

УДК 616.721.1:577.73

*В.В. Погорелов, В.И. Жуков, Н.Д. Телегина**Харьковский национальный медицинский университет  
Центральная клиническая больница Украинской железной дороги*

## **ВЛИЯНИЕ МЕЛЬДОНИЯ НА ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ У БОЛЬНЫХ С ДИСКОГЕННОЙ РАДИКУЛОИШЕМИЕЙ**

Миофасциальные и болевые проявления дегенеративно-дистрофического процесса позвоночника способствуют прогрессированию дискогенной радикулоишемии и сопровождаются угнетением оксидантно-антиоксидантной системы, метаболического и энергетического обмена, дисбалансом цитокинов. Этот патологический процесс является патогенетическим звеном развития и прогрессирования нейрогенного воспаления и радикулоишемии. Включение в комплексную терапию пентоксифиллина больным 1-й и мельдония – 2-й группы способствовало повышению антиоксидантной защиты, улучшению микроциркуляции и уменьшению клинических проявлений нейрогенного воспаления.

**Ключевые слова:** *нейрогенное воспаление, радикулоишемия, метаболическая терапия.*

Дегенеративно-дистрофический процесс (ДДП) позвоночника в 80 % случаев протекает с болевым синдромом. Формирование болевого ощущения опосредуется структурами ноцицептивной системы, и в 90 % причиной возникновения боли является миофасциальный болевой синдром [1–5]. Эта боль возникает при повреждении тканей и активации ноцицепторов – свободных нервных окончаний, запрограммированных на восприятие повреждающих стимулов с зонами первичной (феномен сенситизации ноцицепторов) и вторичной гипералгезии с распространением на неповрежденные ткани. Известно, что эта боль приводит к блокированию межпозвоночных суставов в силу того, что в основе ее формирования лежит мышечное сокращение, развившееся вследствие периферической сенситизации как ответ на действие веществ, обладающих провоспалительной активностью [2, 5–7]. В результате нервное волокно становится более возбудимым и чувствительным. Нейропептиды С-ноцицепторов (нейрокины А, субстанция Р), выделяясь при активации С-ноцицепторов, приводят к развитию «нейрогенного воспаления», вызывая расширение сосудов и увеличение их проницаемости. Кроме этого, они способствуют высвобождению из тучных клеток и лейкоцитов простагландинов, цитокинов и биогенных аминов, которые, в свою очередь, воздействуют на свободные нервные окончания ноцицепторов, по-

вышают их возбудимость и замыкают патологический круг. Патофизиологической основой сенситизации ноцицептивных нейронов является длительное деполяризующее влияние глутамата и нейрокинов, а также цитокинов, хемокинов и факторов роста. Кроме того, известно, что болевые импульсы одновременно активируют  $\alpha$ - и  $\gamma$ -мотонейроны, что приводит к сокращению мышц. При этом в мышцах активируются собственные ноцицепторы, как ответ на локальную ишемию. Известно, что рефлекторные и компрессионные синдромы при ДДП позвоночника сопровождаются интенсивной болью, расширением сосудов и повышением их проницаемости, усилением отека в дисках и корешках с развитием локальной дискогенной радикулоишемии. В результате этого усиливаются ирритативные мышечно-тонические и миофасциальные проявления [1–3, 5, 7]. В условиях тканевой гипоксии уменьшается окислительное фосфорилирование и усиливается анаэробный гликолиз, что ведет к накоплению лактата в мышцах, развитию ацидоза и контрактуры мышц спины. В условиях ишемии и тканевой гипоксии снижается синтез АТФ, креатинфосфата, что способствует ухудшению сократительной функции мышц спины и ведет к костно-мышечному блоку. В лечении данного состояния широко используются различные консервативные и хирургические методы [1, 3, 8, 9]. Однако, по нашему мнению, альтернативой

© В.В. Погорелов, В.И. Жуков, Н.Д. Телегина, 2014

лечения есть использование препаратов, улучшающих энергетический обмен. В условиях снижения транспорта и окисления жирных кислот запускается альтернативный путь образования энергии – анаэробный гликолиз, усиление которого возможно достичь за счет мельдония. Кроме того, на фоне мельдония повышается уровень предшественника карнитина –  $\gamma$ -бутиробетаина, который повышает синтез оксида азота (NO), обеспечивающего вазодилатацию сосудов и снижение агрегации тромбоцитов [7, 10, 11].

Мельдоний – синтетический структурный аналог  $\gamma$ -бутиробетаина. В условиях ишемии он ингибирует активность  $\gamma$ -бутиробетаингидроксилазы, снижает биосинтез карнитина и препятствует накоплению в клетках недоокисленных жирных кислот – производных ацилкарнитина А. Мельдоний тормозит  $\beta$ -окисление свободных жирных кислот в митохондриях, частично препятствует их транспорту к месту окисления. Он восстанавливает процессы доставки кислорода и его потребление в клетках, предупреждает нарушение транспорта АТФ, активизирует гликолиз. Улучшает кровоток в очаге ишемии, перераспределяет кровообращение в мышцах и нервных волокнах. Биодоступность его составляет 100 %. Максимальная концентрация в плазме крови достигается сразу после введения. Период полувыведения составляет 3–6 часов [7, 10, 11].

Таким образом, мельдоний, с одной стороны, на уровне клетки переключает ее обмен на анаэробный гликолиз, с другой – усиливает биосинтез NO, который обеспечивает и улучшает реологию крови, повышает микроциркуляцию в поврежденных сосудах нервных волокон корешков [2, 6, 7, 10, 11].

Целью данной работы было оценить влияние мельдония на окислительно-восстановительный и энергетический гомеостаз у больных с дискогенной радикулоишемией.

**Материал и методы.** Под нашим наблюдением находились 47 больных ДДП позвоночника с дискогенной радикулоишемией и 30 практически здоровых людей. Больные были поделены на группы: 1-я (n=20) – сравнения, 2-я (n=27) – основная. Обе группы были одинаковы по возрасту, полу, лабораторным и клинико-инструментальным показателям. Средний возраст больных составлял (62±6) лет. Все больные получали общепринятую терапию с включением пентоксифиллина (производства «Юрия фарм» – Латрен – 200,0 в/в капельно № 10) в 1-й и мельдония (производства «Фармак» – Вазопро – 1000 мг в/в капельно на 200,0 мл изотонического раствора натрия хлорида № 10) – во 2-й группе.

Содержание малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой, активность супероксиддисмутазы (СОД) – по степени ингибирования восстановления нитросинеготетразолия. NO-синтазу (NOS) и количество метаболитов NO определяли модифицированным методом, предложенным О.Н. Ковалевой с соавт. [12]. Уровень провоспалительных интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и противовоспалительного ИЛ-4 определяли иммуноферментным методом. Диагноз ДДП позвоночника подтверждался с помощью компьютерной и ЯМР-томографии. Полученные данные статистически обрабатывали [1, 3, 4, 11].

**Результаты и их обсуждение.** После комплексного лечения с включением дополнительно пентоксифиллина в 1-й группе наблюдения и мельдония во 2-й было выявлено значительное уменьшение нарушения чувствительности и повреждения двигательной функции, снижение болевого синдрома во 2-й группе по сравнению с этими же показателями в 1-й группе (табл. 1).

Таблица 1. Динамика миотонического и болевого синдромов у больных дегенеративно-дистрофическим процессом позвоночника с дискогенной радикулоишемией под влиянием комплексной терапии с включением пентоксифиллина (1-я группа) и мельдония (2-я группа) (M±m)

Показатель	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=27)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Oswestry, баллы	14,9±0,28	8,7±0,21*	14,5±0,37	5,4±0,17*
JOAs, баллы	4,1±0,06	11,0±0,08*	4,6±0,05	14,5±0,03*
Степень инвалидизации, %	30,2±0,04	19,1±0,05	29,8±0,03	10,8±0,06

Примечание. \* p<0,05.

Важную роль в защите от свободных радикалов играет ферментативная антиоксидантная система (АОС), но при формировании дискогенной радикулоишемии происходит ее значительное угнетение, о чем свидетельствуют показатели АОС, полученные в обеих группах до лечения. После лечения у больных 1-й и 2-й групп, наряду с улучшением клинического состояния, отмечалось снижение МДА, восстановленного глутатиона и повышение NO, NOS, каталазы, СОД, однако во 2-й группе эти показатели были более выражены, чем в группе сравнения (рис. 1–3).

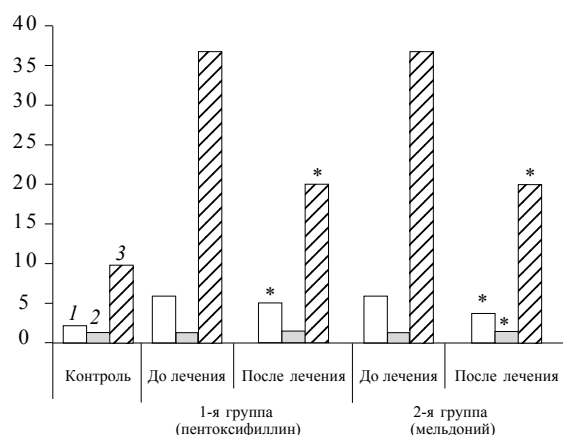


Рис. 1. Показатели оксидантно-антиоксидантной системы у больных дегенеративно-дистрофическим процессом позвоночника с дискогенной радикулоишемией и их изменения под влиянием комплексной терапии с включением пентоксифиллина и мельдония:  
1 – МДА, мкмоль/л; 2 – NO, мкмоль/л; 3 – NOS, нмоль/мин\*мг белка; \*  $p < 0,05$

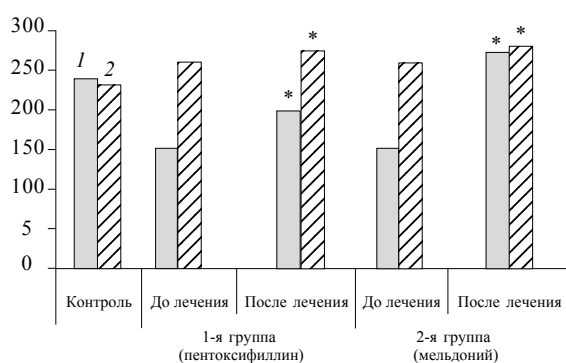


Рис. 2. Показатели антиоксидантной системы у больных дегенеративно-дистрофическим процессом позвоночника с дискогенной радикулоишемией и их изменения под влиянием комплексной терапии с включением пентоксифиллина и мельдония:  
1 – каталаза, мкмоль/л; 2 – СОД, усл. ед.; \*  $p < 0,05$

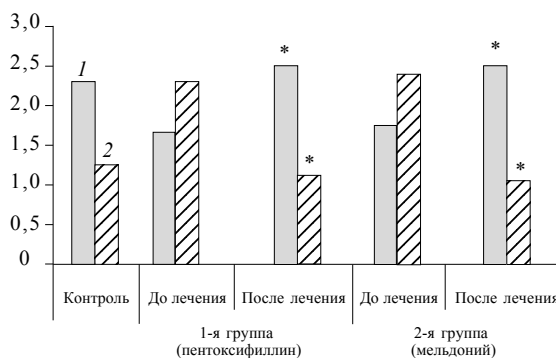


Рис. 3. Показатели глутатиона у больных дегенеративно-дистрофическим процессом позвоночника с дискогенной радикулоишемией и их изменения под влиянием комплексной терапии с включением пентоксифиллина и мельдония:  
1 – глутатион окисленный, моль/л; 2 – глутатион восстановленный, моль/л;  $p < 0,05$

Показатели АОС подтверждают тот факт, что мельдоний инактивирует свободные радикалы и тем самым создает более благоприятные условия для восстановления запасов внутриклеточного глутатиона и тиол-дисульфидного равновесия у больных с ДДП позвоночника с дискогенной радикулоишемией.

У больных с ДДП позвоночника с дискогенной радикулоишемией выявлен дисбаланс ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  на фоне относительной недостаточности противовоспалительного ИЛ-4, что свидетельствует об активации локального воспалительного процесса у этих больных. Повышенный уровень ИЛ-6, контролирующего размер тромбоцитов, показывает взаимосвязь воспаления и микротромбообразования у больных с дискогенной радикулоишемией (табл. 2).

После проведенной комплексной терапии с включением пентоксифиллина в 1-й и мельдония во 2-й группе отмечалось снижение провоспалительных цитокинов и повышение ИЛ-4.

Таким образом, повышение каталазы, СОД, глутатиона, NOS под влиянием мельдония свидетельствует об усилении антиоксидантной защиты и ингибирования некоторых звеньев оксидантного стресса. Кроме того, снижение NO в группах больных до лечения и его повышение после лечения свидетельствуют об усилении кровотока в микроциркуляторном русле поврежденных тканей, что предупреждает развитие микроангиотромбоза в нервных корешках.

Таблиця 2. Показатели цитокинов у больных дегенеративно-дистрофическим процессом позвоночника с дискогенной радикулоишемией и их изменения под влиянием общепринятой терапии с включением пентоксифиллина и мельдония, (M±m) пг/мл

Показатель	Контроль (n=30)	1-я группа		2-я группа	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИЛ-1β	18,1±0,5	43,1±1,2	30,8±1,5	42,4±0,9	21,3±1,2*
ИЛ-2	19,3±0,8	51,6±1,9	30,7±1,3	50,9±0,7	21,2±1,1*
ИЛ-6	23,4±1,2	96,1±2,8	57,3±1,2	94,4±2,6	41,2±2,9*
ФНО-α	41,8±3,3	106,2±2,6	59,4±2,9	101,1±3,2	54,5±3,0*
ИЛ-4	39,6±1,0	47,4±1,2	56,4±1,5	40,2±1,4	54,5±1,1*

Примечание. \* p<0,05.

## Выводы

1. У больных с дегенеративно-дистрофическим процессом позвоночника выявленные клинические проявления активности процесса сочетались с изменениями окислительного метаболизма, дисбалансом цитокинов, угнетением антиоксидантной защиты, повышением агрегационной активности тромбоцитов, нарушением энергетического обмена, что является одним из механизмов развития и прогрессирования дискогенной радикулоишемии.

2. Применение мельдония у больных с дискогенной радикулоишемией сопровождалось уменьшением интенсивности болей и клинических проявлений нейрогенного локального воспаления, о чем свидетельствуют показатели повышения активности антиоксидантной защиты, улучшения микроциркуляции и энергетического обмена. Все это дает основание рекомендовать его больным с дискогенной радикулоишемией как средство с дезагрегантной, противоишемической и нейропротекторной направленностью.

## Литература

1. Жуков В.И. Сопряженные механизмы формирования остеохондроза и роль дегенеративно-дистрофических процессов в межпозвонковых дисках при развитии вертеброгенного болевого синдрома, консервативное лечение в послеоперационном периоде / В.И. Жуков, В.В. Погорелов, А.Е. Марченко // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2011. – № 2 (51). – С. 140–144.
2. Кукушкин М.Л. Нейрофизиология боли и обезболивания / М.Л. Кукушкин // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2011. – № 2 (02). – С. 60–65.
3. Никонов С.В. Межпозвонковый диск и его кровоснабжение (обзор литературы) / С. В. Никонов // Мануальная терапия. – 2008. – Т. 11, № 3–4. – С. 11–17.
4. Орел А.М. Возрастные аспекты диагностики дегенеративно-дистрофических поражений межпозвонковых дисков / А.М. Орел // Междунар. неврол. журн. – 2010. – № 4 (34). – С. 71–76.
5. Яворська Н.П. Біль: від молекулярних механізмів до клінічних аспектів / Н.П. Яворська // Міжнар. неврол. журн. – 2011. – № 3 (41). – С. 1–16.
6. 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 // Междунар. неврол. журн. – 2009. – № 8 (30). – С. 100–106.
7. Патологическая физиология 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.
8. Бучакчийская Н.М. Аспекты современного лечения больных с рефлекторными и корешковыми компрессионными синдромами поясничного остеохондроза / Н.М. Бучакчийская, В.И. Марамуха, И.И. Харченко [и др.] // Междунар. неврол. журн. – 2011. – № 5 (45). – С. 126–128.
9. Колосова Т.В. Алгоритм терапии вертеброгенных болевых синдромов / Т.В. Колосова, Ю.И. Головченко, Т.И. Насонова // Українськ. неврол. журн. – 2011. – № 3 (20). – С. 15–20.
10. Погорелов В.Н. Антиангинальные и антиишемические эффекты милдроната у больных с кардиопульмональной патологией / В.Н. Погорелов, И.К. Латогуз // Клінічна та експериментальна патологія. IV національний конгрес патологістів України з міжнародною участю. – Чернівці. – 2004. – Т. 3, № 2. – Ч. 2. – С. 506–509.

11. Покровский В.И. Оксид азота и его физиологические и патофизиологические свойства / В.И. Покровский, Н.А. Виноградов // Терап. архив. – 2005. – № 1. – С. 82–87.

12. Діагностика ендотеліальної функції - оцінка вазоактивного пулу оксиду азоту. Методичні рекомендації / О. М. Ковальова, Г. В. Демиденко, Т. В. Горбач // Харьков : ХНМУ, 2007. – 16 с.

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

**ВПЛИВ МЕЛЬДОНІУ НА ОКСИДОВАЛЬНИЙ МЕТАБОЛІЗМ У ХВОРИХ З ДИСКОГЕННОЮ РАДИКУЛОІШЕМІЄЮ**

Міофасціальні і больові прояви дегенеративно-дистрофічного процесу хребта сприяють прогресуванню дискогенної радикулоішемії та супроводжуються пригніченням оксидантно-антиоксидантної системи, метаболічного й енергетичного обміну та дисбалансом цитокінів. Цей патологічний процес є патогенетичною ланкою розвитку й прогресування нейрогенного запалення і радикулоішемії. Включення в комплексну терапію пентоксифіліну хворим 1-ї групи та мeldonію хворим 2-ї групи сприяло підвищенню антиоксидантного захисту, покращенню мікроциркуляції та зменшенню клінічних проявів нейрогенного запалення.

**Ключові слова:** нейрогенне запалення, радикулоішемія, метаболічна терапія.

**V.V. Pogorelov, V.I. Zhukov, N.D. Telegina**

**INFLUENCE OF MELDONIUM AT OXIDATIVE METABOLISM IN PATIENTS WITH DISCOGENIC RADICULOISCHEMIA**

Myofascial pain and symptoms of degenerative-dystrophic process of spine contribute to the progression of discogenic radiculosis and are accompanied by inhibition of oxidant-antioxidant system, metabolic and energetic exchanges and imbalance of cytokines. This pathological process is a pathogenetic link of the development and progression of neurogenic inflammation and radiculosis. Inclusion in complex therapy of pentoxifylline in the 1st and meldonium in the 2nd group contributed to increased antioxidant protection, improvement of microcirculation and decrease of clinical manifestations of neurogenic inflammation.

**Key words:** neurogenic inflammation, radiculosis, metabolic therapy.

*Поступила 05.05.14*