

НЕЙОРОПРОТЕКЦИЯ КЕТАМИНОМ В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ СПИННОМОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

[С. Г. Волков¹, Е. И. Верещагин²](#)

¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии» Минздрава России (г. Новосибирск)

²ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития (г. Новосибирск)

Цель исследования состояла в изучении эффективности применения кетамина в остром периоде спинномозговой травмы. Исследование выполнено на 40 кроликах, у которых моделировалось острое повреждение спинного мозга. Наносили стандартную открытую позвоночно-спинномозговую травму на нижнегрудном уровне, проводилась комплексная терапия, оценивались клинические данные, данные тензиометрии. По результатам исследования можно сделать вывод, что кетамин является эффективным нейропротектором при спинальной травме, достоверно улучшающим результаты лечения.

Ключевые слова: травма спинного мозга, кетамин, тензиометрия.

Волков Сергей Георгиевич — врач-анестезиолог отделения анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии», e-mail: vsERG@ngs.ru

Верещагин Евгений Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: eivv1961@gmail.com

Введение. Травматическое повреждение спинного мозга является одной из актуальных проблем нейробиологии и нейрохирургии, поскольку такая травма, помимо страданий больного, сопряжена с серьезными социальными и экономическими последствиями. Позвоночно-спинальная травма составляет не самую многочисленную группу среди травматических больных, но в силу исключительной значимости структурных повреждений, сложности и тяжести их последствий, трудности лечения и высокого уровня и степени инвалидности пострадавших приобретает особое значение [5].

Морфологическое изучение травмированного спинного мозга указывает на то, что разрушение ткани не ограничивается областью воздействия разрушающей силы, а продолжается во времени, захватывая первично интактные участки мозга и приводя

к образованию большего очага повреждения, чем начальная травма. Современная концепция патогенеза травматического повреждения спинного мозга рассматривает два основных взаимосвязанных механизма гибели клеток: апоптоз и некроз. Морфологическое изучение поврежденного спинного мозга и поиск путей его восстановления вскоре выявили, что оба типа клеточной смерти имеют место и в травмированном спинном мозге. В настоящее время апоптоз рассматривается как наиболее распространенный тип клеточной смерти и как один из важнейших путей клеточного обмена при травме [4]. Апоптоз запускается непосредственно в момент травмы, продолжается на протяжении длительного времени после первичного повреждения и распространяется на значительные расстояния от некротического контузионного очага вдоль спинного мозга. Проявлением этого процесса является дегенерация нервных волокон на значительном протяжении нервной системы [3]. Апоптоз нейронов приводит к прогрессирующей потере числа активных клеток, а апоптоз глии препятствует выживанию и прорастанию оставшихся волокон, что выражается в отсутствии полноценной регенерации в спинном мозге.

При повреждении спинного мозга происходит повышение уровня эксайтотоксических аминокислот вне клетки. Существует пять подтипов рецепторов, активируемых глутаматом, среди них в спинном мозге основным подтипом, участвующим в реализации нейротоксических процессов, является подтип NMDA (N-метил-D-аспартат рецепторы). Блокирование этих рецепторов препятствует открытию соответствующего канала для ионов кальция и может в определенной степени защитить нейроны спинного мозга от вторичного повреждения. Перспективным препаратом для проведения эффективной нейропротекторной терапии сразу после повреждения спинного мозга является кетамин — неконкурентный блокатор NMDA-рецепторов глутамата [1]. Показано, что кетамин и его метаболит норкетамин способны блокировать NMDA-рецепторы коры головного мозга и спинного мозга с высокой степенью афинности [2]. В то же время появились исследования, свидетельствующие о том, что кетамин блокирует механизмы апоптоза при травматическом поражении головного мозга [6].

Цель исследования. Оценить эффективность применения кетамина для нейропротекции в комплексной терапии острого периода спинальной травмы.

Объект и методы исследования. Исследование выполнено на 40 кроликах массой 2500–3400 г, у которых моделировалось острое повреждение спинного мозга. Наносили стандартную открытую позвоночно-спинномозговую травму на нижнегрудном уровне. Для этого проводили ламинэктомию одного позвонка на нижнегрудном уровне, твердую мозговую оболочку при этом оставляли интактной. Для нанесения травмирующего воздействия использовали ударное устройство с дозированной силой и площадью удара, устанавливаемое перпендикулярно к спинному мозгу.

Анестезия при проведении вмешательства включала в себя внутривенное введение пропофола через дозатор шприцевого введения со скоростью 16–40 мг/кг/ч, промедол в/м 7 мг/кг.

После нанесения воздействия проводилась комплексная терапия (гормональная, антибактериальная, инфузионная). Проводилось наблюдение, оценка двигательной функции, рефлексов, функции тазовых органов, уровня кожной чувствительности.

Экспериментальные животные были разделены на несколько групп: 1-я группа — моделировалось острое повреждение спинного мозга, рана ушивалась послойно, специфического лечения не проводилось; 2-я группа (K2) — через 2 часа после травмы

начиналась терапия блокатором NMDA-рецепторов (кетамин в субнаркологических дозах дробно в течение 72 часов); 2-я группа (K16) — терапия начиналась через 16 часов после травмы.

В качестве критерия состояния спинного мозга использована мышечная сила (шестибалльная шкала по L. McPeak (1996) и M. Вейсс (1986)):

1. 100 % (5 баллов) — Н (нормальная): полный объем движений с преодолением собственного веса конечности и внешнего сопротивления;
2. 75 % (4 балла) — Х (хорошая): полный объем движений с преодолением собственного веса конечности и пониженного сопротивления;
3. 50 % (3 балла) — У (удовлетворительная): полный объем движений с преодолением собственного веса конечности;
4. 35 % (2 балла) — П (плохая): полный объем движений с преодолением пониженного веса конечности;
5. 5 % (1 балл) — ОП (очень плохая): прощупывается мышечное сокращение без движения в суставе;
6. 0 % (0 баллов) — нулевая: мышечное сокращение не определяется.

Проводились оценка тактильной и глубокой чувствительностей, функции тазовых органов, трофических нарушений, определение коэффициента поверхностного натяжения (КПН) сыворотки и ликвора по методу определения высоты смачивания капилляра [7].

Результаты и обсуждение. При моделировании травматического повреждения по данной методике у животных после прекращения действия препаратов для анестезии выявлялась грубая неврологическая симптоматика в виде нижнего грубого пареза до параплегии, нарушение чувствительности, нарушения функции тазовых органов по типу задержки. Состояние всех животных было тяжелым: они были вялые, адинамичные, плохо принимали корм, быстро теряли в весе.

При сравнении регресса неврологического дефицита (восстановление моторной функции) контрольной группы с группой, в которой введение кетамина было начато через 2 часа после травмы, получен уровень значимости различий $p = 0,043$ (Пирсона Хи-квадрат), $p = 0,039$ (М-П Хи-квадрат). Различия достоверны ($p < 0,05$). В группах с более поздним введением кетамина в терапию также отмечается лучшее восстановление моторной функции, но для этих данных различия недостоверны ($p > 0,05$). Данные результаты обосновывают технологию коррекции патофизиологического состояния при травматическом поражении спинного мозга включением в терапию блокаторов N-метил-D-аспартат-рецепторов и показывают, что оптимальными сроками данной терапии является как можно более раннее начало (табл. 1).

При анализе данных других клинических наблюдений (нарушение ФТО, поверхностной и глубокой чувствительностей, трофические нарушения) выявлены различия в группах, получавших специфическую терапию по отношению к контрольной группе. Однако данные различия статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Таблица 1

Динамика показателей двигательной активности животных на этапах эксперимента

Группы	Баллы на 1-е сутки ($M \pm m$)	Баллы на 7-е сутки ($M \pm m$)	Баллы на 14-е сутки ($M \pm m$)
Контрольная	$0,6 \pm 0,47$	$0,86 \pm 0,36$	$1,36 \pm 0,5$
Группа К2	$0,64 \pm 0,497$	$1,1 \pm 0,267$	$1,9 \pm 0,47^*$
Группа К16	$0,6 \pm 0,48$	$1,0 \pm 0,0$	$1,67 \pm 0,49$

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

При оценке динамики изменения массы тела выявлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение массы тела у животных в группе с ранним включением в терапию кетамина по сравнению с контрольной группой.

Оценивался КПН плазмы, ликвора (методом определения высоты смачивания капилляра). КПН оценивался с целью определения содержания поверхностно-активных веществ, как интегрального показателя детергентной интоксикации — самостоятельного фактора вторичного поражения ЦНС.

Получена следующая закономерность: после травмы наблюдается снижение КПН, более выраженное при оценке ликвора, которое в дальнейшем (7–14 сут) переходит в резкое повышение КПН — на 22 % больше исходных значений. Отмечено, что увеличение КПН ликвора более выражено в группах с поздним введением в терапию кетамина (16 часов, $p < 0,05$). Подобный рост КПН выше нормальных значений нами оценивается как реакция типичная для фазы регенерации спинного мозга. Эти данные свидетельствует также о том, что в спинном мозге эффективно функционируют механизмы, регулирующие продукцию и утилизацию эндогенных детергентов (табл. 2).

Таблица 2

Динамика содержания эндогенных детергентов в сыворотке крови и ликворе при травматическом поражении спинного мозга в эксперименте

	Норма	1 сут. после травмы	7 сут. после травмы	14 сут. после травмы
КПН ликвора ($\times 10^{-3}$ Н/м)	$59,2 \pm 3,74$	$51,3 \pm 3,65$	$60,3 \pm 4,32$	$72,3 \pm 2,27$
КПН плазмы ($\times 10^{-3}$ Н/м)	$62,1 \pm 2,43$	$60,3 \pm 3,56$	$62,8 \pm 3,22$	$71,4 \pm 3,52$

Выводы

1. Предложенная модель острой спинальной травмы соответствует требованиям к экспериментальным моделям и может быть рекомендована для исследований методов лечения спинальной травмы.
2. Кетамин является эффективным нейропротектором при спинальной травме, при раннем использовании достоверно улучшающим результаты лечения и прогноз при травматическом повреждении спинного мозга в остром периоде.
3. Определение КПН ликвора (как интегрального показателя детергентной интоксикации — самостоятельного фактора вторичного поражения ЦНС) может найти применение в эксперименте и клинической практике для оценки тяжести поражения спинного мозга.

Список литературы

1. Изучение уровня аутоантител к глутаматным рецепторам в сыворотке крови у больных в остром периоде ишемического инсульта / Е. И. Гусев [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии. — 1996. — Т. 106, № 5. — С. 30–34.
2. Norketamine, the main metabolite of ketamine, is a non-competitive NMDA receptor antagonist in the rat cortex and spinal cord / B. Ebert [et al.] // Eur. J. Pharmacol. — 1997. — Aug 20. — Vol. 333 (1). — P. 99–104.
3. Apoptosis of oligodendrocytes occurs for long distances away from the primary injury after compression trauma to rat spinal cord / G. L. Li [et al.] // Acta Neuropathol. (Berl). — 1999. — Vol. 98. — P. 473–480.
4. Apoptosis as a mechanism of neuronal cell death following acute experimental spinal cord injury / J. Lou [et al.] // Spinal. Cord. — 1998. — Vol. 36. — P. 683–690.
5. Meyer P. R. Cervical spine fractures: changing management concepts. The textbook of spinal surgery, second edition, chapter 96 / P. R. Meyer. — Philadelphia. — 1997. — P. 1679–1741.
6. Hudetz J. A. Neuroprotection by ketamine : a review of the experimental and clinical evidence / J. A. Hudetz, P. S. Pagel // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. — 2010. — Vol. 24 (1). — P. 131–42.
7. Верещагин Е. И. Липидные метаболиты как факторы танатогенеза при гнойно-септических заболеваниях / Е. И. Верещагин, А. В. Ефремов, С. Г. Волков // Вестн. интенсив. терапии. — 2003. — № 4. — С. 23–26.

KETAMINE NEUROPROTECTION AS A PART OF COMPLEX THERAPY AT ACUTE PERIOD OF CEREBROSPINAL TRAUMA

S. G. Volkov¹, E. I. Vereshchagin²

¹*FSBE Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics
of Minhealthsocdevelopment of Russia (Novosibirsk c.)*

²*SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment» (Novosibirsk c.)*

The objective of research was studying of efficiency of ketamine application at acute period of cerebrospinal trauma. The research is performed on 40 rabbits whom were modeled the acute damage of spinal cord. A standard open vertebral cerebrospinal trauma of low thoracic spine was made, complex therapy was carried out, tensiometry clinical data were estimated. According to the results of research it is concluded that ketamine is effective neuroprotector at cerebrospinal trauma, authentically improving the results of treatment.

Keywords: spinal cord trauma, ketamine, tensiometry.

About authors:

Volkov Sergey Georgiyevich — anesthesiologist of anesthesiology and critical care medicine department at FSBE Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics of Minhealthsocdevelopment of Russia, e-mail: vsereg@ngs.ru

Vereshchagin Evgeny Ivanovich — doctor of medical sciences, professor, head of anesthesiology and resuscitation chair of FAT & PDD at SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», e-mail: eivv1961@gmail.com

List of the Literature:

1. Research of the autoantibody level to glutamate receptors in blood serum at patients at acute period of ischemic stroke / E. I. Gusev [etc.] // Journal of neurology and psychiatry. — 1996. — V. 106, № 5. — P. 30-34.
2. Norketamine, the main metabolite of ketamine, is a non-competitive NMDA receptor antagonist in the rat cortex and spinal cord / B. Ebert [et al.] // Eur. J. Pharmacol. — 1997. — Aug 20. — Vol. 333 (1). — P. 99-104.
3. Apoptosis of oligodendrocytes occurs for long distances away from the primary injury after compression trauma to rat spinal cord / G. L. Li [et al.] // Acta Neuropathol. (Berl). — 1999. — Vol. 98. — P. 473-480.
4. Apoptosis as a mechanism of neuronal cell death following acute experimental spinal cord injury / J. Lou [et al.] // Spinal. Cord. — 1998. — Vol. 36. — P. 683-690.
5. Meyer P. R. Cervical spine fractures: changing management concepts. The textbook of spinal surgery, second edition, chapter 96 / P. R. Meyer. — Philadelphia. — 1997. — P. 1679-1741.

6. Hudetz J. A. Neuroprotection by ketamine : a review of the experimental and clinical evidence / J. A. Hudetz, P. S. Pagel // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. — 2010. — Vol. 24 (1). — P. 131–42.
7. Vereschagin E. I. Lipidic metabolites as factors of thanatogenesis at purulent-septic diseases / E. I. Vereschagin, A.V. Efremov, S. G. Volkov // Bulletin of intensive care therapy. — 2003 . — № 4. — P. 23-26.