

РОЛЬ МІОТОНІЧНОГО СИНДРОМУ В РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННІ ДИСКОГЕННОЇ РАДИКУЛОІШЕМІЇ І БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ТА МІСЦЕ МЕЛЬДОНІЯ В ПАТОГЕНЕТИЧНІЙ ТЕРАПІЇ

Харківський національний медичний університет (м. Харків)

Дослідження виконано в рамках науково-дослідних тем: «Патогенез впливу екзогенних шкідливих факторів на морфофункціональний стан підшлункової залози», № держ. реєстрації 0112U00238; «Особливості окиснювального метаболізму при вертеброгенній компресійній радикулоішемії та його патогенетична корекція», № держ. реєстрації 0109U001742.

Вступ. Вертеброгенна біль у хворих на дегенеративно-дистрофічний процес (ДДП) хребта зустрічається у 80 % хворих з цією патологією. Вона має ноцицептивний і нейропатичний компоненти, при цьому в 90% причиною виникнення ноцицептивного болю є міофасціальний больовий синдром [2, 4, 5, 10]. Відомо, що ноцицептивна біль є проявом блокування міжхребцевого суглоба, так як в основі формування ноцицептивного болю лежить м'язове скорочення. Ця біль є фізіологічним процесом, який попереджує про посилення пошкодження в результаті розвитку каскаду біохімічних реакцій з вивільненням вазоактивних прозапальних речовин. В спинному мозку утворюється специфічний медіатор болю, Р-речовина. Цей нейропептид знаходиться у нервових гангліях та відповідає за проведення больових почуттів. Крім цього відомо, що больові імпульси одночасно активують α - і γ -мотонейрони, що приводить до скорочення м'язів. При цьому у м'язах активуються свої ноцицептори в результаті вазомоторних і нейродеструктивних змін у тканинах, пов'язаних з локальною ішемією. Джерелом болю можуть бути зв'язки, м'язи, фіброзне кільце, сіновіальні оболонки міжхребцевих суглобів та ункохребцеві з'єднання в зв'язку з вrostанням в диск чутливих нервових закінчень [2, 3]. Відомо три механізми розвитку болю. Це периферична сенситизація, невральна ектопія, та центральна сенситизація, тобто збільшення функціональних ланцюгів у спинному і головному мозку [6, 9, 10]. Відомо, що рефлекторні і компресійні синдроми ДДП хребта з дискогенною радикулоішемією (ДРІ) супроводжуються інтенсивними болями в спині. Ця біль веде до вивільнення медіаторів, які підсилюють локальний набряк, запалення в дисках і корінцях та спонукають до підсилення ішемії. Виникає кругова вада, яка підтримує біль, підсилює іритативні м'язово-тонічні і міофасціальні прояви [2, 3, 5, 6, 9]. Відомо, що больові

підразнення підвищують рівень катехоламінів, які в свою чергу збільшують агрегацію тромбоцитів і тромбосана та викликають стійку вазоконстрикцію, що приводить до зниження мікроциркуляції, порушенню живлення тканин, виснаженню енергетичних запасів, утворенню мікроангіотромбозу, який веде до гіпоксії та ішемії. В умовах тканинної гіпоксії зменшується окиснювальне фосфорилування і підсилюється анаеробний гліколіз, що веде до накопичення лактату в м'язах, розвитку ацидозу та посилення контрактури м'язів спини. В умовах ангіотромбозу, ішемії та тканинної гіпоксії, знижується синтез АТФ, креатінфосфата, що погіршує скорочувальну функцію м'язів поперекового відділу хребта та веде до кісткового-м'язового блоку. Все перелічене в сумі з дегенеративними змінами у диску веде до розвитку коморбідного стану, результатом якого є прогресуюча радикулоішемія [1, 5, 6, 9]. З урахуванням того, що у патологічний процес задіяні нервові корінці, в терапію цих хворих необхідно було б включати нейрометаболическі лікарські засоби такі як келтікан, нейробіон та інші, які підвищують регенерацію пошкоджених нервових тканин, але вони в меншій мірі впливають на енергетичний обмін. На наш погляд альтернативою є використання мельдонію, так як для повного скорочення та релаксації скелетних м'язів необхідна велика кількість АТФ, головним джерелом утворення якого в умовах достатнього поповнення кисню є глюкоза та вільні жирні кислоти (ЖК). В умовах зниження транспорту і окиснення ЖК запускається альтернативний шлях утворення енергії – анаеробний гліколіз. Крім цього, на тлі терапії мельдонієм підвищується рівень попередників карнітину- γ -бутиробетайна, який підсилює синтез оксида азоту (NO), що забезпечує вазодилатацію ішемізованих судин та знижує агрегацію тромбоцитів, за рахунок чого реалізується позитивна дія у мікроциркуляторному руслі.

Мельдоній – структурний аналог γ -бутиробетайну – речовини, яка є попередником карнітину. Він пригнічує активність γ -бутиробетайнгідроксилази, знижує біосинтез карнітину та транспорт довголанцюгових ЖК, перешкоджає накопиченню у клітинах недоокиснених ЖК – похідних ацетилкарнітину А, попереджаючи їх негативну дію. Мельдоній відновлює процеси доставки кисню і його споживання

в клітинах, попереджає порушення транспорту АТФ, одночасово з цим активує гліколіз, що відбувається без додаткового споживання кисню. Він поліпшує циркуляцію крові в вогнищі ішемії, впливає на перерозподіл кровообігу на користь ішемізованої ділянки, як в м'язах, так і в нервових тканинах. Усуває функціональні порушення вегетативної нервової системи. Цей препарат позитивно впливає на дистрофічні процеси судин та клітинний імунітет. Біодоступність його становить 100%. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається зразу після введення. Період напіввиведення становить 3-6 годин [7].

Таким чином, цей лікарський засіб на рівні клітин перемикає обмін клітини на анаеробний гліколіз, а судинний механізм підсилює біосинтез оксида азоту, який забезпечує та покращує реологію крові і мікроциркуляцію у пошкоджених судинних та нервових тканинах [1, 7, 8, 9].

Мета дослідження. Вплив мельдонія дегідрата на окиснювальний і енергетичний гомеостаз та цитокіни у хворих на ДДП хребта з ДРІ.

Об'єкт і методи дослідження. В нейрохірургічному відділенні ЦКЛ Укрзалізниці за період 20011-2013 рр. знаходились 47 хворих ДДП хребта з ДРІ. Усі хворі були умовно поділені за на дві групи: 1 – n = 20, та 2 – n = 27. Обидві групи були однакови по віку, статі, лабораторним та клініко-інструментальним показникам. Середній вік хворих дорівнював 62±6 років. Хворі в обох групах отримували загальну терапію. Крім цього, у 2 групі додатково включали мелдоній виробництва ПАТ «Фармак»- Вазпро 1000мг в/в крапельно на 100,0 мл фізіологічного розчину №10.

Інтенсивність перекисного окиснення ліпідів оцінювали за вмістом малонового діальдегіда (МДА) в сироватці крові по реакції з тіобарбітуровою кислотою. Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали за ступенем інгібування відновлення нітросинього тетразоліа. NO синтазу (NOS) та кількість метаболітів NO визначали за модифікованим методом, запропонованим О. М. Ковальовою з співавторами (2007) [3].

Рівень прозапальних інтерлейкінів (ІЛ) – ІЛ-1β, ІЛ-2, ІЛ-6, фактора некроза пухлин-α (ФНП-α) та протизапального ІЛ-4 – визначали з використанням тест-систем виробництва ТОВ-«Протеїновий контур». Дослідження проводили на імуноферментному аналізаторі PR-1200 виробництва фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція) з використанням інструкції виробника. Досліджували агрегаційні властивості тромбоцитів з використанням лазерного агрегометра SOLARAP 2110 (Беларусь) і індуктора агрегації аденозін-5Н-діфосфата (АДФ) дінатрієвої солі у концентрації 2,5 мкмоль/л. Оцінювали ступінь (%), час (хв.) і швидкість агрегації (%/хв.).

Статистична обробка отриманих результатів здійснювалась за допомогою пакетів ліцензійних

Динаміка міотонічних і неврологічних порушень та больового синдрому у хворих ДДП хребта з ДРІ під впливом загальної терапії та в комбінації з мельдонієм (M±m)

Показник	1 група (n=20)		2 група (n=27)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Oswestry, бали	14,9±0,28	8,7±0,21*	14,5±0,37	5,4±0,17*
JOAs, бали	4,1±0,06	11,0±0,08*	4,6±0,05	14,5±0,03*
Ступінь інвалідизації, %	30,2±0,04	19,1±0,05	29,8±0,03	10,8±0,06

Примітка: * – вірогідність різниці показників до та після лікування, p<0,05.

програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel та Statistica.

Результати досліджень та їх обговорення.

Після проведеного лікування з включенням додатково пентоксифіліна в 1 групі та мельдонія в 2 групі спостереження було виявлено значне зменшення розладів чутливості та порушень рухової функції, зниження больового синдрому в 2 групі порівнянні з показниками в 1 групі, що представлено в табл. 1.

Важливу роль у захисті від вільних радикалів відіграє ферментативна антиоксидантна система (АОС), але при формуванні ДРІ відбувається її значне пригнічення, про що свідчать показники АОС отримані в обох групах до лікування. Під впливом комплексної терапії у хворих 1 та 2 групи поряд з поліпшенням клінічного стану хворих відмічалось зниження МДА, відновленого глутатіону та підвищення NO, NOS, каталази, СОД, але у 2 групі, де додатково був включений мельдоній, ці показники мали більш виражену динаміку, що приведено на рис. 1, 2, 3.

Отримані та представлені на рис. 1-3 показники АОС підтверджують той факт, що мельдоній інактивує вільні радикали, тим самим утворює більш сприятливі умови для відновлення запасів внутрішньоклітинного глутатіону і тіол-дісульфідної рівноваги у хворих ДДП хребта з ДРІ.

Таким чином, підвищення показників каталази, СОД, глутатіону, NOS під впливом мельдонія свідчить про підсилення антиоксидантного захисту та

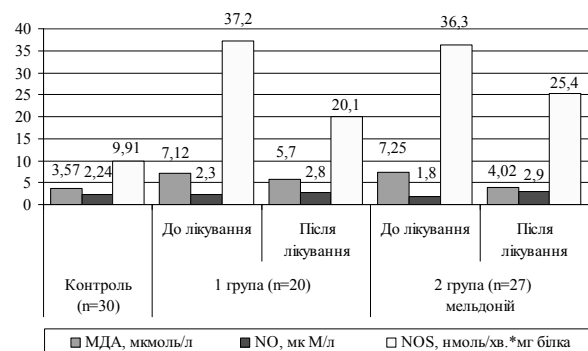


Рис. 1. Показники оксидантно-антиоксидантної системи у хворих на ДДП хребта з ДРІ та їх зміни під впливом загальноприйнятої терапії та в комбінації з мельдонієм.

Примітка: * – вірогідність різниці до та після лікування, p<0,05.

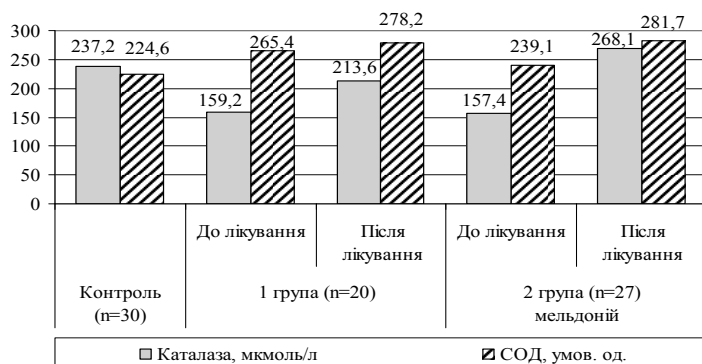


Рис. 2. Показники антиоксидантної системи у хворих на ДДП хребта з ДРІ та їх зміни під впливом загальноприйнятої терапії та в комбінації з мельдонієм.

Примітка: * – вірогідність різниці до та після лікування, $p < 0,05$.

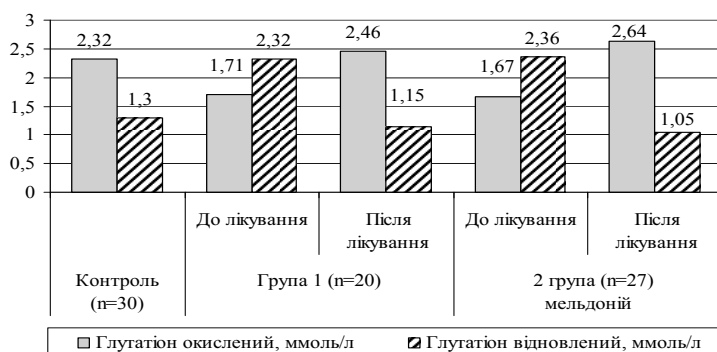


Рис. 3. Показники антиоксидантного захисту у хворих на ДДП хребта з ДРІ під впливом загальноприйнятої терапії та в комбінації з мельдонієм.

Примітка: * – вірогідність різниці до та після лікування, $p < 0,05$.

Таблиця 2

Показники профілю цитокінів у хворих ДДП хребта з ДРІ та їх зміни під впливом загальноприйнятої терапії та в комбінації з мельдонієм ($M \pm m$)

Показники	Контроль (n=30)	Група 1 (n=20)		Група 2 (n=27)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ІЛ-1 β , пг/мл	18,1 $\pm$ 0,5	43,1 $\pm$ 1,2	30,8 $\pm$ 1,5	42,4 $\pm$ 0,9	21,3 $\pm$ 1,2*
ІЛ-2, пг/мл	19,3 $\pm$ 0,8	51,6 $\pm$ 1,9	30,7 $\pm$ 1,3	50,9 $\pm$ 0,7	21,2 $\pm$ 1,1*
ІЛ-6, пг/мл	23,4 $\pm$ 1,2	96,1 $\pm$ 2,8	57,3 $\pm$ 1,2	94,4 $\pm$ 2,6	41,2 $\pm$ 2,9*
ФНП- α , пг/мл	41,8 $\pm$ 3,3	106,2 $\pm$ 2,6	59,4 $\pm$ 2,9	101,1 $\pm$ 3,2	54,5 $\pm$ 3,0*
ІЛ-4, пг/мл	39,6 $\pm$ 1,0	47,4 $\pm$ 1,2	56,4 $\pm$ 1,5	40,2 $\pm$ 1,4	54,5 $\pm$ 1,1*

Примітка: * – вірогідність різниці до та після лікування, $p < 0,05$.

Таблиця 3

Показники АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих ДДП хребта з ДРІ під впливом загальної терапії та комбінації з мельдонієм ($M \pm m$)

Показники агрегації	1 група (n=20)		2 група (n=27)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ступінь, %	73,4 $\pm$ 5,7	59,5 $\pm$ 4,5 *	75,3 $\pm$ 6,3	53,6 $\pm$ 3,4 *
час, хв.	6,1 $\pm$ 1,3	8,9 $\pm$ 1,8 *	6,8 $\pm$ 1,5	11,7 $\pm$ 2,2 *
швидкість, % / хв.	49,8 $\pm$ 3,6	30,7 $\pm$ 2,1 *	50,3 $\pm$ 1,7	39,4 $\pm$ 1,5 *

Примітка: * – вірогідність різниці до та після лікування, $p < 0,05$.

інгібування деяких ланок оксидативного стресу. Крім цього, незначне зниження NO в групах до лікування, то його підвищення після лікування свідчить про покращення ендотеліальної функції судин та в цілому, мікроциркуляторному руслі, попереджує розвиток мікроангіотромбозу та ДРІ.

У хворих ДДП хребта з ДРІ був виявлений дисбаланс ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6 та ФНП- α , на тлі відносної недостатності протизапального ІЛ-4, що свідчить про активацію локального запального процесу у цих хворих. Підвищення рівня ІЛ-6, який контролює розмір тромбоцитів показує взаємозв'язок запалення і тромбоцитотворення. Динаміка показників цитокінового профілю представлена в **табл. 2**.

Після проведеної загальної терапії в комбінації з пентоксифіліном в 1 та з мельдонієм в 2 групах спостереження відмічалось зниження показників прозапальних цитокінів і, особливо, ІЛ-6, що дало підстави для дослідження функціональної активності тромбоцитів.

Показники функціональних властивостей тромбоцитів, таких як ступінь, час агрегації тромбоцитів та швидкість представлені в **табл. 3**.

Позитивна динаміка на біль як в 1, так і 2 групах, і, особливо, під впливом мельдонію відобразилась на показниках агрегаційної активності тромбоцитів, які є об'єктивним критерієм ступеню вираженості дисфункції ендотелію. Можна припустити, що мельдоній за рахунок підвищення продукції NO, здатний підсилити кровообіг в мікроциркуляторному руслі пошкоджених тканин у хворих ДДП хребта з ДРІ. Отримані дані свідчать про зниження агрегаційної активності тромбоцитів, а значить і ризик розвитку мікротромбоцитарних ускладнень на тлі терапії з включенням мельдонію. Такі побічні ефекти як лихоманка, слабкість, головна біль відмічались лише у одного хворого і не було потреби відміни препарату.

Висновки.

1. У хворих з міотонічними проявами ДДП хребта мають місце зміни окиснювального метаболізму, які супроводжуються дисбалансом цитокінів, пригніченням антиоксидантного захисту, підвищенням агрегаційної активності тромбоцитів, порушенням енергетичного обміну. Цей патологічний процес є патогенетичною ланкою розвитку та прогресування ДРІ у цих хворих.

2. Застосування мельдонію у хворих ДДП хребта з ДРІ супроводжувалось зменшенням болю та клінічних ознак неврологічного стану, в результаті

підвищення антиоксидантного захисту, поліпшення мікроциркуляції та енергетичного обміну.

3. Позитивні клінічні зміни під впливом мельдонію спонукають до застосування його хворим ДДП хребта з ДРІ, так як має вазодилатуючу, дезагрегантну, протийшемічну та нейропротекторну дію.

Перспективи подальших досліджень. Виявлені метаболічні, енергетичні та дезагрегантні зміни дозволяють розширити уявлення про механізми розвитку ДДП хребта з ДРІ та доповнювати комплексну терапію лікарськими засобами з метаболічними і енергетичними властивостями.

Література

1. Беленичев И. Ф. Механизмы формирования ишемической нейродеструкции: соотношение оксида азота и тиол-дисульфидной системы, как фактор, определяющий судьбу нейрона / И. Ф. Беленичев, С. В. Павлов, Н. В. Бухтиярова // Международный неврологический журнал. – 2009. – № 8 (30). – С. 100 – 106.
2. Бучакчийська Н. М. Сучасний підхід до лікування неврологічних виявів поперекового остеохондрозу / Н. М. Бучакчийська, В. І. Марамуха, І. І. Харченко [та ін.] // Український неврологічний журнал. – 2011. – №2(19). – С. 31 – 35.
3. Жуков В. І. Застосування альфа-ліпоєвої кислоти у комплексній терапії вертеброгенної нейрокомпресійної радикулоїшемії / В. І. Жуков, В. В. Погорелов, О. Є. Марченко // Вісник наукових досліджень. – 2011. – №2. – С. 53-55.
4. Колосова Т. В. Алгоритм терапії вертеброгенних болевих синдромів / Т. В. Колосова, Ю. І. Головченко, Т. І. Насонова // Український неврологічний журнал. – 2011. – № 3(20). – С. 15 – 20.
5. Кукушкин М. Л. Неврогенная (невропатическая) боль / М. Л. Кукушкин // Международный неврологический журнал. – 2007. – №2. – С. 141 – 145.
6. Мачерет Є. Л. Остеохондроз поперекового відділу хребта, ускладнений грижами дисків: Підручник / Є. Л. Мачерет, І. Л. Довгий, О. О. Коркушко – К., 2006. – Т. 1. – 256 с.; Т. 2. – 480 с.
7. Погорелов В. Н. Антиангинальный и антиишемический эффекты милдроната у больных с кардиопульмональной патологией / В. Н. Погорелов, И. К. Латогуз // Клінічна та експериментальна патологія. IV національний конгрес патолофізіологів України з міжнародною участю. Чернівці. – 2004. – Т. 3, №2, Ч. 2. – С. 506-509.
8. Покровский В. И. Оксид азота и его физиологические и патофизиологические свойства / В. И. Покровский, Н. А. Виноградов // Терапевтический архив. – 2005. – №. 1. – С. 82 – 87.
9. Продан А. И. Патофизиология вертеброгенной радикулопатии. Концептуальная модель / А. И. Продан, О. А. Перепечай, В. В. Подлипенцев [и др.] // Літопис травматології та ортопедії. – 2008. – № 1 – 2. – С. 209 – 216.
10. Яворська Н. П. Біль: від молекулярних механізмів до клінічних аспектів / Н. П. Яворська // Міжнародний неврологічний журнал. – 2011. – № 3(41). – С. 1 – 16.

УДК 616. 721. 1:577. 73

РОЛЬ МІОТОНІЧНОГО СИНДРОМУ В РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННІ ДИСКОВЕГЕННІ РАДИКУЛОІШЕМІЇ І БОЛОВОГО СИНДРОМУ ТА МІСЦЕ МЕЛЬДОНІЯ В ПАТОГЕНЕТИЧНІЙ ТЕРАПІЇ

Погорелов В. В., Жуков В. І., Телегіна Н. Д.

Резюме. М'язово-тонічні і міофасціальні прояви дегенеративно-дистрофічного процесу хребта неухильно ведуть до прогресування компресійної радикулоїшемії та супроводжуються пригніченням енергетичного та метаболічного обміну, а також дисбалансом цитокінів. Цей патологічний ланцюг є патогенетичною ланкою розвитку та прогресування дисковегенної компресійної радикулоїшемії у цих хворих. Включення до комплексної терапії хворим 2-ої групи мельдонію сприяло підвищенню енергетичного обміну, антиоксидантного захисту, зменшенню рівня прозапальних цитокінів та покращенню мікроциркуляції.

Ключові слова: міотонічний синдром, дисковегенна радикулоїшемія, енергетичний і метаболічний обмін, мельдоній.

УДК 616. 721. 1:577. 73

РОЛЬ МИОТОНИЧЕСКОГО СИНДРОМА В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ДИСКОВЕГЕННОЙ РАДИКУЛОИШЕМИИ И БОЛЕВОГО СИНДРОМА И МЕСТО МЕЛЬДОНИЯ В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Погорелов В. В., Жуков В. И., Телегина Н. Д.

Резюме. Миотонические и миофасциальные проявления дистрофического процесса позвоночника неуклонно ведут к прогрессированию компрессионной радикулоишемии и сопровождаются угнетением энергетического и метаболического обменов, а дисбалансом цитокинов. Эта патологическая цепь является патогенетическим звеном развития и прогрессирования дисковегенной компрессионной радикулоишемии у этих больных. Включение в комплексную терапию больным 2-ой группы мельдония способствовало повышению энергетического обмена, антиоксидантной защиты, уменьшению уровня провоспалительных цитокинов и улучшения микроциркуляции.

Ключевые слова: миотонический синдром, дисковегенная радикулоишемия, энергетический и метаболический обмен, мельдоний.

UDC 616. 721. 1:577. 73

The Role of Myotonic Syndrome in Development of Discogenic Radikuloischemia and Pain Syndrome and Application of Meldonium in Pathogenetic Therapy

Pogorelov V. V., Jukov V. I., Telegina N. D.

Summary. Musculotonic and myofascial implications of degenerative-dystrophic process of spine lead to progressing compression radikuloischemia and decreasing energetic and metabolic exchange and disbalance of cytokines. This pathologic process is a pathogenetic chain of development and progress of discogenic radikuloischemia in these patients.

Tissue hypoxia leads to a reduction of oxidative phosphorylation and intensification of anaerobic glycolysis, accumulation of lactate, development of acidosis and increase of contracture of the back muscles. Therefore pathogenetically justified the use of meldonium, so as to complete reduction and relaxation of the muscles needed a large amount of ATP. In addition, the therapy of meldonium increases the level of predecessors carnitine- γ -butyrobetaine, which increases the synthesis of nitric oxide, which provides vasodilation ischemic vessels and lowers aggregation platelets and improves microcirculation.

In the neurosurgical Department for the period 2011-2013 were 47 patients with degenerative-dystrophic diseases of the spine with discogenic radikuloischemia. All the patients were divided into two groups: 1 – n = 20 and 2 – n = 27. Both groups were similar in age, sex, laboratory and clinical-instrumental indicators. Patients in both groups received a total therapy. In addition, in the 2nd group additionally received meldonium at a dose of 1000 mg + 100,0 0,9% NaCl.

The aim was to study the influence of meldonium to oxidative and energetic homeostasis and cytokines in patients with degenerative-dystrophic processes in the spine with discogenic radikuloischemia. We investigated the intensity of the processes of peroxidation of lipids, the level of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines.

Including of meldonium in complex therapy in the second group lead to increase of energetic metabolism, rates of antioxidant protection, decrease of proinflammatory cytokines and improvement of microcirculation. Application of meldonium accompanied by the decrease pain and improve neurological status in the result of increase of antioxidant protection, improvement circulation and energy metabolism.

Identified metabolic, energy and antiplatelet changes allow to expand understanding of the mechanisms of the development of degenerative-dystrophic process of spine with discogenic radikuloischemia and complement the complex therapy of drugs with metabolic and energetic properties.

Key words: myotonic syndrome, discogenic radikuloischemia, energetic metabolism, meldonium.

Рецензент – проф. Олійник С. А.

Стаття надійшла 12. 06. 2013 р.