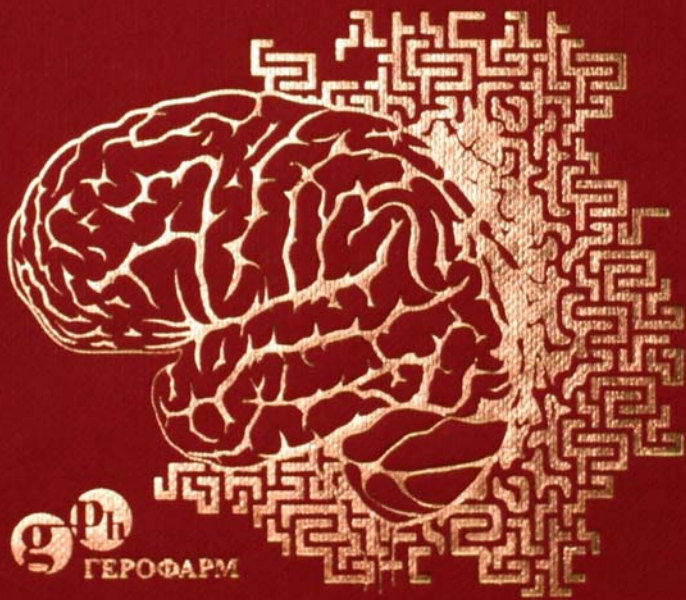


КОРТЕКСИН

ПЯТИЛЕТНИЙ ОПЫТ
ОТЕЧЕСТВЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ



g^{Ph}
ГЕРОФАРМ



«НАУКА»

ЦИТОМЕДИНЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВЫХ РАДИКУЛОПАТИЙ

*М.М. Герасимова, профессор
Тверская Государственная Медицинская академия, г. Тверь, Россия*

CYTOMEDINS IN COMPLEX THERAPY FOR LUMBAR AND SACRAL RADICULOPATHIES

*М.М. Gerasimova, Professor
Tver Medical Academy, Tver, Russia*

Targeted delivery of Cortexin and simultaneous intramuscular injections of Cortexin accelerate recovery of patients having lumbar-sacral radiculitis.

Состояние вопроса

Пояснично-крестцовые радикулопатии (ПКР) – это поражение пояснично-крестцовых корешков и спинномозговых нервов, сопровождающееся болевым синдромом, чувствительными и вегетативными расстройствами [1, 2]. В структуре патологии периферической нервной системы пояснично-крестцовая радикулопатия занимает ведущее место и составляет 70%. ПКР занимает третье место после заболеваний сердечно-сосудистой системы и поражения суставов. Это наиболее частое заболевание, ведущее к ограничению трудоспособности у лиц моложе 45 лет. В настоящее время считается, что причинами развития пояснично-крестцовых радикулопатий могут быть как вертеброгенные, так и невертеброгенные факторы.

Современная неврология проводит прямую аналогию между остеохондрозом пояснично-крестцового отдела позвоночника и ПКР. Вместе с тем остеохондроз зачастую не имеет никаких клинических проявлений, а диагноз ставится на основании рентгенологических данных. К настоящему времени недостаточно изучены патофизиологические механизмы, топическое поражение при ПКР, а следовательно, не совсем обоснованна патогенетическая терапия данного заболевания [3–5]. Все это обосновывает поиск препарата, обладающего нейропротективными свойствами. Данными свойствами обладает препарат «Кортексин» фирмы «Герофарм». Препарат оказывает тканеспецифическое действие на ЦНС, а также обладает церебропротекторным, ноотропным и противосудорожным действием. Уже в течение 5 лет кортексин успешно применяется в терапии церебральной патологии.

Учитывая общность патогенетических механизмов поражения центральной и периферической нервной системы при ряде заболеваний, представляло интерес изучить влияние кортексина на заболевания периферической нервной системы, в частности, при ПКР.



Целью настоящего исследования стала оценка эффективности кортексина с учетом данных клинического, иммунологического и электронейромиографического обследования при пояснично-крестцовых радикулопатиях.

Материалы и методы

В условиях неврологического стационара проведен курс терапии кортексином на фоне вазоактивной и противоотечной терапии у 100 больных с ПКР в острый период заболевания. Мужчин – 60, женщин – 40 (возраст – от 23 до 54 лет, средний возраст – $41,8 \pm 2,8$ года).

Всем больным различными способами проводилось введение кортексина по 10 мг на физиологическом растворе или 0,5%-ном растворе новокаина. Кортексин вводился с помощью блокад в биологически активные точки, внутримышечных инъекций и чередования блокад с внутримышечным введением. Всем больным проводилось общеклиническое, неврологическое, электронейромиографическое (ЭНМГ) и иммунологическое обследование в динамике (до и после лечения кортексином).

Электронейромиографическое обследование включало в себя определение скорости проведения импульса (СПИ) по двигательным и чувствительным волокнам малоберцового и большеберцового нервов, а также показателей F-волны. Исследование проводилось на аппарате фирмы «Статокин» по общепринятым методикам. Полученные данные сравнивались с показателями контрольной группы, состоящей из неврологически здоровых лиц того же возраста (30 чел.).

Иммунологическое обследование включало в себя определение уровня антител к основному белку миелина (ОБМ), фактору роста нервов (ФРН) и фактору некроза опухоли (ФНО). Показатели изучались с помощью тест-систем на основе иммуноферментного анализа фирм «Цитокин» (Санкт-Петербург) и «Навина» (Москва) до и после курса лечения кортексином. Результаты иммунологических исследований сравнивались с показателями контрольной группы. Данные обрабатывались статистически с использованием коэффициентов Стьюдента и корреляции.

Результаты исследований

С учетом субъективной и объективной неврологической симптоматики у всех больных выставлен диагноз «ПКР» (правостороннее поражение – 50%, левостороннее – 40%, двустороннее – 10%).

Провоцирующими факторами возникновения ПКР оказались предшествующее переохлаждение у 40%, подъемы тяжести – у 37%, их сочетания – у 20%, в 3% случаев причину установить не удалось. При обследовании больных с ПКР в неврологическом статусе выявлялись двигательные, чувствительные, вегетативные и трофические расстрой-



ства. Нарушения двигательных функций проявлялись в виде периферического пареза мышц разгибателей стопы (справа – у 19%, слева – у 6%) и большого пальца (справа – у 10%, слева – у 2%), гипотрофии и гипотонии мышц нижних конечностей (бедро – у 60%, голень – у 40%, стопа – у 20%). Снижение или выпадение коленных и ахилловых рефлексов выявлено у всех пациентов. Чувствительные расстройства по периферическому типу в области 1-го и 5-го пальцев стопы, латеральных отделов голени определялись у всех пациентов (у 80% – в области 5-го пальца, у 20% – в области 1-го пальца, в проекции наружных отделов голени – у 90%). Трофические расстройства в виде сухости кожи, гипотрихоза, выпадения волос, оmozолелости нижних конечностей имела место в 10% случаев. У всех больных выявлены симптомы натяжения пояснично-крестцовых корешков (Ласега – у 100%, Нери – у 96%, Мацкевича – у 98%, Вассермана – у 100%).

Проведенное ЭНМГ-обследование позволило выявить различные отклонения по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

Таблица 1. ЭНМГ-показатели СПИ по двигательным и чувствительным волокнам у больных с ПКР и представителей контрольной группы ($M \pm m$)

СПИ по периферическим нервам	Больные с ПКР		Контрольная группа	
	S	D	D	S
СЕНСОРНЫЕ ВОЛОКНА				
N. plantaris m.	23,5±2,9	24,6±3,1	53,7±6,6	52,6 ±5,9
N. plantaris l.	23,4±2,8	24,53±3,2	57,0±7,2	56,6±6,9
ДВИГАТЕЛЬНЫЕ ВОЛОКНА				
Малоберцовый нерв	35,4±3,1	36,3±3,2	46,8±5,7	44,9±4,6
Большеберцовый нерв	32,3±2,2	33,4±2,5	46,2±5,3	45,6±4,9

Таблица 2. Характеристика амплитудных показателей у больных с ПКР и лиц контрольной группы по данным ЭНМГ ($M \pm m$)

ЭНМГ-показатели Периферические нервы	Больные с ПКР		Контрольная группа	
	S	D	S	D
АМПЛИТУДА ДИСТАЛЬНАЯ				
M-ответа	2,7±0,3 n. peroneus 3,25±0,27 n. tibialis	2,6±0,34 n. peroneus 3,3±0,3 n. tibialis	4,5±0,6 n. peroneus 5,8±0,8 n. tibialis	4,7±0,8 n. peroneus 5,3±0,9 n. tibialis
Латенция F-волны	56,4±4,7 n. peroneus 55,3±4,3 n. tibialis	57,3±4,76 n. peroneus 56,3±4,5 n. tibialis	47,8±4,2 n. peroneus 47,3±4,5 n. tibialis	48,4±4,6 n. peroneus 47,7±5,0 n. tibialis
Амплитуда F-волны	270±20 n. peroneus 280±17 n. tibialis	260±20 n. peroneus 270±18 n. tibialis	307±20 n. peroneus 309±19 n. tibialis	310±20 n. peroneus 312±21 n. tibialis

Как видно из табл. 1, СПИ по двигательным и чувствительным волокнам периферических нервов нижних конечностей у больных с ПКР достоверно ниже, чем у представителей контрольной группы.

Следует отметить, что СПИ по чувствительным волокнам снижены значительно, чем СПИ по двигательным волокнам. Характеристика амплитудных показателей представлена в табл. 2.

Как следует из табл. 2, более выраженным оказалось снижение показателей проксимальных амплитуд по сравнению с показателями дистальных амплитуд.

У всех больных определялось увеличение латенции F-волны и снижение ее амплитуды, в 60% случаев выявлялись полифазность и дополнительные F-волны. Таким образом, ЭНМГ-исследование позволило обнаружить поражение как проксимальных, так и дистальных волокон пояснично-крестцового сплетения, носившее аксонально-демиелинизирующий характер. Причем при впервые диагностируемой ПКР определялось поражение только чувствительных волокон демиелинизирующего характера. По мере обострения ПКР в процесс вовлекались как чувствительные, так и двигательные волокна. При этом снижались как амплитудные, так и скоростные показатели, что свидетельствовало о грубом демиелинизирующем и аксональном поражении периферических нервов пояснично-крестцового сплетения.

В зависимости от способа введения кортексина были выделены 3 группы. В 1-ю группу вошли 8 человек, которым кортексин вводился в виде блокад в биологически активные точки. 2-ю группу составили 16 пациентов, которым препарат вводился в виде чередования блокад с внутримышечными инъекциями. В 3-ю группу вошли 8 больных, которым кортексин вводился внутримышечно.

При введении препарата различными способами выявлены достоверные различия СПИ и амплитудных показателей по сравнению с контрольной группой. При сравнении показателей ЭНМГ-исследования имелись достоверные различия результатов до и после лечения кортексином по сравнению с контрольной группой (табл. 3).

Из табл. 3 видно, что СПИ по чувствительным и двигательным волокнам была достоверно ниже по сравнению с контрольной группой во всех исследуемых группах. До лечения СПИ во всех группах практически не различались. На фоне лечения кортексином показатели повышались, причем значительное повышение отмечалось во 2-й группе.

Показатели амплитуд M-ответа были достоверно ниже во всех исследуемых группах по сравнению с контролем. После лечения кортексином показатели повышались, причем наиболее значительно – во 2-й группе. Показатели амплитуды M-ответа до лечения во всех группах практически не различались.

Латенция F-волны была достоверно выше по сравнению с контролем во всех исследуемых группах. На фоне лечения кортексином

Таблица 3. Динамика ЭНМГ-показателей до и после лечения кортексином в зависимости от способа введения препарата

ЭНМГ-показатели	Группы						Контрольная
	1-я		2-я		3-я		
	до	после	до	после	до	после	
СПИ по чувствительным волокнам	23,5± 2,9	34,7± 3,4**	23,6 ±2,8	36,7± 3,8***	23,52 ±2,9	28,5 ±2,7**	44,8±3,8*
СПИ по двигательным волокнам	35,3± 3,1	39,7± 2,8**	35,7± 3,2	40,8± 2,9***	35,3 ±3,1	38,4 ±3,2**	46,8±5,7*
Амплитуда дистальная	2,9± 0,2	4,8± 0,3**	2,9± 0,3	5,0± 0,3***	2,9± 0,2	4,3± 0,3**	5,3±0,9*
Латенция F-волны	56± 4,8	47,7± 5,0**	56,8± 4,75	47,6± 4,9***	56± 4,7	51± 4,3**	42±4,0*
Амплитуда F-волны	270± 20	300± 21**	272± 20	309± 22***	270± 21	274± 22**	360±23*

Примечание:

* – $p < 0,01$; ** – достоверно до и после лечения $p < 0,05$; *** – после лечения $p < 0,01$.

показатели снижались, причем значительное снижение имело место во 2-й группе. До лечения F-волны во всех группах практически не различались. После лечения имело место достоверное снижение показателей во 2-й группе.

Амплитуды F-волны были достоверно ниже по сравнению с контрольной группой во всех исследуемых группах. На фоне лечения кортексином показатели повышались, причем значительное повышение имело место во 2-й группе. До лечения амплитуды во всех группах практически не различались. После лечения отмечалось значительное повышение показателей во 2-й группе.

Таким образом, по данным ЭНМГ, кортексин оказывал влияние на показатели как двигательных, так и чувствительных волокон, причем СПИ увеличивались по сравнению с исходным уровнем, что было в наибольшей степени выражено во 2-й группе. Амплитуды по моторным волокнам также возрастали в 1,5 раза по сравнению с показателями до лечения, но не достигали показателей контрольной группы. Латенция F-волны достоверно снижалась по сравнению с показателями до лечения, но не достигала результатов контрольной группы. Амплитуда F-волны достоверно повышалась по сравнению с показателями до лечения, не достигая показателей контрольной группы. Из этого следует, что кортексин, по данным ЭНМГ, в наибольшей степени влияет на процессы ремиелинизации по чувствительным волокнам, чем по двигательным, а явления аксонального поражения уменьшаются по двигательным волокнам. Причем способ сочетания блокад с внутримышечными инъекциями кортексина наиболее эффективен.

Проведенные иммунологические исследования до и после лечения позволили выявить различные отклонения.

Показатели ФНО у пациентов в остром периоде ПКР достоверно увеличились по сравнению с контрольной группой. Так, уровень ФНО до лечения составил $5 \pm 0,3$ ед. ОП. Под влиянием лечения показатели ФНО снизились до $3,2 \pm 0,2$ ед. ОП. Разница между исходным уровнем ФНО и уровнем ФНО после лечения оказалась достоверной ($p < 0,05$) (рис. 1).

Уровень антител к ОБМ в сыворотке крови больных, получавших кортексин, был наиболее высоким в 1-е сутки после поступления, в отличие от аналогичного показателя в контрольной группе. На 1-е сутки уровень антител к ОБМ снижался с $0,46 \pm 0,05$ до $0,23 \pm 0,03$ ед. ОП (рис. 2).

Изучение уровня антител к ФРН в сыворотке крови больных, получавших кортексин, выявило, что наиболее высокие показатели наблюдались в 1-е сутки после поступления, в отличие от результатов контрольной группы. На 1-е сутки уровень антител к ФРН снижался с $1,082 \pm 0,07$ до $0,5 \pm 0,02$ ед. ОП (рис. 3).

Из табл. 4 следует, что под влиянием кортексина отмечается снижение показателей ФНО, α -ФРН и α -ОБМ, более выраженное во 2-й группе.

Применение кортексина в виде блокада давало выраженное достоверное снижение ФНО, α -ФРН и α -ОБМ по сравнению с первоначальным уровнем. Применение

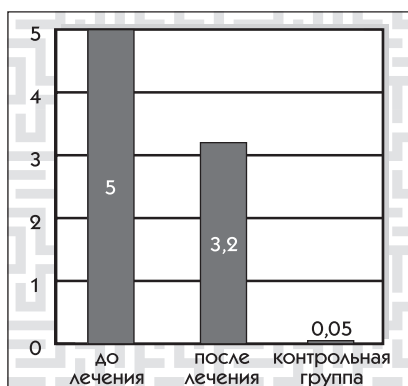


Рис. 1. Содержание ФНО при ПКР в динамике.

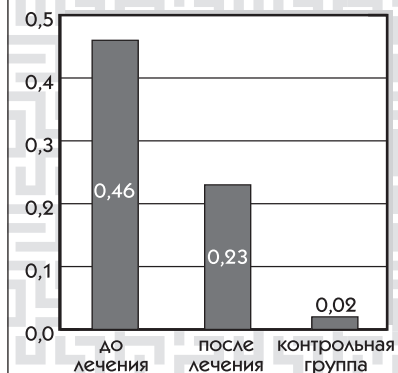


Рис. 2. Содержание антител к ОБМ при ПКР в динамике.

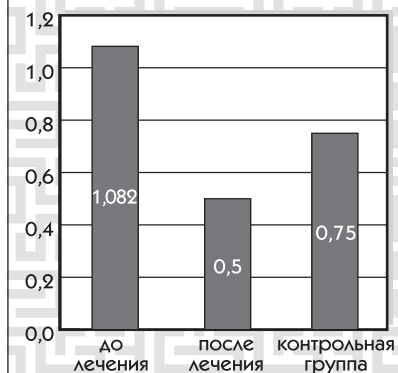


Рис. 3. Содержание антител к ФРН при ПКР в динамике.

Таблица 4. Динамика иммунологических показателей при лечении ПКР кортексином

Иммунологические показатели	Группы						
	1-я		2-я		3-я		Контрольная
	До	После	До	После	До	После	
ФНО	7,2± 0,3	3,3± 0,2*	7,4± 0,34	2,3± 0,2*	7,1± 0,3	5,1± 0,26	0,05± 0,001
α-ФРН	1,082± 0,07	0,5± 0,02*	1,082± 0,065	0,43± 0,02*	1,082± 0,07	0,83± 0,02	0,75± 0,015
α-ОБМ	0,47± 0,05	0,24± 0,03*	0,465± 0,04	0,12± 0,03*	0,47± 0,05	0,35± 0,04	0,02± 0,002

* p < 0,01.

внутримышечных инъекций давало незначительное снижение этих показателей по сравнению с исходными данными. Сочетание блокад с внутримышечными инъекциями давало достоверное снижение изучаемых показателей, сравнимое с таковым при применении блокад.

Динамическое наблюдение за больными в остром периоде ПКР позволило выявить положительную динамику в неврологическом статусе. После лечения все больные находились в удовлетворительном состоянии. С учетом субъективной и объективной неврологической симптоматики можно выделить хороший и удовлетворительный результаты лечения.

Хороший результат сопровождался регрессом неврологической симптоматики, исчезновением онемения и «ползания мурашек», восстановлением двигательных и чувствительных функций.

Удовлетворительный результат характеризовался уменьшением парестезий и частичным восстановлением чувствительных и двигательных расстройств. Неудовлетворительного результата отмечено не было. Непереносимости и побочных реакций также не отмечалось.

Заключение

Проведенное исследование позволило обнаружить возможные механизмы действия кортексина в остром периоде ПКР. Клинико-иммунологический анализ показал, что у больных при поступлении изучаемые показатели имели выраженные отклонения от нормы. Под влиянием кортексина уровень ФНО снижался, что способствовало уменьшению иммунного воспаления и нормализации сосудистой стенки. Повышенный уровень анти-ОБМ-антител свидетельствует о демиелинизирующем процессе в периферических чувствительных и двигательных волокнах, а на фоне терапии кортексином отмечается снижение этого показателя, что указывает на ремиелинизацию. Снижение уровня антител к ФРН отражает улучшение нейротрофического обеспечения нервной ткани и уменьшение повреждающих ишемических процессов, восстановление аксонов пояснично-крестцового сплетения [6, 7].

Полученные данные свидетельствуют об участии иммунопатологических процессов, в частности, аутоиммунной воспалительной реакции, при ПКР. Следовательно, весь патологический процесс при ПКР можно обозначить как демиелинизационно-аксонопатический с преобладанием демиелинизации за счет аутоиммунной агрессии.

С нашей точки зрения, демиелинизация является первичной, что обусловлено поражением биологически менее дружественных и филогенетически более молодых образований. Аксон является более устойчивым образованием, чем его оболочка, к воздействиям экзогенных и эндогенных факторов [8, 9]. Миелиновая оболочка, окружающая аксон, представляет собой белково-липидную мембрану клетки. Миелин служит продуктом шванновских клеток и многослойно обертывается вокруг аксона [10]. Повреждение миелиновой оболочки возникает в результате нарушения проницаемости гематоневрального барьера. Первичные изменения претерпевают шванновские клетки, в которых запускаются процессы аутофагоцитоза. Последний приводит к расслоению мягкой оболочки, при этом выделяется основной белок миелина, который является наиболее иммуногенным [8]. Проникновение через гематоневральный барьер иммунокомпетентных клеток, которые вырабатывают антитела к ОБМ, приводит к активации макрофагов, плазматических клеток. При этом антитела к ОБМ играют важную роль посредников между макрофагами и шванновскими клетками, способствуя демиелинизации.

При нарушении проницаемости гематоневрального барьера гематогенные макрофаги проникают в поврежденный нерв, принимая участие в выведении продуктов распада [8]. За счет повышенной проницаемости сосуда в участках дегенерации развивается отек, который усиливает тяжесть повреждения. При дальнейшем повреждении барьера происходят проникновение гематогенных факторов в структуры аксона, усиление механизмов аутолиза. Эти процессы приводят к изменению нейрофиламентов – набуханию и утолщению их, порозности.

На фактор, который попадает в кровь, становясь иммуногенным, вырабатываются антитела, являющиеся маркером аутоиммунного аксонального поражения [7]. Причем за счет большего проксимально-дистального аксоплазменного градиента скорости продукты распада и токсины быстро и стремительно переносятся в нижние отделы сплетения, периферические нервы, вызывая процессы дегенерации. Поэтому основные клинические синдромы возникают в дистальных отделах нижних конечностей (парезы, невротический тип расстройств). Продукты распада и токсины с более медленным градиентом скорости устремляются проксимально, нарушая работу цитоплазматических структур нейрона и изменяя защитную функцию всего неврального аппарата. Таким образом уменьшается выработка миелина и усиливается дальнейшее повреждение гематоневрального барьера (вторичная

демиелинизация). В связи с возникающим «порочным кругом» процесс имеет хроническое течение.

По данным ЭНМГ было выявлено положительное влияние кортексина на процессы ремиелинизации и аксонального роста при применении препарата путем сочетания блокад и внутримышечного введения. Иммунологические показатели также указывали на процессы ремиелинизации и аксонального восстановления. Выявление изменения изучаемых показателей в остром периоде ПКР предполагает новые подходы к лечению заболевания.

Использование кортексина в комплексной терапии позволяет эффективно воздействовать на нейроиммунологические процессы, в частности, связанные с нейроиммунологической защитой и сохранением морфологической целостности аксонов.

Выводы

1. Кортексин является эффективным средством в комплексной терапии больных с ПКР в стадии обострения.

2. Наиболее эффективный способ введения кортексина при ПКР – чередование блокад в биологические точки и внутримышечных инъекций, курс лечения – 10 дней.

3. Под влиянием кортексина при ПКР улучшаются процессы ремиелинизации и аксонального роста, особенно чувствительных волокон.

Список литературы

1. Герасимова М.М., Базанов Г.А. Пояснично-крестцовые радикулопатии (этиология, патогенез, клиника, профилактика и лечение). М.; Тверь, 2003. 151 с.
2. Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы: Руководство для врачей. Изд. 5-е. СПб.: Политехника, 2004. 399 с.
3. Антонов И.П., Недведзь Г.К. Вопросы патогенеза поясничного остеохондроза и его неврологических проявлений // Материалы 7-го Всесоюзного съезда неврологов и психиатров. 1981. С. 360–363.
4. Команденко Н.И., Алифирова В.М. Иммунологические взаимоотношения при экспериментальном аллергическом полирадикулоневрите // Современные проблемы клинической и экспериментальной психонейроиммунологии. Томск, 1992. Т. 1. С. 62–64.
5. Попелянский Я.Ю. Заболевания периферической нервной системы: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1989. 464 с.
6. Gerasimova M., Petushkov A. Electromyography characteristics of lumbosacralradiculopathy // *European Journal of Neurology*. 2003. Vol.10. Supl.1. P. 114.
7. Gerasimova M., Petushkov A., Vasilyeva O. Electromyography and immune characteristics of lumbosacralradiculopathy // 8th congress of the European Federation of Neurological Societies EFNS. Paris France September 5 Peripheral nerve disorders. 2004. P. 1421.
8. Команденко Н.И., Гаремин Е.М. Инфекционно-аллергические полирадикулоневриты Гийена-Барре у лиц молодого возраста // *Воен.-мед. журнал*. 1986. № 10. С. 30–32.
9. Команденко Н.И., Коновалов Г.В. Полирадикулоневриты. Томск, 1994. 243 с.
10. Brunner C., Lassmann H., Waehneltd T.V. et al. Differential ultrastructural localization of myelin basic protein, myelin – oligodendroglial glycoprotein and 2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase in the CNS of adult rats // *Neurochem*. 1989. Vol. 52. P. 296–304.