

болевая, температурная чувствительность, грубое прикосновение) симпатические волокна (С-волокна), А-бета механорецепторы (следует от цветкоподобных окончаний и осозательных менисков Меркеля).

Механизмы развития невропатической боли интенсивно изучаются на протяжении последних лет. При различных формах поражения нервной системы на разных уровнях и стадиях патологического процесса участие разных механизмов развития боли может быть неодинаковым. Независимо от уровня поражения участвуют как периферические так и центральные механизмы контроля боли, т.о. периферическое повреждение нерва индуцирует центральные изменения.

В настоящее время выделено несколько *периферических механизмов*:

1. Патологическая (эктопическая) нейрональная активность в первичных афферентах и в спинальном ганглии. Она развивается в результате изменения распределения, концентрации и/или генетических особенностей тетродотоксин-резистентных Na-каналов, специфичных для ноцицепторов.
2. Взаимодействие волокон (эфаптическое или перекрестное возбуждение или распространение возбуждения между демиелинизированными волокнами).
3. Ноцицептивная сенситизация (за счет выброса тканевых и плазменных аллогенов, субстанции Р, нейрокина А, кальцитонин-ген-родственного пептида, которые приводят к изменению возбудимости нервных окончаний, генерации нервных импульсов и усилению ноцицептивного потока.).
4. Симпатико-сенсорный спраунтинг (при регенерации нерва и повышение чувствительности к норадреналину и др. субстанциям).

Центральные механизмы:

1. Редукция сегментарного и супрасегментарного ингибирующего контроля боли (нейроны заднего рога, околоспинальное серое вещество и ядра шва ствола и среднего мозга).
2. Нарушение проекций нейрональных групп и их топографическая реорганизация.
3. Спраунтинг А-β волокон с поверхностью дорсального рога при гибели С-афферентов.
4. Центральная сенситизация, напрямую зависящая от внутриклеточного содержания рецепторов NMDA (возбуждающих аминокислот).

Полученные данные о механизмах боли указывают на роль центральной и периферических уровней нервной системы в формировании хронической невропатической боли, которая при длительном патологическом процессе уже не откликается на стандартное лечение. Учитывая многоуровневую систему нарушений появилась возможность правильно подойти к терапии хронической невропатической боли и учесть механизм развития боли (центральная, периферическая сенситизация или спраунтинг симпатических афферентов) для адекватной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.М.Вейн, Т.Г. Вознесенская, А.Б. Данилов и др.: Болевые синдромы в неврологической практике//Изд. М.: МЕДпресс 1999.-с13-85
2. Вальдман А.В., Игнатов Ю.Д. Центральные механизмы боли// Изд.Л.: Наука, 1976, 191с. .
3. Под ред.проф. А.М. Вейна. Вегетативные расстройства. Руководство для врачей// Изд. М.: 1998.-739с.
4. Dych P.J., Thomas P.K.: Peripheral neuropathy// Vol. I- II, 1984.- W.B.Saunders Company.
5. Melzack R. The management of pain// 1999.- W.B.Saunders Company.- pp.345-355, 815-831, 991-1002, 1523-153.
6. Nicholson B.D., Wolf C J., Attal N. Mechanisms of chronic pain// Vienna, Fustria.- 1999.

КОРРЕКЦИЯ ДИСГОМЕОСТАЗА БИОЭЛЕМЕНТОВ, КАК ОДИН ИЗ ВАРИАНТОВ РЕШЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ЗАДАЧ В НЕВРОЛОГИИ

А. Н. Селезнёв, С. А. Козлов, А. А. Савин

Кафедра неврологии и нейрохирургии МГМСУ

Как известно, дисгомеостаз биоэлементов (БЭ) является одним из базисных факторов, определяющих развитие и поддержание большинства патологических процессов на патофизиологическом и патобиохимическом уровнях. Результатом подобных взаимосвязанных каскадных нарушений является формирование довольно широкого спектра заболеваний и синдромов поражения центральной и периферической нервной системы. При этом особую роль играют такие БЭ, как Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} , Mn^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} и др., относящиеся к наиболее важным ингредиентам жизнедеятельности организма, обеспечивающим молекулярные, клеточные и общие органические механизмы адаптации. Перечисленные БЭ входят в состав белков, ферментов, витаминов, гормонов, принимая самое активное участие в поддержании потенциала при возбуждении клетки, транспорте ионов, контроле уровня внутриклеточных посредников через прямое и опосредованное влияние на различные типы регуляторных систем и особенно на их ферменты, часть из которых выполняет важную функцию антиоксидантной защиты, и многое др.

То есть, помимо специфического биотического действия, БЭ проявляют свою биологическую активность через неспецифическое участие в разнообразных физиологических и биохимических процессах. Этим объясняется столь широкое использование их в последние годы, как изолированно, так и в комплексе витаминных препаратов. Например, один из них – «Supervites Forte» (USA) - содержит набор из 18 БЭ. Желание по возможности расширить спектр терапевтического действия БЭ, "как-бы объединяя их потенциал в едином комплексе", в то же время не учитывает, что эффекты БЭ, хотя и зависят от их концентрации, но могут быть

противоположными по механизму и направленности действия, в зависимости от точки приложения, степени кровоснабжения и особенностей функционирования того или иного органа, а тем более в условиях его патологии.

Поэтому, динамическое изучение концентраций БЭ в биологических жидкостях организма при различных заболеваниях и синдромах поражения нервной системы является важным аргументом в пользу расширения представлений о всей сложности патогенетических механизмов, что имеет теоретическое и практическое значение, являясь источником новой информации о существовании жизненно важной для человека физиологической системы гомеостаза БЭ. Коррекция его в условиях патологии представляет собой достаточно сложную задачу и не может решаться только простым приёмом БЭ изолированно, а тем более в комплексе. Это связано с возможностью синергического и одновременно антагонистического влияния БЭ на ситуационно обусловленные физиологические и биохимические процессы. Например, конкуренция Ca^{2+} с Mg^{2+} и Mn^{2+} за потенциал зависимые кальциевые каналы цитоплазматических мембран, Cu^{2+} и Zn^{2+} при синтезе простагландинов, Zn^{2+} и Fe^{2+} в процессах свободно-радикального окисления и, наоборот, потенцирующее активность перекисного окисления липидов и гомеостаза взаимодействие Ca^{2+} и Fe^{2+} , и многое другое.

Всё это указывает на целесообразность включения в комплексную терапию или на ранних этапах развития заболевания изолированного использования препаратов, способных не просто устранять дефицит или повышать концентрацию того или иного БЭ, а регулировать их соотношение как в организме в целом, так и в отдельных поражённых его регионах, тем самым непосредственно или опосредованно решать вопросы нормализации универсальных, а нередко и ключевых механизмов патогенеза многих заболеваний центральной и периферической нервной системы. Эта проблема приобретает особую значимость в связи с резким увеличением числа новых (особенно иностранного производства) лекарственных средств, применяемых при купировании болевого синдрома, эпилепсии, периферической ишемии, побочные эффекты которых нередко остаются для врачей недостаточно ясными, а показания и дозировки в то же время отличаются жёсткостью границ.

Это предопределило внедрение в клиническую практику неврологов, как и врачей других специальностей, одного из средств универсального воздействия на дисгомеостаз БЭ - синтезированного в нашей стране комплексона из группы бисфосфонатов — ксидифона — аналога естественного регулятора кальция — пирофосфоновой кислоты. Как известно, наиболее широкое применение в клинической практике нашли блокаторы кальция и кальциевых каналов, но, как оказалось, подобная терапия (особенно длительная) может вызывать различные побочные эффекты, объясняемые жёсткостью комплексующих связей этих препаратов с Ca^{2+} и невозможностью создавать условия для его динамического равновесия как в организме в целом, так и отдельных поражённых регионах. Последнее особенно важно при заболеваниях периферической нервной системы. Учитывая это, мы решили использовать кальций комплексобразующий препарат — ксидифон, обладающий динамической устойчивостью связей не только с Ca^{2+} , но с другими двух- и трёхвалентными металлами (Mg^{2+} , Fe^{2+} и Fe^{3+} , Co^{2+} , Mn^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} и др.), принимающими самое активное участие, в первую очередь, в метаболизме цитоплазматических мембран.

Химическая структура ксидифона, дающая возможность диссоциировать в водном растворе почти полностью, так как константа устойчивости данного препарата с K^+ и Na^+ мала и он существует в растворе при pH-7,0 в виде отрицательно заряжённых ионов — $\text{H}_2\text{O-ЭДФК}^{2-}$ и HO-ЭДФК^{3-} , позволила разработать новый способ введения препарата с помощью электрофореза, на основе чего были разработаны оригинальные методы лечения таких проявлений неврологической патологии, как рассеянный склероз (РС), цервикальные компрессионно-рефлекторные синдромы (позвоночной артерии, передней лестничной мышцы и др.), феномен Рейно, болевые синдромы лица, включая невралгию тройничного нерва (НТН), а также такие нейротрофические симптомокомплексы в этой области, как синдром Россолимо-Меркельсона-Розенталя (РМР), нейропатия лицевого нерва (НЛН). При этом появилась возможность не только воздействовать на поражённый регион, но и создавать в нём депо данного комплексона, что позволяло дозированно экскрегировать избыточный Ca^{2+} из зоны поражения. Это было подтверждено исследованиями фармакокинетики и фармакодинамики ксидифона в крови и моче методом потенциметрического титрования (с помощью аналитического выражения по методу Грана).

Лекарственный электрофорез 2% раствора ксидифона позволил снизить выраженность болевого синдрома или устранить его не только при различных видах прозопалгии, но и прозопарезах, при которых он одновременно давал возможность восстанавливать двигательные функции мимических мышц и, благодаря способности к связыванию Ca^{2+} , предотвращать развитие контрактур, даже в самых тяжёлых или некурабельных случаях. Кроме того, местное использование ксидифона дало возможность значительно уменьшить выраженность отёчного синдрома, как при нейропатии лицевого нерва, так и синдроме РМР — наиболее торпидном к лечению традиционными методами. В то же время известный способ введения ксидифона *per os* также стал ещё одной отправной точкой для разработки нового подхода к лечению такого тяжелого страдания, как эпилепсия, что дало возможность снизить частоту и уменьшить выраженность эпилептических припадков, а у больных РС пролонгировать положительную динамику двигательных, координаторных и в большинстве случаев нарушенных тазовых функций (на фоне снижения доз лекарственных средств традиционной терапии, включая применение гормонов). Последней разработкой стал новый способ введения ксидифона на мазевой и кремовой основах (при этом наиболее широко используемой в клинической практике не только неврологов, но и врачей других

специальностей, является крем-мазь «КСЕНИЯ»). Применение ксидифона в подобной лекарственной форме позволяет пролонгировать его лечебный эффект.

Разработанные нами новые подходы к различным способам введения ксидифона предопределили его дифференцированный клинический эффект при указанных выше формах патологии. Оригинальность методов терапии заболеваний нервной системы подтверждены 5-ю авторскими свидетельствами и 2-мя патентами на изобретение. В них отражены не только клинический эффект, но и выявленные нами новые свойства ксидифона: антиагрегантное, антиоксидантное, детоксикационное (при лекарственной, алкогольной и др. видах экзогенной и эндогенной интоксикациях), миорелаксантное, прямое противоотёчное, опосредованное анальгезирующее и потенцирующее действие противосудорожных препаратов, местных анестетиков (новокаина, лидокаина), а также ГАМК- и ГОМК-содержащих лекарственных средств (пантогама, фенибута).

Клинические эффекты ксидифона подтверждались положительной динамикой биохимических показателей и, в первую очередь, нормализацией дисгомеостаза Ca^{2+} в крови и моче (исследования проводились с помощью атомно-абсорбционного спектрофотометра "Perking Elmer"), а также снижением активности связанного с ним перекисного окисления липидов – ПОЛ (исследования проводились по методу Графа, в модификации Юрьевой Э. А., 1984г) – одного из ведущих механизмов патогенеза указанных выше форм неврологической патологии. Одновременно было выявлено ещё одно свойство ксидифона, сравнимое с действием α -1 — блокаторов. Этот эффект можно объяснить связыванием Ca^{2+} в активных центрах металлопротеидных комплексов α -1-рецепторов, что направляет активность адреналина на бета - адренергические структуры, и тем самым даёт возможность получить обратный или симпатолитический эффект. Данную способность ксидифона мы использовали при лечении больных с синдромом Рейно, что было подтверждено положительной динамикой клинических проявлений и одновременно показателей лабораторных методов исследования (капиллярскопии и телетермографии).

Опыт длительного применения ксидифона в клинической практике подтвердил универсальность терапевтического действия данного препарата при различных, казалось-бы далёких друг от друга по этиологии и патогенезу неврологических заболеваний и синдромов. Это можно связать с положительным действием данного комплексона на такие Са-унифицированные патобиохимические процессы, как нарушение системы гемостаза, иммунологии и ПОЛ. По сравнению с другими лекарственными средствами, блокирующими Ca^{2+} и кальциевые каналы, ксидифон, по нашим данным, отличается динамической комплексобразующей устойчивостью при связывании, как с этим, так и с другими БЭ, создавая при этом сбалансированность их регионарной и общей концентраций.

Таким образом, проведенные исследования значительно расширили показания для применения ксидифона в неврологии, при условии повышения эффективности лечения наиболее тяжёлых неврологических заболеваний и синдромов и уменьшения доз ряда наиболее токсичных препаратов, например, финлепсина — широко применяемого при НТН и эпилепсии. В настоящее время проводится дальнейшее изучение новых свойств ксидифона при заболеваниях не только нервной системы, но и при соматической патологии, а также при различных стрессовых состояниях, в патогенезе которых ведущая роль принадлежит дисгомеостазу Ca^{2+} . Это направление является перспективным, значительно расширяющим возможности воздействия на внутриклеточный гомеостаз и стабилизацию цитоплазматических мембран, нарушение которых является ключевым фактором возможного апоптоза клеток.

При этом мы не ограничиваем возможность применения и других методов лечения (иглорефлексотерапии, модифицированных приёмов физиотерапии и много др.), включая использование новых препаратов, возможно и обладающих большей терапевтической активностью, но, что особенно важно, имеющих определённую патогенетическую направленность и в то же время не отличающихся органичным кругом "интересов". Введение же в комплекс лечебных мероприятий ксидифона даёт возможность корректировать те универсальные механизмы патогенеза, которые жёстко привязаны к дисгомеостазу Ca^{2+} и другим биоэлементам, и тем самым потенцировать или качественно улучшать терапевтический эффект других лекарственных средств.

МЕСТО ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ОКСИМЕТРИИ СРЕДИ ДРУГИХ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ЦИРКУЛЯЦИИ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

М.Т.Мацкеплишвили, И.Д.Стулин, И.Л.Сурикова

Московский Государственный медико-стоматологический университет

Известно, что основной проблемой urgentной ангионеврологии является быстрая, точная и, по возможности, экономичная диагностика инсульта. При этом, доказано, надежда на излечение больного в значительной степени зависит как от полноценного притока крови к пораженному участку мозга, так и способности экскреции кислорода поврежденными церебральными тканями.

Современные представления о патогенезе сосудистой патологии головного мозга позволяют выделить две группы патологических изменений, влияющих на течение и прогноз инсульта. Во-первых, это первичные