



УДК 616.721.1:577.73

## ВЗАИМОСВЯЗЬ МИОФАСЦИАЛЬНОГО И БОЛЕВОГО СИНДРОМОВ В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ДИСКОВЕННОЙ РАДИКУЛОИШЕМИИ И НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЕЁ ТЕРАПИИ

**В.В. ПОГОРЕЛОВ**

*Центральная клиническая  
больница Украинской  
железнодорожной, г. Харьков*

*e-mail : pogorelovvadim@mail.ru*

Миофасциальные и болевые проявления дегенеративно-дистрофического процесса позвоночника способствуют прогрессированию дисковенной радикулоишемии и сопровождаются угнетением оксидантно-антиоксидантной системы, метаболического и энергетического обменов, сопровождаются дисбалансом цитокинов и нарушением процесса агрегации тромбоцитов. Эта патологическая взаимосвязь является патогенетическим звеном развития и прогрессирования нейрогенного воспаления и радикулоишемии у наблюдаемых нами 47 больных с поясничным остеохондрозом. Включение в общепринятую терапию пентоксифиллина больным 1-ой и мельдоны 2-ой группы способствовало повышению антиоксидантной защиты и энергетического обмена, улучшению микроциркуляции и уменьшению клинических проявлений нейрогенного воспаления.

Ключевые слова: коморбидный синдром, нейрогенное воспаление и радикулоишемия, дезагрегантная и метаболическая терапия.

**Вступление.** Дегенеративно-дистрофические поражения (ДДП) позвоночника, по данным ВОЗ, наиболее часто встречающиеся заболевания человека. Среди ДДП остеохондроз составляет до 90% всех случаев хронических заболеваний и в 80% больных протекает с болевым синдромом. Боль, которую испытывает человек, представляет собой сложную патофизиологическую реакцию, которая имеет в себе ноцицептивный, нейропатический и психогенный варианты болевых синдромов. Формирование болевого ощущения опосредуется структурами ноцицептивной системы и в 90% причиной возникновения этой боли есть миофасциальный болевой синдром [3, 5, 6, 7, 11]. 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 не поврежденные 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: простагландины, цитокины, биогенные амины, нейрокины и др.[1, 5, 10, 11]. Эти вещества выделяются из поврежденной ткани, поступают из плазмы крови или секреторируются из периферических терминалей С-ноцицепторов. Они взаимодействуют с рецепторными белками расположенных на мембранах ноцицепторов, запускают каскад биохимических реакций с освобождением вазоактивных веществ. В результате чего нервное волокно становится более возбудимым и более чувствительным к воздействию к внешним раздражителям. Нейропептиды С-ноцицепторов (нейрокины А и субстанция Р и др.), 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, повышают их возбудимость и замыкают патологический круг. Вторичная гипералгезия – это повышенная возбудимость ноцицептивных нейронов в структурах ЦНС. Патофизиологической основой сенситизации ноцицептивных нейронов является длительное деполяризующее влияние глутамата и нейрокинов, а также цитокинов, хемокинов и факторов роста выделяющихся из центральных терминалей ноцицептивных афферентов вследствие постоянной и интенсивной импульсации идущей из зоны повреждения. В спинном мозге образуется специфический медиатор боли, Р-вещество, которое отвечает за проведение болевых ощущений. Кроме этого известно, что болевые импульсы одновременно активируют  $\alpha$ - и  $\gamma$ -мотонейроны, что приводит к сокращению мышц. При этом у мышцах активируются собственные ноцицепторы в результате вазомоторных и нейродеструктивных изменений в тканях, как ответ на локальную ишемию. При ДДП позвоночника источником боли могут быть связки, мышцы, фиброзное кольцо, синовиальные оболочки межпозвоночных суставов и ункопозвоночных соединений в связи с вращением в диск чувствительных нервных окончаний [1, 3, 5, 10, 11]. Известно три механизма развития боли. Это периферическая сенситизация, невральная эктопия, и центральная сенситизация, то есть увеличение

функциональных цепных сигналов в спинном и головном мозге [3, 5, 6, 10]. 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 (ДРИ). В результате чего возникает очередной порочный круг, который поддерживает боль, усиливает иритативные мышечно-тонические и миофасциальные проявления [3, 5, 6]. Известно так же, что болевые раздражения повышают уровень катехоламинов и как следствие, увеличивают агрегацию тромбоцитов и тромбосана, вызывают стойкую вазоконстрикцию, что приводит к снижению микроциркуляции, нарушению питания тканей, истощению энергетических запасов, образованию микроангиотромбозов. 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 ангиотромбоза, ишемии и тканевой гипоксии, снижается синтез АТФ, креатинфосфата, что способствует ухудшению сократительной функции мышц спины и ведет к костно-мышечному блоку. Все перечисленное с дегенеративными изменениями в диске ведет к развитию коморбидного состояния, результатом чего есть прогрессирующая радикулоишемия [1, 3, 5, 6, 10]. В лечении данного состояния широко используются различные методы хирургического и консервативного вмешательства, кинезио- и физиотерапия и др. [2, 3, 4, 6, 7]. Однако по нашему мнению альтернативой лечению есть использование препаратов улучшающих энергетический обмен, так как для полного сокращения и релаксации мышц спины необходимо большое количество АТФ, главным источником образования которого есть глюкоза и свободные жирные кислоты (ЖК). В условиях снижения транспорта и окисления ЖК запускается альтернативный путь образования энергии – анаэробный гликолиз, усиление которого возможно достичь за счет мельдония. Кроме этого, на фоне мельдония повышается уровень предшественника карнитина- $\gamma$ -бутиробетаина, который повышает синтез оксида азота (NO) обеспечивающего вазодилатацию сосудов и снижение агрегации тромбоцитов [8, 9, 10].

Мельдоний – 3-(2,2,2-триметил-гидразиния пропионат) – синтетический структурный аналог  $\gamma$ -бутиробетаина. В условия ишемии он ингибирует активность  $\gamma$ -бутиробетаингидроксилазы, снижает биосинтез карнитина и транспорт длинноцепочечных ЖК, препятствует накоплению в клетках недоокисленных ЖК – производных ацилкарнитина А. Именно карнитин является тем транспортным средством, при помощи которого длинноцепочечные ЖК поставляются в митохондрии. Мельдоний опосредовано тормозит  $\beta$ -окисление свободных ЖК 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. Одновременно улучшает циркуляцию крови в очаге ишемии, влияет на перераспределение кровообращения в ишемизированной зоне мышц и в нервных волокнах вегетативной нервной системы. Этот препарат положительно влияет на дистрофические процессы сосудов и клеточный иммунитет. Биодоступность его составляет 100%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается сразу после введения. Период полувыведения становится 3-6 часов [8, 9, 10].

Таким образом, мельдоний с одной стороны, на уровне клетки переключает обмен клетки на анаэробный гликолиз, а с другой, усиливает биосинтез оксида азота, который обеспечивает и улучшает реологию крови, повышает микроциркуляцию в поврежденных сосудах нервных волокон корешков [1, 5, 8, 9, 10].

**Цель исследования.** Влияние мельдония дигидрата на окислительно-восстановительный, энергетический и агрегационный гомеостаз, нейрогенное воспаление у больных с дискогенной радикулоишемией.

**Материал и методы исследования.** Под нашим наблюдением находились 47 больных ДДП позвоночника с ДРИ. Больные были поделены на группы: 1 – n= 20 (сравнения), 2 – n =27 (основная). Обе группы были одинаковы по возрасту, полу, лабораторным и клинико-инструментальным показателям. Средний возраст больных составлял  $62 \pm 6$  года. Все больные получали общепринятую терапию с дополнением пентоксифиллина в 1-й и мельдония (производства ПАТ «Фармак» – Вазопро) в 2-й группе, который вводили по 1000мг в/в капельно на 10,0 мл физиологического раствора №10.

Активность перекисного окисления липидов оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови по реакции с тиобарбитуровой кислотой. Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по степени ингибирования восстановления нитросинего тетразолия. NO синтазу (NOS) и количество метаболитов NO определяли модифицированным методом, предложенным О.Н. Ковалевой с соавт. (2007). Уровень провоспалительных интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и противовоспалительного ИЛ-4 – определяли с использованием тест-систем производства «Протеиньюс контур». Исследования проводили с использованием иммуноферментного анализатора PR-1200 производства фирмы Sanofi Diagnostics Pasteur (Франция) с использованием инструкции производителя. Исследовали агрегационные свойства тромбоцитов проводилось с использованием лазерного агрегометра SOLARAP 2110 (Белоруссия) и



индуктора агрегации аденозин-5<sup>1</sup>-дифосфата (АДФ) динатриевой соли в концентрации 2,5 мкмоль/л. Оценивали степень (%), время (мин.) и скорость агрегации (%/мин.).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакетов лицензионных программ Microsoft Office 2003, Microsoft Excel и Statistica.

**Результаты исследования и их обсуждения.** После проведенного общепринятого лечения с включением дополнительно пентоксифиллина в 1-й группе и мельдония во 2-й группе наблюдения было выявлено значительное уменьшение нарушения чувствительности и повреждения двигательной функции, снижения болевого синдрома во 2 группе в сравнении с показателями в 1 группе, что представлено в табл. 1.

Таблица 1

**Динамика миотонического и болевого синдромов у больных ДДП позвоночника с ДРИ под влиянием общепринятой терапии с включением пентоксифиллина и мельдония (M±m)**

Показатели	1 группа (n=20)		2 группа (n=27)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Oswestry, балы	14,9±0,28	8,7±0,21*	14,5±0,37	5,4±0,17*
JOAs, балы	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: \* – достоверность различий показателей до и после лечения, p<0,05.

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

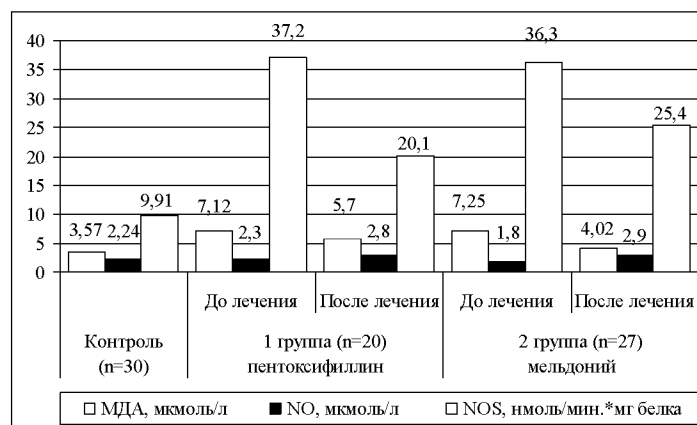


Рис. 1. Показатели оксидантно-антиоксидантной системы у больных ДДП позвоночника с ДРИ и их изменения под влиянием общепринятой терапии с включением пентоксифиллина и мельдония

Примечание: \* – достоверность различий до и после лечения, p<0,05.

Полученные и представленные на рис. 1-3 показатели АОС подтверждают тот факт, что мельдоний инактивирует свободные радикалы, тем самым создает более благоприятные условия для восстановления запасов внутриклеточного глутатиону и тиол-дисульфидного равновесия у больных ДДП позвоночника с ДРИ.

Таким образом, повышение показателей каталазы, СОД, глутатиона, NOS под влиянием мельдония свидетельствует об усилении антиоксидантной защиты и ингибирования некоторых звеньев оксидативного стресса. Кроме этого, незначительное снижение NO в группах до лечения, и его повышение после лечения свидетельствует об улучшении эндотелиальной функции сосудов и в целом, в микроциркуляторном русле, предупреждая развитие микроангиотромбоза в сосудах нервных корешков.

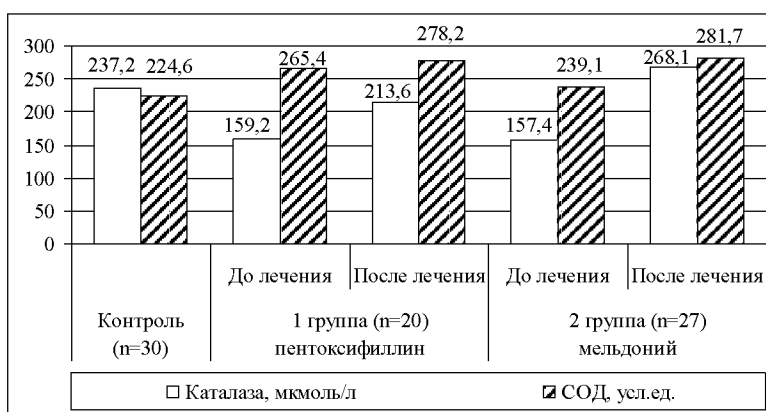


Рис. 2. Показатели антиоксидантной системы у больных ДДП позвоночника с ДРИ и их изменения под влиянием общепринятой терапии с включением пентоксифиллина и мeldonия

Примечание: \* – достоверность различий до и после лечения,  $p < 0,05$ .

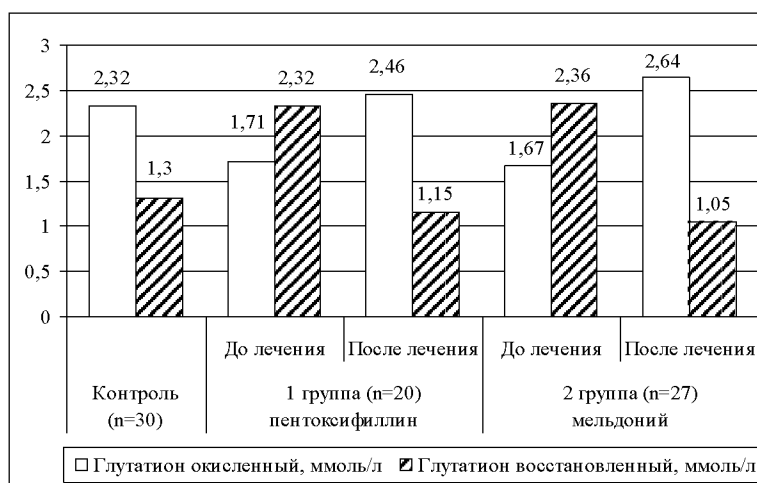


Рис. 3. Показатели глутатиона у больных ДДП позвоночника с ДРИ и их изменения под влиянием общепринятой терапии с включением пентоксифиллина и мeldonия

Примечание: \* – достоверность различий до и после лечения,  $p < 0,05$ .

У больных ДДП позвоночника с ДРИ выявленный 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 контролирующей размер тромбоцитов показывает взаимосвязь воспаления и микротромбообразования у больных с ДРИ, что представлено в табл. 2.

Таблица 2

**Показатели цитокинов у больных ДДП позвоночника с ДРИ и их изменения под влиянием общепринятой терапии с включением пентоксифиллина и мeldonия (M $\pm$ m)**

Показатели	Контроль (n=30)	Группа 1 (n=20)		Группа 2 (n=27)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ИЛ-1 $\beta$ , 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*
ИЛ-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*
ИЛ-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*
ФНО- $\alpha$ , 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*
ИЛ-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*

Примечание: \* – достоверность различий до и после лечения,  $p < 0,05$ .



После проведенной общепринятой терапии с включением пентоксифиллина в 1-й и мельдония во 2-й группах наблюдения отмечалось снижение показателей провоспалительных цитокинов и, особенно, ИЛ-6, что дало основание для исследования функциональной активности тромбоцитов. Показатели функциональных свойств тромбоцитов, таких как степень, время агрегации тромбоцитов и скорость, представлены в табл. 3.

Таблица 3

**Показатели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных с дискогенной радикулоишемией под влиянием общепринятой терапии с включением пентоксифиллина и мельдония (M±m)**

Показатели агрегации	1 группа (n=20)		2 группа (n=27)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Степень, %	73,4±5,7	59,5±4,5 *	75,3±6,3	53,6±3,4 *
Время, мин.	6,1±1,3	8,9±1,8 *	6,8±1,5	11,7±2,2 *
Скорость, % / хв.	49,8±3,6	30,7±2,1 *	50,3±1,7	39,4±1,5 *

*Примечание:* \* – достоверность различий до и после лечения,  $p < 0,05$ .

Положительная динамика на боль в 1-й и особенно во 2-й группах отразилась на показателях агрегационной активности тромбоцитов, так как она есть объективным критерием степени выраженности дисфункции эндотелия. Можно предположить, что мельдоний за счет повышения продукции NO, способен усилить кровообращение в микроциркуляторном русле поврежденных тканей нервных корешков. Приведенные данные свидетельствуют о снижении агрегационной активности тромбоцитов, а значит и снижение риска развития микроангиотромбоза, особенно на фоне терапии с включением мельдония. Побочные эффекты применения мельдония отмечались в одном случае, но не было необходимости в его отмене.

#### **Выводы.**

1. У больных ДДП позвоночника выявленные клинические проявления активности процесса сочетались с изменениями окислительного метаболизма, дисбалансом цитокинов, угнетением антиоксидантной защиты, повышением агрегационной активности тромбоцитов, нарушением энергетического обмена. Эта взаимосвязь есть одна с 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.

3. Положительная клиническая динамика под влиянием мельдония дает основание широкого применения его у больных с дискогенной радикулоишемией, как средство с вазодилататорной, дезагрегантной, противоишемической и нейропротекторной направленностью.

#### **Литература**

- 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.
- Бучакчийская, Н.М. Аспекты современного лечения больных с рефлекторными и корешковыми компрессионными синдромами поясничного остеохондроза / Н.М. Бучакчийская, В.И. Марамуха, И.И. Харченко [та ін.] // Международный неврологический журнал. – 2011. – № 5 (45). – С. 126-128.
- Жуков, В.И. Сопряженные механизмы формирования остеохондроза и роль дегенеративно-дистрофических процессов в межпозвоночных 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.
- Колосова, Т.В. Алгоритм терапии вертеброгенных болевых синдромов / Т.В. Колосова, Ю.И. Головченко, Т.И. Насонова // Український неврологічний журнал. – 2011. – № 3 (20). – С. 15-20.
- Кукушкин М. Л. Хронический болевой синдром: механизмы развития / М.Л. Кукушкин // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2011. – С. 1-8.
- 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.
- Орел, А.М. Возрастные аспекты диагностики дегенеративно-дистрофических поражений межпозвоночных дисков / А.М. Орел // Международный неврологический журнал. – 2010. – № 4 (34). – С. 71-76.
- Погорелов, В.Н. Антиангинальный и антиишемический эффекты милдроната у больных с кардиопульмональной патологией / В.Н. Погорелов, И.К. Лагогуз // Клінічна та експериментальна патологія. IV національний конгрес патолофізіологів України з міжнародною участю. – Чернівці. – 2004. – Том 3. – № 2. – Ч. 2. – С. 506-509.



9. Покровский, В.И. Оксид азота и его физиологические и патофизиологические свойства / В.И. Покровский, Н.А. Виноградов // Терапевтический архив. – 2005. – № 1. – С. 82-87.
10. 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.
11. Яворська, Н.П. Біль: від молекулярних механізмів до клінічних аспектів / Н.П. Яворська // Міжнародний неврологічний журнал. – 2011. – № 3 (41). – С. 1-16.

## **INTERACTION OF MYOFASCIAL AND PAINFUL SYNDROME DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF DISCOGENIC RADICULAR ISCHEMIA AND SOMEASPECTS OF ITS TREATMENT**

**V.V. POGORELOV**

*Central Clinical Hospital  
of Ukrzaliznytsia,  
Kharkiv, Ukraine*

*e-mail : pogorelovvadim@mail.ru*

Myofascial and painful manifestations of degenerative-dystrophic process-actively contribute to the progression of spinal discogenic radicular ischemia and accompanied by inhibition of oxidant-antioxidant system, metabolic and energy exchanges, accompanied by an imbalance of cytokines and impaired platelet aggregation. This pathological relationship is pathogenetic link development and progression of neurogenic inflammation and radicular ischemia we observed in 47 patients with lumbar osteochondrosis. Inclusion in the conventional therapy first group patients of pentoxifylline and second group meldonium are helped to improve the antioxidant defense and energy metabolism, improve microcirculation and a decrease of clinical manifestations of neurogenic inflammation.

Keywords: comorbidity syndrome, neurogenic inflammation and radicular ischemia, disaggregant and metabolic therapy.