

©В. І. Жуков, В. В. Погорелов, О. Є. Марченко  
Харківський національний медичний університет

### ЗАСТОСУВАННЯ АЛЬФА-ЛІПОЄВО КИСЛОТИ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІ ВЕРТЕБРОГЕННО НЕЙРОКОМПРЕСІЙНО РАДИКУЛОШЕМІ

ЗАСТОСУВАННЯ АЛЬФА-ЛІПОЄВО КИСЛОТИ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІ ВЕРТЕБРОГЕННО НЕЙРОКОМПРЕСІЙНО РАДИКУЛОШЕМІ – Вертеброгенна нейрокомпресійна радикулоішемія є захворюванням, яке в своїй основі має оксидативні нейродеструктивні порушення. У зв'язку з цим є необхідність до терапії включати лікарські засоби, які б могли позитивно впливати на стан антиоксидантної системи. Під спостереженням знаходилось 39 хворих, яким в післяопераційний період проводили загальноприйнятту терапію, з них 19 (друга група) додатково призначали альфа-ліпоєву кислоту. У 22 практично здорових та 39 хворих вивчали стан як оксидантної, так і антиоксидантної систем. У хворих другої групи було отримано значніші позитивні клініко-лабораторні зміни, ніж у першій групі. Зниження продуктів ПОЛ супроводжувалось відновленням глутатіону, підвищенням СОД, каталази та активності синтетази оксиду азоту.

ПРИМЕНЕНИЕ АЛЬФА-ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ВЕРТЕБРОГЕННОЙ НЕЙРОКОМПРЕССИОННОЙ РАДИКУЛОИШЕМИИ – Вертеброгенная нейрокомпрессионная радикулоишемия в своей основе имеет оксидативные нейродеструктивные нарушения. В связи с этим есть необходимость к терапии включать препараты, которые могли бы позитивно влиять на состояние антиоксидантной системы. Под наблюдением находились 39 больных, которым в послеоперационном периоде проводилась общепринятая терапия, из них 19 (вторая группа) дополнительно назначали альфа-липоєвую кислоту. У 22 практически здоровых и 39 больных людей изучали состояние как оксидантной, так и антиоксидантной системы. У больных второй группы были получены более значительные положительные клинико-лабораторные изменения, чем в первой группе наблюдения. Снижение продуктов ПОЛ сопровождалось восстановлением глутатиона, повышением СОД, каталазы и активацией синтетазы оксид азота.

APPLICATION OF ALPHA-LIPOIC ACID IN COMPLEX THERAPY OF VERTEBROGENIC NEUROCOMPRESSIVE RADICULOSCHAEEMIA – Vertebrogenic neurocompressive radiculosischaemia is a disease, that has an oxidative neurodestructive disorders in its base. Therefore, there is a need to add medicines to therapy, which could positively affect on the condition of antioxidative system. There were 39 patients, cured by essential therapy in postoperative period, 19 of them (second group) also got alpha-lipoic acid. The state of oxidant and antioxidant systems was investigated in 22 healthy and 39 ill patients. Patients in the second group had better clinical-laboratory changes than in the first group. Decrease of products of lipid peroxidation was accompanied by reduction of glutathione, increase of superoxide dismutase, catalase and activation of NO-synthetase.

**Ключові слова:** радикулоішемія, оксидативний стрес, альфа-ліпоєва кислота.

**Ключевые слова:** радикулоишемия, оксидантный стресс, альфа-липоєвая кислота.

**Key words:** radiculosischaemia, oxidant stress, alpha-lipoic acid.

**ВСТУП** Остеохондроз є одним із найпоширеніших захворювань як в Україні, так і у всьому світі та привертає увагу широкого кола спеціалістів, в тому числі нейрохірургів. Дегенеративно-дистрофічні процеси в хребцях і міжхребцевих дисках призводять до компресії нервово-судинних структур та розвитку рефлекторно-компресійних неврологічних синдромів, серед яких найбільш важливими є больовий синдром та радикулоішемія [2,

10, 11]. Вертеброгенна нейрокомпресійна радикулоішемія (ВНР) – це периферичний неврологічний синдром, який розвивається внаслідок механічно компресії корінців спинного мозку в хребцевому каналі або міжхребцевому отворі грижами дисків, або за рахунок стенозу, зумовленого спондилозом, спондилоартрозом, спондилолістезом або гіпертрофією жовто зв'язки. Компресія спинномозкових корінців призводить до порушення кровопостачання в них, венозного застою, набряку, ішемії та гіпоксії нервової тканини [6, 7, 10, 11]. Гіпоксія нервових волокон викликає сповільнення як антероградного, так і ретроградного аксонального транспорту, необхідного для ресинтезу та зворотного захоплення нейротрансмітерів [3]. Співвідношення оксиду азоту (NO) й тіол-дисульфідної системи є чинником, від якого залежить стан нейрона. В умовах ішемічного пошкодження розвивається оксидативний та нітрозуючий стрес, що спонукає до подальшого посилення перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), утворення вільних радикалів і подальшого нейротоксичного ефекту, насамперед щодо мітохондріальних ферментів дихального ланцюга, викликаючи дегенеративно-деструктивні зміни в нервових волокнах. Крім цього, розвиток оксидативного і карбонільного стресу значно зсуває тіол-дисульфідну рівновагу в напрямку окиснення тіолів, розвивається мітохондріальна дисфункція з дефіцитом енергетичних запасів, що може привести до загибелі нервових клітин. На цій стадії мітохондріальна NO-синтетаза (NOS) уповільнює загибель нервових клітин [2, 9, 10].

Важливим в лікуванні ВНР є хірургічне втручання [6]. Незважаючи на успішне хірургічне та консервативне лікування у післяопераційний період у 10–15 % хворих зберігаються явища радикулоішемії, які можуть привести до інвалідизації. Тому особливо важливо проведення терапії, направлено на відновлення функції нервової тканини. У хворих на ВНР у зв'язку з формуванням вільнорадикально патології на тлі оксидативного стресу відбувається пригнічення функціонування антиоксидантної системи (АОС), тому є логічним пошук лікарських засобів, здатних до підсилення антиоксидантного захисту (АОЗ), одним з яких, за літературними даними, є АЛК [1, 5].

АЛК є внутрішньомолекулярним дисульфідом. За допомогою ферменту ліпоаміддегідрогенази вона відновлюється в 1,2-дегідроліпоєву кислоту, утворюючи разом з нею тіол-дисульфідну систему, аналогічну системі відновлений-окиснений глутатіон. Вона знижує енергетичні втрати нервових клітин і нормалізує обмін речовин в них, тим самим забезпечує репаративні процеси в нервових волокнах та сприяє відновленню нервової провідності. Відо-

мо, що у фізіологічних умовах АЛК знаходиться у вільному стані в дуже низьких концентраціях, тому підвищення концентрації АЛК за рахунок фармакологічного навантаження значно розширює біологічну активність. АЛК застосовують при лікуванні хвороб гепатобіліарно, серцево-судинно систем та нейропатій різного генезу [1, 2, 3, 5].

Метою дослідження став вплив альфа-ліпоєво кислоти на стан оксидантно системи у хворих з вертеброгенною нейрокомпресійною радикулошешемією.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** У дослідженні брали участь 39 пацієнтів з ВНР внаслідок остеохондрозу поперекового відділу хребта з формуванням гриж міжхребцевих дисків, прооперованих в нейрохірургічному відділенні ЦКЛ Укрзалізниці в період 2009–2010 рр. Усіх хворих було умовно поділено на дві групи: перша –  $n = 20$ , та друга –  $n = 19$ . Обидві групи були однаковими за показниками за віком, статтю, лабораторними та клініко-інструментальними показниками. Середній вік хворих –  $(42,3 \pm 2,7)$  років, чоловіків було 25, жінок – 14. Розлади чутливості (гіпестезії, парестезії у відповідних дерматоммах) спостерігали у всіх пацієнтів обох груп, порушення рухової функції – у 15 хворих (8 та 7 відповідно в першій та другій групах), рефлекторні больові синдроми спостерігалися у 33 (16 та 17 відповідно в першій та другій групах), статодинамічні порушення – у 28 (13 та 15 у першій та другій групах). ВНР була спричинена компресією корінців гриж міжхребцевих дисків на різних рівнях: L5-S1 – 21, L4-L5 – 13, L3-L4 – 3, L2-L3 – 1, L1-L2 – 1. Усіх пацієнтів було прооперовано за методикою – інтерламінарне видалення грижі диску [6]. Хворі в обох групах у післяопераційний період отримували загальноприйнятну терапію: нестероїдні протизапальні препарати, дегідратаційні засоби, вітаміни та препарати, які стимулюють нервово-м'язову провідність. Хворі другої групи додатково отримували АЛК (еспаліпон, виробництва Esparma, Німеччина) в/в краплинно у дозі 600 мг на 200 мл 0,9% розчину хлориду натрію кожен день протягом 5 днів. Оцінювали стан пацієнтів до оперативного втручання та на 6 добу після операції. З метою оцінки неврологічно симптоматики та інтенсивності больового синдрому використовували поширені в світі шкали: Oswestry та JOAs. Показники інтенсивності больового синдрому та вираженості неврологічно симптоматики до початку курсу лікування в обох групах були порівняно однаковими.

Крім цього, вивчали стан оксидантно та АОС у 22 практично здорових людей, які за віком і статтю

були порівняні із 39 хворими першо та другої груп, яким також проводили ці дослідження після операції та в кінці лікування. Інтенсивність процесів ПОЛ в крові оцінювали за вмістом дієнових кон'югат (ДК) та малонового діальдегіду (МДА). Вміст ДК визначали на спектрофотометрі "СФ-46" з довжиною хвилі 232 нм. Накопичення МДА в сироватці крові вивчали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою. Активність супероксиддисмугази (СОД) визначали за ступенем інгібування відновлення нітросинього тетразолію [8]. Ферментативну активність NOS та кількість метаболітів NO визначали за модифікованим методом, запропонованим О. М. Ковальовою та співавт. (2007) [4].

Статистичну обробку матеріалу здійснювали на основі формалізованих протоколів обстеження на персональному комп'ютері за допомогою програм Stat. Graphics і Excel з використанням традиційних методів параметрично та непараметрично статистики.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ** Після проведеного лікування з включенням АЛК у другій групі було значне зниження больового синдрому, зменшення розладів чутливості та порушень рухової функції порівняно з показниками в першій групі, що представлено в таблиці 1.

Підвищення ПОЛ лежить у патогенезі різних захворювань, деякою мірою це належить ВНР. Важливу роль у захисті від вільних радикалів, які утворилися внаслідок оксидативного стресу, відіграє ферментативна АОС, тобто СОД, каталаза, глутатіон, NOS тощо. При формуванні ВНР відбувається значне пригнічення АОС, про що свідчать цифрові дані, отримані в контролі. Під впливом комплексно терапі у першій групі мала місце деяка тенденція до поліпшення клінічного стану хворих. У другій групі, де до цієї терапії додатково було включено АЛК, ці показники значно поліпшились, про що свідчать цифрові дані у таблиці 2.

В інактивації активних форм кисню бере участь СОД, яка зменшує супероксидні радикали шляхом дисмугації. При проведенні терапі у післяопераційний період мали місце підвищення СОД, особливо в другій групі. Це пов'язано з тим, що завдяки своїм антиоксидантним властивостям, АЛК зменшує інтенсивність ПОЛ та продукцію гідропероксидів, які інгібують СОД.

До лінії АОС також відносять глутатіон, NOS та ін. Включення в терапію другої групи АЛК підвищувало активність цих ензимів, що представлено в таблиці 3.

**Таблиця 1. Динаміка больового синдрому та функціонального відновлення хворих на ВНР під впливом комплексно терапі та терапі з включенням АЛК ( $M \pm m$ )**

Показник	Перша група (n=20)		Друга група (n=19)	
	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,  $p < 0,05$ .

Таблиця 2. Показники оксидантно та АОЗ у хворих на ВНР під впливом загальноприйнято терапі та в комбінації з АЛК (M±m)

Показники	Контроль (n=22)	Перша група (n=20)		Друга група (n=19)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ДК, мкмоль/л	16,1±1,24	36,7±2,30	27,6±1,85	37,9±2,83	21,2±1,76*
МДА, мкмоль/л	3,57±0,42	7,15±0,63	5,76±0,38	7,05±0,74	4,62±0,49*
Каталаза, мкмоль/л	237,2±16,5	146,5±9,6	212,4±14,3	151,3±10,2	256,6±18,4*
СОД, у. о.	224,6±13,7	267,5±15,2	284,6±17,5	269,2±14,3	296,2±18,8*

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

Таблиця 3. Зміни стану АОЗ у хворих на ВНР під впливом загальноприйнято терапі та в комбінації з АЛК (M±m)

Показники	Контроль	Перша група (n=20)		Друга група (n=19)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Глутатіон окиснений, ммоль/л	2,32±0,22	1,71±0,16	2,46±0,24	1,67±0,18	2,64±0,31*
Глутатіон відновлений, ммоль/л	1,30±0,08	2,32±0,18	1,15±0,16	2,36±0,22	1,05±0,09*
NOS, пмоль/хв*мг білка	0,521±0,041	0,293±0,035	0,763±0,063	0,331±0,042	0,789±0,076*

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

Отримані результати підтверджують той факт, що АЛК є ферментативним кофактором окиснювального метаболізму, вона інактивує вільні радикали та пригнічує синтез NO, тим самим утворює більш сприятливі умови для відновлення запасів внутрішньоклітинного глутатіону й тіол-дисульфідно рівноваги. Таким чином, підвищення показників каталази, СОД, глутатіону, NOS під впливом АЛК свідчить про підсилення АОЗ та інгібування деяких ланок оксидативного стресу.

**ВИСНОВКИ** 1. При ВНР мають місце зміни окиснювального метаболізму, які посилюють утворення вільних радикалів та ПОЛ-ДК та МДА, а також пригнічують антиоксидантний захист.

2. У хворих на ВНР під впливом комплексно терапі з включенням АЛК відмічалась достовірна позитивна динаміка показників АОЗ – каталази, СОД, глутатіону та NOS, що дало підстави широко застосувати цей лікарський засіб у терапі радикулошемії.

3. Вплив АЛК у терапі хворих на ВНР супроводжувався позитивними клінічними проявами – швидше відновлення чутливих та рухових розладів, зменшення больового синдрому.

4. Застосування АЛК у терапі ВНР доповнює можливість впливати на радикулошемію та відновлювати провідну функцію нервових тканин.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Барабой В. А.  $\alpha$ -ліпоевая-дегидроліпоевая кислоти – активная биоантиоксидантная и биорегуляторная система / В. А. Барабой // Український біохімічний журнал. – 2005. – № 3 (77). – С. 20–26.

2. Беленичев И. Ф. Механизмы формирования ишемической нейродегенерации: 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.

3. Беленичев И. Ф. Рациональная нейропротекция / И. Ф. Беленичев, В. И. Черный, Ю. М. Колесник и др. – Донецк: Заславский издательский дом, 2009. – 262 с.

4. Діагностика ендотеліально функції – оцінка вазоактивного пулу оксиду азоту : методичні рекомендації. – Харків, ХНМУ, 2007. – 16 с.

5. Звягинцева Т. Д. Альфа-ліпоевая кислота и эссенциальные фосфолипиды: синергизм при алкогольных поражениях печени / Т. Д. Звягинцева, А. И. Чернобай // Искусство лечения. – 2007. – № 3 (39). – С. 74 – 79.

6. Зозуля Ю. А. Хирургическое лечение нейрокомпрессионных пояснично-крестцовых болевых синдромов. / Ю. А. Зозуля, Е. Г. Педаченко, Е. И. Слынько – К. : УИПК “ЕксОб”, 2006. – 348 с.

7. Клименко О. В. Структура дегенеративно-дистрофических захворювань хребта: клініка, діагностика та лікування / О. В. Клименко, Ю. І. Головаченко, Т. М. Калішук-Слободін [та ін.] / Consilium Medicum. Ukraina. – 2008. – Т. 2, № 11. – С. 23–25.

8. Лабораторные методики для изучения состояния антиоксидантной системы организма и уровня перекисного окисления липидов // Методические рекомендации для докторантов, аспирантов, магистров, исполнителей НИР. – Харьков: ХГМУ, 2004. – 36 с.

9. Менщикова Є. Б. Оксидантний стрес. Прооксиданти та антиоксиданти / Є. Б. Менщикова, В. З. Ланкін, Н. К. Зенков та ін. // Слово. – Москва, 2006. – 553 с.

10. Durrant D. H. Myelopathy, radiculopathy and peripheral entrapment syndromes / D. H. Durrant, J. M. True. – CRC Press, 2002. – P. 161–174.

11. Horterer H. Эффективное лечение вертеброгенной периферической нейропатии: быстрый регресс симптомов, обусловленный регенерацией нейронов / H. Horterer, S. Seebach // Международный неврологический журнал. – 2010. – № 8 (38). – С. 45–47.

Отримано 29.03.11