

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ПОЗВОНОЧНО-СПИННОМОЗГОВОЙ ТРАВМЫ. МИФЫ И РЕАЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКИХ ДОЗ МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНА

Рерих В.В.<sup>1,2</sup>, Аветисян А.Р.<sup>1</sup>, Лебедева М.Н.<sup>1</sup>, Первухин С.А.<sup>1</sup>, Рабинович С.С.<sup>1,2</sup>, Рерих К.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии» им. Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, e-mail: VRerih@nito.ru;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, e-mail: avetis.med@gmail.com;

<sup>3</sup>ГБУЗ Новосибирской области «Государственная новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, e-mail: ksenia\_nsk@ngs.ru

В настоящее время существуют противоречия в отношении медикаментозной патогенетической терапии при позвоночно-спинномозговой травме (ПСМТ). Применение больших доз метилпреднизолон сопряжено с высокой частотой осложнений, а воздействие на регресс неврологической симптоматики оспаривается. Предложены перспективные способы медикаментозной поддержки пациентов с ПСМТ, требующие более детального изучения. Данное исследование проведено для того, чтобы определить частоту соматических осложнений у пациентов в остром периоде ПСМТ с применением метилпреднизолон, а также оценить влияние поддержания оптимального перфузионного давления в сегментах спинного мозга на функциональный исход хирургического лечения. Работа проведена на модели ретроспективного моноцентрового когортного исследования. Анализировалась медицинская документация 132 пациентов с ПСМТ. Учитывалась морфология повреждения, неврологический статус, медикаментозная терапия и функциональные исходы лечения спустя 4 месяца после оперативного вмешательства. В результате исследования установлено, что применение метилпреднизолон в течение 24 часов достоверно не влияет на регресс неврологической симптоматики. Применение данного препарата статистически достоверно увеличивает частоту инфекционных осложнений дыхательной системы. Поддержание целевого уровня среднего артериального давления для эффективной перфузии сегментов спинного мозга является перспективным патогенетическим методом лечения пациентов с ПСМТ и требует дальнейшего более детального изучения.

Ключевые слова: позвоночно-спинномозговая травма, метилпреднизолон.

## MEDICATION OF PATIENTS WITH ACUTE SPINAL CORD INJURY. MYTHS AND REALITY OF "HIGH-DOSE" METHYLPREDNISOLONE THERAPY

Rerikh V.V.<sup>1,2</sup>, Avetisyan A.R.<sup>1</sup>, Levedeva M.N.<sup>1</sup>, Pervukhin S.A.<sup>1</sup>, Rabinovich S.S.<sup>1,2</sup>, Rerikh K.V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. Ya.L. Tsivyan, Novosibirsk, e-mail: VRerih@nito.ru;

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, e-mail: avetis.med@gmail.com;

<sup>3</sup>Novosibirsk State Regional Hospital, Novosibirsk, e-mail: ksenia\_nsk@ngs.ru

In now days there are contradictions of patients medication with spinal cord injury (SCI). The usage of high-dose methylprednisolone is associated with a high incidence of complications and has a controversial effect. Prospective ways of medicamentous support of patients with SCI are proposed, but they require more detailed analysis. This study was conducted to determine the incidence of somatic complications of patients in the acute period of SCI with the use of methylprednisolone, and to assess the effect of maintaining optimal perfusion pressure in the segments of the spinal cord on the functional outcome of surgical treatment. The trial was carried out on a retrospective monocentric cohort study model. Medical documentation of 132 patients with SCI was analyzed. The damage morphology, neurological status, medication and functional outcomes of treatment were taken into account 4 months after surgery. As a result, the study found that the use of high-dose methylprednisolone within 24 hours significantly does not contribute to the regression of neurological symptoms. The application of this drug significantly increases the incidence of infectious complications of the respiratory system. Maintaining the target level of mean arterial pressure for effective perfusion of the segments of the spinal cord is a promising pathogenetic method for treating patients with SCI and requires detailed study.

Keywords: spinal cord injury, methylprednisolone.

Как известно, патогенез ПСМТ включает стадию первичного и вторичного повреждения [1]. В то время как первичное повреждение может быть снижено только путем профилактики травматизма в определенных группах населения с высокими рисками получения ПСМТ, вторичное повреждение спинного мозга может быть минимизировано за счет своевременной специализированной хирургической помощи и эффективного медикаментозного лечения как до декомпрессии сегментов спинного мозга, так и после.

В данной работе будут обсуждены существующие противоречия в отношении медикаментозной патогенетической терапии при ПСМТ.

Активно применяемое в течение последних двух десятков лет введение больших доз метилпреднизолона сопряжено с высокой частотой грозных соматических осложнений, а воздействие на регресс неврологической симптоматики остается дискуссионным вопросом [2-4].

В то же время предложен метод поддержания оптимального перфузионного давления в сегментах спинного мозга путем контроля среднего артериального давления (МАР) на уровне 85 мм рт. ст. в течение первых 7 дней после ПСМТ [5; 6]. Однако данный метод не имеет серьезной доказательной базы.

### **Цель исследования**

Совершенствование хирургического лечения пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой с учетом оптимальной медикаментозной патогенетической терапии.

### **Задачи исследования**

1. Определить частоту соматических осложнений у пациентов в остром периоде ПСМТ с применением метилпреднизолона и сравнить с пациентами, которые курировались без введения стероидов и с применением метода поддержания оптимального перфузионного давления в сегментах спинного мозга.

2. Оценить влияние поддержания оптимального перфузионного давления в сегментах спинного мозга на функциональный исход хирургического лечения.

### **Материал и методы**

**Объекты исследования.** Работа проведена на модели ретроспективного моноцентрового когортного исследования. Анализировалась медицинская документация 132 пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой, доставленных или обратившихся в Новосибирский НИИТО за период с января 2012 г. по февраль 2016 г. Учитывались пол и возраст пациентов, обстоятельства травмы, уровень и морфология повреждения, неврологический статус, длительность продолжающейся компрессии спинного мозга, оперативное лечение, патогенетическая медикаментозная терапия, длительность

госпитализации, осложнения и функциональные исходы лечения в отдаленном периоде. Контрольные осмотры пациентов проводились как минимум спустя 4 месяца после оперативного вмешательства.

**Критерии включения и исключения из исследования.** Критерием включения данных в исследование служили степени неврологических нарушений А-В-С-D у пациентов с ПСМТ по классификации Американской ассоциации спинальной травмы (ASIA). Критериями исключения из исследования были все периоды ПСМТ на момент поступления пациентов, за исключением острого, случаи без продолжающейся компрессии сегментов спинного мозга. Таким образом, в исследование включены данные о 101 пациенте, полученные на контрольных осмотрах в предоперационном периоде, спустя 3-7 дней, а также 4-6 месяцев после операции.

**Тактика лечения.** Всем пациентам проводилось экстренное оперативное лечение, направленное на устранение продолжающейся компрессии сегментов спинного мозга и стабилизацию поврежденных позвоночно-двигательных сегментов. Проводилось как закрытое, так и открытое вправление вывихнутых позвонков, устранение дислоцированных костных и мягкотканых фрагментов с декомпрессивными манипуляциями и последующей фиксацией. Применялись транспедикулярные системы для шейной, грудной и поясничной фиксации, шейные пластины, опорные вентральные имплантаты и другие системы. В послеоперационном периоде пациенты находились в отделении анестезиологии и реанимации, после стабилизации их состояния они переводились в травматолого-ортопедическое отделение и после заживления послеоперационных ран направлялись на амбулаторно-поликлинический этап лечения для последующей реабилитации.

**Группы исследования.** В зависимости от того, какая проводилась патогенетическая медикаментозная терапия пациентам, были сформированы две группы исследования: первая группа (MPD, n = 63) включала данные пациентов, получающих противоотечную терапию путем введения метилпреднизолона в дозе 30 мг/кг болюсно с последующим введением в дозе 5,4 мг/кг/ч в течение 23 часов; вторая группа (MAP, n=38) вместо противоотечной терапии метилпреднизолоном получала вазопрессорную поддержку путем введения норадреналина в дозировке 0,05-0,5 мкг/кг/мин для поддержания среднего артериального давления на уровне 85-90 мм рт. ст. в течение 7 суток с момента поступления в стационар для оптимальной перфузии нервной ткани.

Ряд пациентов, доставляемых в Новосибирский НИИТО в экстренном порядке, имели сочетанные повреждения, а также тяжелую соматическую патологию, допускающие проведение оперативного вмешательства только по жизненным показаниям. Таким пациентам сначала проводилось лечение превалирующей патологии. В силу этого время

проведения оперативного вмешательства в связи с ПСМТ исследуемых пациентов существенно различалось.

**Неврологическое исследование.** Неврологическое обследование пациентов с ПСМТ проводилось в соответствии с международными спецификациями Американской ассоциации спинальной травмы (American Spinal Injury Association, ASIA) в момент их поступления, на 3-7 сутки и минимум 4 месяца послеоперационного периода.

**Лучевая диагностика.** Визуализация повреждений опорно-двигательного аппарата пациентов, а также нервной системы проводилась методами лучевой диагностики с применением рентгенографии, мультиспиральной компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

**Методы статистического анализа данных.** Гипотеза исследования базировалась на предположении о том, что отказ от применения метилпреднизолона уменьшит число осложнений при ведении пациентов с ПСМТ и не приведет к ухудшению возможный регресс неврологической симптоматики в результате проводимого лечения.

Статистический анализ полученных результатов проведен с применением критерия  $\chi^2$  (Хи-квадрат, chi-square). С учетом представленных предположений выдвинут ряд нулевых гипотез ( $H_0$ ) исследования:

1) частота осложнений в группе пациентов с применением метилпреднизолона (МРД) не будет отличаться от таковой в группе без применения данного препарата (МАР);

2) динамика неврологической симптоматики в группах МРД и МАР будет одинаковой.

При обнаружении статистически достоверных различий сравниваемых величин нулевые гипотезы отвергались и принимались альтернативные гипотезы.

### Результаты

Число пациентов в остром периоде ПСМТ, включенных в исследование, составило 101 человек. Распределение по полу, виду травмы, а также средний возраст представлены в таблице 1.

Таблица 1

Пол, возраст пациентов, а также вид травмы (n = 101)

Возраст	
Средний возраст, лет	35,23 ± 13,47
Пол	
Мужчины	88 (87,13%)
Женщины	13 (12,87%)
Вид травмы	
Кататравма	79 (78,21%)
Автомобильная	21 (20,79%)
Криминальная	1 (0,99%)

Таким образом, в преобладающем большинстве случаев наблюдений, ПСМТ имели мужчины трудоспособного возраста в результате кататравмы.

Частота повреждений отделов позвоночника, исходный стеноз позвоночного канала в результате травмы, а также степень неврологических расстройств по классификации ASIA в группах пациентов с применением метилпреднизолона (группа МРД) и без такового (группа МАР – группа с поддержанием среднего артериального давления на целевом уровне) представлены в таблице 2.

Таблица 2

Поврежденные отделы позвоночника, величина стеноза позвоночного канала и степень неврологических расстройств в группах МРД и МАР

	МРД, n = 63		МАР, n = 38	
Поврежденный отдел позвоночника				
Шейный	28	44,44%	14	36,84%
Грудной	20	31,75%	13	34,21%
Поясничный	15	23,81%	11	28,94%
Стеноз позвоночного канала и степень AIS				
Стеноз	52,03%	±15,20%	56,44%	±19,08%
A	32	<b>50,8%</b>	33	<b>86,8%</b>
B	14	22,2%	1	2,6%
C	6	9,5%	2	5,3%
D	11	17,5%	2	5,3%

В группе МАР (без применения метилпреднизолона) чаще встречались пациенты с более тяжелыми неврологическими нарушениями, в отличие от пациентов группы МРД: так, случаи с AIS А соответственно в группах составляли 50,8% и 86,8% случаев. Исходная величина стеноза позвоночного канала в сравниваемых группах достоверно не различалась.

Динамика неврологической симптоматики пациентов в течение срока наблюдения представлена в таблице 3.

Таблица 3

Динамика неврологической симптоматики пациентов в группах МРД и МАР от времени их поступления до момента послеоперационного контроля спустя 4-6 месяцев

	МРД, n = 63		МАР, n = 38		Chi-square	V-square
<b>Динамика AIS</b>						
	Число случаев	% от величины группы (63)	Число случаев	% от величины группы (38)		

A → B	1	1,6%	2	5,3%		
A → C	2	3,2%	2	5,3%		
A → D	1	3,2%	3	7,9%		
A → E	1	1,6%	1	2,6%		
<b>Все улучшения с полным повреждением (AIS A)</b>	<b>5</b>	<b>7,9%</b>	<b>8</b>	<b>21,1%</b>	<b>3,64</b> <b>p = 0,0565</b>	<b>3,60</b> <b>p = 0,0578</b>
B → C	4	6,3%	0	0,0%		
B → D	2	3,2%	0	0,0%		
B → E	1	1,6%	0	0,0%		
C → D	1	1,6%	2	5,3%		
C → E	2	3,2%	0	0,0%		
D → E	4	6,3%	2	5,3%		
<b>Все улучшения с неполным повреждением (AIS B, C, D)</b>	<b>14</b>	<b>22,2%</b>	<b>4</b>	<b>10,5%</b>	<b>2,21</b> <b>p = 0,1368</b>	<b>2,19</b> <b>p = 0,1387</b>
A (без динамики)	27	42,9%	25	65,8%		
B (без динамики)	7	11,1%	1	2,6%		
C (без динамики)	3	4,8%	0	0,0%		
D (без динамики)	7	11,1%	0	0,0%		
<b>Всего без динамики</b>	<b>44</b>	<b>69,8%</b>	<b>26</b>	<b>68,4%</b>	<b>0,02</b> <b>p = 0,8808</b>	<b>0,02</b> <b>p = 0,8814</b>

На момент амбулаторного послеоперационного контроля спустя время до 6 месяцев 30,1% пациентов в группе MPD и 31,6% в группе MAP имели положительную динамику неврологической симптоматики в объеме увеличения AIS не менее одной степени, например из AIS A в AIS B и т.д.

В группе MPD (с применением метилпреднизолона) 32 пациента имели AIS A, из которых только 5 (15,6%) имели увеличение степени AIS. Пациентов с неполным повреждением было 31 человек, 14 (45,2%) из них имели положительную динамику. В группе MAP с AIS A - 33 пациента, из них с улучшением - 8 (24,2%), с AIS B, C или D – 5 пациентов, у 4 (80,0%) из которых была положительная динамика неврологической

симптоматики. Статистически достоверных различий при сравнении результатов в группах нет (табл. 3 и 4).

Таблица 4

Число наблюдаемых случаев исходного полного и неполного неврологического дефицита, случаи с положительной динамикой в группах МРД и МАР

	MPD, n = 63		МАР, n = 38		Chi-square	V-square
<b>Динамика AIS</b>						
	Число случаев	%	Число случаев	%		
Все случаи с полным повреждением (AIS A)	32	100%	33	100%		
Все улучшения с полным повреждением (AIS A)	5	15,6%	8	24,2%	0,75 p = 0,3853	0,74 p = 0,3889
Все случаи с неполным повреждением (AIS B, C, D)	31	100%	5	100%		
Все улучшения с неполным повреждением (AIS B, C, D)	14	45,2%	4	80,0%	2,09 p = 0,1482	2,03 p = 0,1540

Таким образом, была принята нулевая гипотеза о том, что динамика неврологической симптоматики в группах МРД и МАР одинакова.

Анализ полученных при лечении осложнений показал, что в группе с применением метилпреднизолона (МРД), в отличие от группы, где препарат не применялся (МАР), приблизительно в 2 раза чаще наблюдались инфекции мочевыделительной системы, в 3 раза чаще – инфекции дыхательной системы и сепсис. Кроме того, в первой группе были отмечены такие грозные состояния, как тромбоэмболии легочной артерии, полиорганная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, кровотечения во внутренние органы, что в итоге привело к трем летальным исходам (табл. 5).

Таблица 5

Структура осложнений при лечении пациентов в остром периоде ПСМТ на стационарном этапе

Характеристики	MPD		МАР		Chi-square	V-square
	n = 63	%	n = 38	%		

Инфекция мочевыделительной системы (катетерассоциированный цистит, восходящий пиелонефрит, уретрит)	15	23,81	5	13,16	1,69 p = 0,1932	1,68 p = 0,1954
Инфекция дыхательной системы (госпитальная пневмония, гнойный трахеобронхит)	<b>20*</b>	<b>31,75</b>	<b>4*</b>	<b>10,53</b>	<b>5,89</b> p = 0,0152	<b>4,54</b> p = 0,0332
Сепсис	4	6,35	1	2,63	0,70 p = 0,4041	0,69 p = 0,4064
Тромбозы	2	3,17	2	5,26	0,27 p = 0,6021	0,27 p = 0,6039
Декубитальные язвы	2	3,17	1	2,63	0,02 p = 0,8762	0,02 p = 0,8769
Тромбоэмболия легочной артерии	3	4,76	0	0,00	1,86 p = 0,1721	1,85 p = 0,1742
Полиорганная недостаточность (интестинальная недостаточность, почечная недостаточность, дыхательная недостаточность)	5	7,94	0	0,00	3,17 p = 0,0749	3,14 p = 0,0763
Инфекция органов ЖКТ (кишечная инфекция)	1	1,59	0	0,00	0,61 p = 0,4351	0,60 p = 0,4374
ОРДСВ	3	4,76	0	0,00	1,86 P = 0,1721	1,85 p = 0,1742
Гиперкатаболический синдром	1	1,59	0	0,00	0,61 P = 0,4351	0,60 p = 0,4374
Поверхностная ИОХВ	4	6,35	0	0,00	2,51 P = 0,1130	2,49 p = 0,1148
Глубокая ранняя ИОХВ	1	1,59	0	0,00	0,61 P = 0,4351	0,60 p = 0,4374
Кровотечения во внутренние органы (эрозивный гастрит с кровотечением, легочное кровотечение)	2	3,17	0	0,00	1,23 P = 0,2673	1,22 P = 0,2697
Летальный исход	<b>3</b>	<b>4,76</b>	<b>0</b>	<b>0,00</b>	<b>1,86</b> P = 0,1721	<b>1,85</b> p = 0,1742

При этом статистически достоверно различалась только частота наблюдаемых случаев инфекций органов дыхательной системы ( $p = 0.0152$ ).

Таким образом, нулевая гипотеза об отсутствии различий в частоте осложнений была отвергнута и принята альтернативная гипотеза о том, что в группе пациентов с применением метилпреднизолона (MPD) частота инфекционных осложнений дыхательной системы в 3 раза больше, чем в группе без применения данного препарата (MAP).

### Обсуждение

В течение последних двух десятков лет предпринимались различные попытки совершенствования фармакотерапии пациентов в остром периоде ПСМТ. В литературе отражено применение таких фармакологических агентов, как тирилазада мезилат (англ. tirilazad mesylate, антиоксидант и цитопротектор), ганглиозид GM1 (англ. GM1 ganglioside), тиреотропин-высвобождающий гормон, гациклидин (англ., gacyclidine), налоксон и др.



Однако эти попытки не сумели продемонстрировать достаточной эффективности в плане неврологического восстановления пациентов, поэтому не были приняты медицинской общественностью [1].

Единственным методом патогенетической медикаментозной терапии, используемым повсеместно, является внутривенное применение высоких доз метилпреднизолона. Однако, несмотря на первоначальный энтузиазм клиницистов и довольно длительное клиническое применение данного препарата при ПСМТ, его воздействие на регресс неврологической симптоматики все еще остается спорным. Потенциальный эффект метилпреднизолона ушел в тень проблемы осложнений его применения.

Первоначально считалось, что метилпреднизолон ограничивает вторичное повреждение при ПСМТ путем устранения из нервной ткани липидных пероксильных радикалов. В последующем сложилось мнение о том, что препарат ингибирует каскад перекисного окисления липидов, таким образом, защищая нейроны, их аксоны, миелин и внутриклеточные органеллы от повреждения свободными радикалами. Однако последние исследования продемонстрировали, что метилпреднизолон преимущественно действует на глиальные клетки и, ограниченно, на нейроны. Было показано уменьшение гибели олигодендроцитов под действием метилпреднизолона путем активации глюкокортикоидного рецептора, который связывает STAT5 рецептор, вызывая повышение экспрессии bcl-X гена. Известно, что активация глюкокортикоидного рецептора макрофагов, моноцитов и Т-лимфоцитов имеет противоположный эффект и выражается в их апоптозе. Поэтому предположено, что ингибирование метилпреднизолоном апоптоза клеток нейроглии происходит за счет повышения экспрессии нейропротективного цитокина – эритропоэтина, который обнаружен в олигодендрокитах [7].

Экспериментальные исследования аспектов применения глюкокортикоидов при повреждениях нервной ткани неоднократно демонстрировали ингибирование процесса роста аксонов и синаптогенеза в различных отделах центральной нервной системы под их действием [1]. Несмотря на нейропротективное действие глюкокортикоидов, обусловленное ими ослабление нейропластичности вызывает серьезное беспокойство.

Наряду с этим в эксперименте было продемонстрировано, что высокие дозы метилпреднизолона ограничивают гибель аксонов вестибулоспинального тракта и обеспечивают их терминальное прорастание в пересеченном спинном мозге крыс.

Таким образом, считалось, что эффект метилпреднизолона (нейропротективный или нейротоксичный) может быть зависим от выбора доз препарата, времени введения и длительности применения.

В клинической практике в период с 1984 по 1997 год проведены три крупных рандомизированных контролируемых исследования по применению метилпреднизолона при ПСМТ (NASCIS I, NASCIS II, NASCIS III).

В первом исследовании (уровень доказательности III) сравнивались когорты пациентов, получающие высокие (1000 мг в сутки) и низкие (100 мг в сутки) дозы метилпреднизолона в течение 10 суток. Плацебо не применялось, так как считалось не этичным. В результате спустя 6 недель и 6 месяцев после повреждения не было отмечено различий в степени неврологического восстановления. Кроме того, часто отмечались осложнения в обеих группах. В то же время частота инфекций области хирургического вмешательства и летальность пациентов в группе с высокой дозой препарата была больше.

Клиническое исследование NASCIS II было проспективным, рандомизированным и контролируемым (уровень доказательности II) и охватывало 487 человек. Пациенты с ПСМТ получали следующие препараты: метилпреднизолон в высокой дозе (30 мг/кг болюсно с последующим введением в дозе 5,4 мг/кг/ч в течение 23 часов); налоксон (naloxone) и плацебо. Введение препарата начиналось не позже 24 часов с момента травмы. Спустя 1 год не было отмечено различий в динамике неврологической симптоматики пациентов ни в одной группе [2]. При повторном анализе результатов лечения была выявлена группа пациентов, введение метилпреднизолона которым начато до истечения 8 часов после травмы. Функциональные исходы этих пациентов были лучше. Учитывая это, NASCIS II было раскритиковано общественностью. Все рекомендации были учтены в дизайне NASCIS III, где сравнивались эффекты применения метилпреднизолона в течение 24 часов, 48 часов в дозах NASCIS II, а также препарата тирилазада мезилат. Все пациенты получали указанные медикаменты не позднее 8 часов с момента ПСМТ [4]. По истечении 1 года наблюдений за пациентами не обнаружено существенной разницы в динамике неврологической симптоматики.

Наряду с этим в NASCIS II и III было отмечено увеличение частоты осложнений, ассоциированных с применением метилпреднизолона. Так, в NASCIS II пациенты, получающие глюкокортикоид в отличие от контрольной группы, в 1,5 раза чаще имели желудочно-кишечные кровотечения, в 2 раза чаще – инфекции области хирургического вмешательства, в 3 раза чаще – тромбозы легочной артерии. В NASCIS III в группе пациентов, получающих метилпреднизолон в течение 48 часов в отличие от группы с 24-часовым введением того же препарата, частота тяжелых пневмоний была в 2 раза выше, сепсиса – в 4 раза, а летальности – в 6 раз выше [3].

Тема стероид-ассоциированных осложнений при травме ЦНС обсуждалась и в последующем. Так, исследование MRC CRASH с вовлечением 10 008 лиц с черепно-

мозговой травмой даже было приостановлено ввиду более высокой летальности пациентов в группе с применением метилпреднизолона [8].

В настоящем исследовании в группе пациентов, получивших метилпреднизолон в течение 24 часов в дозе NASCIS II, не было отмечено достоверной разницы в динамике неврологической симптоматики. Кроме того, мы также наблюдали закономерное повышение числа стероид-ассоциированных осложнений, описанных в литературе. По нашим данным, в группе пациентов с применением метилпреднизолона по сравнению с группой с поддержанием среднего артериального давления на целевом уровне частота инфекционных осложнений дыхательной системы была больше в 3 раза, инфекций мочевыделительной системы – в 2 раза, сепсиса – в 3 раза. Кроме того, отмечалось появление таких грозных состояний, как ТЭЛА, полиорганная недостаточность, ОРДСВ, кровотечения во внутренние органы, что приводило к летальным исходам (4,76%). Следует отметить, что достоверно различалась только частота инфекционных осложнений дыхательной системы, где  $p=0,0152$ .

Одним из методов профилактики и патогенетической терапии вторичного повреждения спинного мозга за счет ишемии, как обсуждается в литературе, является поддержание эффективного перфузионного давления крови в ЦНС, которая реализуется на практике путем постоянного введения вазопрессоров с контролем среднего артериального давления. Однако данный метод не имеет серьезной доказательной базы, устоявшегося целевого уровня среднего артериального давления, так как пока существуют только небольшие неконтролируемые клинические исследования [5; 6; 9]. Данное направление видится перспективным и требует дальнейшего изучения.

В данном исследовании одна из групп пациентов вместо метилпреднизолона получала вазопрессорную поддержку для поддержания среднего артериального давления на уровне 85-90 мм рт. ст. в течение 7 суток с момента поступления в стационар для оптимальной перфузии нервной ткани. Среди пациентов с полным неврологическим повреждением увеличение степени AIS отмечалось в 24,2% случаев, а с неполным повреждением – 80,0%, в отличие от пациентов, получающих метилпреднизолон, где аналогичные значения составили 15,6% и 45,2% соответственно. Однако различия были недостоверными, что может быть обусловлено в том числе малым числом наблюдений.

### **Заключение**

1. Применение метилпреднизолона в течение 24 часов достоверно не влияет на регресс неврологической симптоматики.
2. Введение метилпреднизолона статистически достоверно увеличивает частоту инфекционных осложнений дыхательной системы.

3. Поддержание целевого уровня среднего артериального давления для эффективной перфузии сегментов спинного мозга является перспективным патогенетическим методом лечения пациентов с ПСМТ и требует дальнейшего детального изучения.

### Список литературы

1. Neural Stem/Progenitor Cells for Spinal Cord Regeneration / R. Salewski, H. Emrani, M.G. Fehlings // Trends in Cell Signaling Pathways in Neuronal Fate Decision, book edited by Sabine Wislet-Gendebien, ISBN 978-953-51-1059-0. Published: March 27, 2013. – 366 с.
2. Bracken M.B. Steroids for acute spinal cord injury // Cochrane Database Syst. Rev. 2012; Jan 18; 1:CD001046. doi: 10.1002/14651858.CD001046.pub2. Review. PMID: 22258943.
3. Lukáš R. Current role of methylprednisolone in the treatment of acute spinal cord injury / R. Lukáš, I. Zýková, P. Barsa, J. Srám // Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 2011; 78(4):305-13. Review. Czech.
4. Alibai E. Erythropoietin plus methylprednisolone or methylprednisolone in the treatment of acute spinal cord injury: a preliminary report / E. Alibai, F. Zand, A. Rahimi, A. Rezaianzadeh // Acta Med Iran. 2014; 52(4): 275-279.
5. Kwon B.K. Intrathecal pressure monitoring and cerebrospinal fluid drainage in acute spinal cord injury: a prospective randomized trial / B.K. Kwon, A. Curt, L.M. Belanger et al. // J. Neurosurg Spine. 2009; Mar; 10(3):181-93. doi: 10.3171/2008.10.SPINE08217.
6. Casha S. A systematic review of intensive cardiopulmonary management after spinal cord injury / S. Casha, S. Christie // J. Neurotrauma. 2011; Aug; 28(8):1479-95. doi: 10.1089/neu.2009.1156. Epub 2010 Apr 8.
7. Jan Xu STAT5 Mediates Anti-Apoptotic Effects of Methylprednisolone on Oligodendrocytes / Jan Xu, Shawei Chen, Hong Chen et al. // J. Neurosci. 2009; Feb 18; 29(7): 2022–2026. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2621-08.2009.
8. Perez M.I. Pharmacological interventions for hypertensive emergencies / M.I. Perez, V.M. Musini // Cochrane Database Syst Rev. 2008; Jan 23; (1):CD003653. doi: 10.1002/14651858.CD003653.pub3.
9. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury / Brain Trauma Foundation; American Association of Neurological Surgeons; Congress of Neurological Surgeons // J. Neurotrauma. 2007; 24 Suppl 1:S1-106.