



# ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ СПИННОГО МОЗГА И ВОЗМОЖНЫХ ПУТЯХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.Г. Волков<sup>1</sup>, Е.И. Верещагин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна

<sup>2</sup>Новосибирский государственный медицинский университет

Представлен обзор литературы по проблеме патогенеза травматического повреждения спинного мозга. Позвоночно-спинномозговая травма имеет особую значимость в структуре травматических повреждений у людей ввиду тяжести социально-экономических последствий, трудности лечения и высокого уровня инвалидизации пострадавших. За последние годы наметилась отчетливая тенденция к росту частоты повреждений позвоночника и спинного мозга. Спинной мозг является важной частью нервной системы, имеющей огромное физиологическое значение в интегративной деятельности. Суммарный эффект травмы спинного мозга можно оценить как сумму первичной гибели нервной ткани и вторичного распространенного повреждения — апоптоза вблизи места травмы и на отдалении. При этом развивается сложный комплекс структурных и функциональных изменений, проявляющийся в виде многообразных нейротрофических, обменных, дисциркуляторных и инфекционных осложнений, которые значительно отягощают течение всей травматической болезни и отражаются на жизнедеятельности организма больного непосредственно и отдаленно после позвоночно-спинномозговой травмы. Рассмотрены современные представления о возможных путях терапевтического воздействия с целью усовершенствования имеющейся стратегии лечения больных с повреждением спинного мозга. **Ключевые слова:** травма спинного мозга, апоптоз, некроз, воспаление, нейротоксичность.

**Для цитирования:** Волков С.Г., Верещагин Е.И. Представления о патогенезе травматического повреждения спинного мозга и возможных путях терапевтического воздействия: обзор литературы // Хирургия позвоночника. 2015. Т. 12. № 2. С. 8–15.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2015.2.8-15>.

UNDERSTANDING OF THE PATHOGENESIS  
OF TRAUMATIC SPINAL CORD INJURY  
AND POSSIBLE WAYS OF THERAPEUTIC  
INTERVENTION: LITERATURE REVIEW  
S.G. Volkov, E.I. Vereshchagin

The paper presents a literature review on the pathogenesis of traumatic spinal cord injury. Spinal and spinal cord injury is of particular significance in the structure of human traumatic injuries due to the severity of socioeconomic consequences, difficulties of treatment, and high rate of disability among injured persons. In recent years, there has been a clear upward trend in the frequency of injuries to the spine and spinal cord. The spinal cord is an essential part of the nervous system having great physiological significance for the integrative activity. The total effect of spinal cord injury can be estimated as the sum of primary destruction of the nervous tissue and secondary extensive apoptosis near the injury site and at a distance from it. This results in the development of complex structural and functional changes manifested in multiple neurotrophic, metabolic, dyscirculatory and infectious complications, which greatly aggravate traumatic disease as a whole and affect vital functions of a patient immediately after spinal cord injury and in the late period. The current understanding of possible ways of therapeutic intervention to improve the existing treatment strategy for patients with spinal cord injury is reviewed.

**Key Words:** spinal cord injury, apoptosis, necrosis, inflammation, neurotoxicity.

Please cite this paper as: Volkov SG, Vereshchagin EI. Understanding of the pathogenesis of traumatic spinal cord injury and possible ways of therapeutic intervention: Literature review. Hir. Pozvonoc. 2015;12(2):8–15. In Russian.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2015.2.8-15>.

Позвоночно-спинномозговая травма (ПСМТ) в структуре травматических повреждений у людей имеет

особую значимость ввиду сложности и тяжести социально-экономических последствий, трудности лечения

и высокого уровня и степени инвалидизации пострадавших.

За последние годы в связи с развитием промышленности, проникновением механизации в строительство, сельское хозяйство, ростом интенсификации производства, развитием транспортных средств и урбанизации наметилась отчетливая тенденция к росту частоты повреждений позвоночника и спинного мозга. Согласно современным статистическим данным, за 70-летний период спинальный травматизм возрос более чем в 200 раз [2].

В оценке реабилитационного потенциала спинальных пациентов преобладает пессимистическая точка зрения, которую определяют как терапевтический скепсис [4].

Несмотря на небольшую частоту ПСМТ, эти пациенты всегда находились в центре внимания нейрохирургов, травматологов, реаниматологов. Это связано, прежде всего, с тем, что и на современном этапе непосредственные результаты комплексного лечения больных с данной патологией можно считать неутешительными. Благодаря развитию медицины, показатели смертности в течение первых трех месяцев травматической болезни спинного мозга снизились с 92,0 % в начале и середине XX в. до 27,9 % в настоящее время. Высокие показатели смертности связаны с тем, что повреждения спинного мозга часто сопровождаются осложнениями в виде пролежней (47–90 %), пневмонии (57 %), урологических патологий (77 %), сепсиса. Около 50 % пострадавших после спинальной травмы живут более 25 лет, но большинство из них – глубокие инвалиды, которым требуется постоянный уход [6, 9].

Спинальный мозг имеет огромное физиологическое значение в интегративной деятельности нервной системы. При переломах позвоночника с повреждением спинного мозга развивается сложный комплекс структурных и функциональных изменений, проявляющихся в виде многообразных нейротрофических, обменных, дисциркуляторных и инфекционных осложнений, которые значительно отягощают течение всей травматической болезни и отражаются на жиз-

недеятельности организма больного непосредственно и отдаленно после ПСМТ [3, 5].

Сложность проблемы обусловлена, во-первых, высокой степенью плотности нервных центров в спинном мозге, особенностью его кровообращения, во-вторых – низкой регенеративной способностью, делающей даже небольшой участок контузии спинного мозга источником тяжелых нарушений жизненно важных функций, восстановление которых в последующем становится трудно разрешимой проблемой [7].

Патофизиологические изменения, происходящие в очаге повреждения спинного мозга, всегда активно исследовались [10].

Современная концепция патогенеза травматического повреждения спинного мозга рассматривает два основных взаимосвязанных механизма гибели клеток: апоптоз и некроз. Понимание этих процессов исторически происходило не одновременно. В работе Virchow [55] проведено детальное морфологическое описание смерти клетки, названной некрозом, под которым понимали необратимые изменения тканей. По мере развития гистологических методов окраски препаратов, позволивших описывать детали процесса умирания, стало ясно, что некроз представляет собой не одномоментный, а растянутый во времени процесс. В 1895 г. Flemming [22] описал хромотолиз – процесс быстрого исчезновения образовавшихся при распаде клеток фрагментов ядра. Позднее Weigert ввел термины «аутолиз», «пикноз» и «кариолизис» (Цит. по: Majno, Joris, 1995). Со временем были сформулированы гипотезы о существовании естественного механизма смерти клеток, позволяющего поддерживать клеточную популяцию в количественном и качественном составе на определенном уровне. В 1950 г. была детально описана клеточная смерть у эмбрионов [24]. Но только в 70-х гг. в работах Kerr et al. [34] было впервые введено понятие апоптозной клеточной смерти в противоположность некротической.

Морфологическое изучение поврежденного спинного мозга и поиск путей его восстановления вскоре показали, что оба типа клеточной смерти возможны 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. Травматическое повреждение спинного мозга не ограничивается локальным разрушением структур, но запускает серию связанных в пространственно-временном отношении реакций, приводящих к вторичной гибели изначально неповрежденных нейронов и глии. Проявляется это в виде гибели нейронов, восходящей и нисходящей дегенерации нервных волокон и отсутствия полноценной регенерации в зоне травмы. Вторичные патологические изменения после первичной механической травмы включают в себя петехиальные кровоизлияния, прогрессирующие до геморрагического некроза, энзиматический липидный гидролиз с продукцией эйкозаноидов, свободнорадикальное липидное окисление, инфлюкс  $Ca^{2+}$ , увеличение протеазной активности, накопление возбуждающих аминокислот, кининов, серотонина, динорфина, ишемию с результатом в виде уменьшения напряжения кислорода в тканях и воспалительным нейронофагоцитозом полиморфноядерными лейкоцитами [1, 45].

Множественность и комплексность процессов, следующих за травматическим повреждением, затрудняют оценку роли специфического механизма во вторичном повреждении. Можно рассмотреть условную последовательность патофизиологических клеточных реакций, которые запускаются в момент травматического повреждения, но максимально проявляются в разные временные периоды. Наиболее ранним является воспалительный ответ. Механизм воспаления, будучи универсальным клеточным ответом организма с включением его иммунного и неиммунного компонентов, является ключевой реакцией в пост-

травматическом процессе. Хотя воспаление является главным механизмом в санации очага повреждения, избыточный воспалительный ответ может привести к вторичному повреждению путем избыточного выделения медиаторов воспаления и развития гиперергических клеточных реакций, что затем вызывает и усиливает такие процессы, как ишемия и апоптоз. Уже через 24 ч после травмы спинного мозга наблюдается максимальная инфильтрация области травмы полиморфноядерными лейкоцитами, через 24–48 ч – пик миграции макрофагов, через 48 ч – натуральных киллеров, хелперов и супрессоров. Последние упомянутые клетки, участвующие в иммунной модуляции воспаления, наблюдаются до 16 сут [11]. Лейкоциты, появляющиеся в очаге травмы, выделяют множество прямых цитотоксических факторов и медиаторов воспаления, позволяющих процессу воспаления самоподдерживаться и расширяться вне очага поражения. *In vitro* установлено вторичное повреждение путем выделения миелопероксидазы полиморфноядерными лейкоцитами [14, 35], а назначение клондроната, подавляющего макрофаги, увеличивает сохраняемость миелинизированных трактов [26]. Блокирование выработки мононуклеарными фагоцитами токсичной квинолиновой кислоты (продукта обмена триптофана) уменьшает неврологический дефицит *in vivo* [42]. Макрофаги, микроглия участвуют в прогрессирующем некрозе путем освобождения свободных радикалов и воспалительных цитокинов – интерлейкина-1, интерлейкина-6, туморнекротизирующего фактора, факторов адгезии тромбоцитов (IL-1, IL-1b, TNF $\alpha$ , PAF соответственно) [11, 45]. Медиаторы воспаления имеют множество мишеней, поэтому возможно развитие многоуровневого воспалительно-иммунного ответа. IL-1a выделяется микроглией, макрофагами и стимулирует *in vitro* выработку в глиальных клетках трансформирующего фактора роста, увеличивает отек астроцитов, вызывает гипертрофию растущих астроцитов [9]. Поврежденный эндо-

телий сосудов выделяет IL-1a, IL-1b, TNF $\alpha$ ; травма индуцирует образование внутриклеточных молекул адгезии (ICAM1), являющихся иммуноглобулинами [30, 45]. Система гемостаза с первых мгновений повреждения участвует в процессе воспаления и начальной его фазе – адгезии лейкоцитов. Тромбин вызывает пролиферацию гладкомышечных, эндотелиальных клеток, увеличивает продукцию эндотелина, усиливает адгезию лейкоцитов. Показано, что назначение гирудина, как антагониста тромбина, уменьшает воспалительную клеточную инвазию [40]. Пристальное внимание уделяется таким межклеточным посредникам, как интерлейкины. IL-1 через рецепторы глутамата может вызывать гибель клетки путем апоптоза; IL-6 участвует в регенерации (стимулирует выработку антител В-лимфоцитами, повышает Т-цитотоксичность); IL-10 является противовоспалительным, ограничительным звеном в цепи воспалительных реакций (уменьшает выработку IL-1, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , INF) [11].

Одновременно с воспалительной реакцией развивается и глиальный ответ. Глиальные клетки, создающие особое окружение нейронов, играют важную роль в процессе санации очага травмы и обеспечивают возможность нейронального выживания и восстановления. Уже через 24 ч в зоне травмы с участием системы комплемента активируются микроглияциты, которые превращаются в макрофаги, активно поглощающие детрит. В дальнейшем, комплементнезависимым путем, микроглия активируется вдоль проводящих пучков на отдалении от места травмы, участвуя в процессе вторичной дегенерации волокон [15, 37]. Микроглиальные клетки производят отростки, контактирующие с олигодендроцитами, и путем прямого фагоцитоза или выделения цитокинов (TNF) уничтожают миелин в проксимальном и дистальном (по отношению к месту травмы) отрезках мозга [51]. Несмотря на общую активацию глиальных клеток, в них усиливаются процессы программированной клеточной смерти – апоптоза, что во

многом определяет дальнейшее развитие дегенеративного процесса. Прежде всего апоптозу подвергаются клетки, тесно контактирующие с аксоном. Апоптоз олигодендроцитов приводит к быстрому набуханию миелина и заключению оставшихся олигодендроцитов как бы в изоляты, ловушки. Возможно, смерть этих интерфасцикулярных клеток является необходимой подготовкой для регенерации [8]. На наиболее ранних стадиях глиального ответа (1–3 дня после травмы) реагируют астроциты как компонент гематоспинно-мозгового барьера. При этом клетки перестраиваются на ранние стадии онтогенетического функционирования, что подтверждается продукцией виментина, глиального фибриллярного кислого протеина – белков быстроразвивающихся астроцитов [19].

Травматическое повреждение не просто разрушает клеточные структуры путем травматического, ишемического некроза, но глобально изменяет всю жизнедеятельность сохранившихся клеток, вызывая развитие отсроченной программированной гибели клеток – апоптоза.

Гибель клеток путем апоптоза признается посттравматическим механизмом естественной клеточной смерти. Причиной развития апоптоза может быть прямое воздействие на геном клетки (вирусы) или не прямое влияние через нейромедиаторы (глутамат), медиаторы воспаления, ишемию и прочие факторы. Такая полиэтиологичность апоптоза связывает его со многими патологическими состояниями – травмой, ишемией, инфекцией. Современные методы позволяют выявить самые ранние стадии апоптоза в клетках травмированного спинного мозга. При этом механизм травмы – сдавление мозга в эксперименте (drop-weight model) или его пересечение – не имеет значения. Процессы, связанные с апоптозом, наблюдаются уже через 6 ч после травмы. Первый пик гибели клеток происходит примерно через 3 дня – апоптозу подвергаются как нейроны, микроглия, так и, в меньшей степени, олигоден-