E. S. Xenos, N. N. Abedi, D. L. Davenport [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2008. – Vol. 48, № 5. – P. 1343–1351.
189. Yang, C. What is optimal sequence of decompression for multilevel noncontinuous spinal cord compression injuries in rabbits? / C. Yang, B. Yu, F. Ma [et al.] // *BMC Neurol.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 1–12.
190. Yucesoy, K. SCIWORA in MRI era / K. Yucesoy, K. Z. Yuksel // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2008. – Vol. 110, № 5. – P. 429–433.
191. Zhang, B. Is neuroinflammation in the injured spinal cord different than in the brain? Examining intrinsic differences between the brain and spinal cord / B. Zhang, J. C. Gensel // *Exp. Neurol.* – 2014. – Vol. 258. – P. 112–120.
192. Zhou, X. Function of microglia and macrophages in secondary damage after spinal cord injury / X. Zhou, X. He, Y. Ren // *Neural. Regen. Res.* – 2014. – Vol. 9, №20. – P. 1787–1795.