

Использование нейропротективных препаратов в лечении компрессионно-ишемического поражения периферических нервов.

Широкая распространенность, частая инвалидизация больных с весьма ограниченными возможностями восстановления нарушенных функций и трудо- /или боеспособности при травмах периферической нервной системы определяют медико-социальную значимость проблемы травматических невропатий.

Повышение эффективного и качественного лечения раненых и больных с травмами ПНС возможно только на основе экспериментального и научного обоснования, определения механизма действия и места приложения лекарственных средств.

В настоящее время в неврологической практике стали широко использоваться такие препараты, как глиатилин и эспа-липон. Однако глиатилин применяется обычно при патологии центральной нервной системы. Экспериментально показано, что он улучшает состояние цитоскелета нейронов, сохранность мембран и увеличивает количество белоксинтезирующих органелл цитоплазмы (рибосом, митохондрий). Все это позволяет рассчитывать на высокую клиническую эффективность глиатилина при травматических невропатиях. Оказалось, что исследования по влиянию глиатилина на периферическую нервную систему практически не проводились. Эспа-липон, напротив, широко известен как препарат выбора при диабетической полиневропатии. Данный препарат оказывает нейропротективное действие, уменьшает окислительный стресс (как антиоксидант), нормализует липидный обмен, улучшает энергетический баланс, способствуя синтезу АТФ. В доступной нам литературе мы не нашли сведений об использовании обоих препаратов при травмах нервов и сплетений.

С целью изучения терапевтического действия глиатилина и эспа-липона на периферическую нервную систему нами моделировалась компрессионно-ишемическая невропатия. Для этого после предварительной анестезии у крыс осуществлялась препаровка задних лап, в процессе которой выделялись седалищные нервы на уровне средней трети бедра и наносилось кратковременное компрессионное воздействие браншами анатомического пинцета (седалищный нерв передавливался). Рана послойно ушивалась, после чего животные помещались в клетки для последующих исследований через одни, семь, четырнадцать, двадцать одни и тридцать суток. Всего было проведено 3 серии опытов на 30 половозрелых крысах мужского пола, массой 200 – 300 граммов, содержащихся в стационарных клетках в виварии на обычном пищевом рационе при смешанном типе кормления. В течение всего эксперимента проводились клинические наблюдения, а в

указанные сроки половина животных была взята для нейрогистологического исследования методами световой и электронной микроскопии, выполненных по стандартным методикам.

В первой серии опытов - контрольная группа, изучалось течение дегенеративно-регенераторных процессов без фармакологического вмешательства. Во второй серии исследовались особенности регенеративных процессов с использованием глиатилина, который вводился внутримышечно из расчета 45 мг/кг массы тела с первых суток ежедневно в течение одного месяца. В третьей серии опытов экспериментальным животным внутримышечно вводился эспа-липон в расчете 50 мг на кг массы тела также с первых суток и ежедневно в течение одного месяца.

Представляемый вашему вниманию доклад является фрагментом выполняемого исследования, и включает в себя материал трех серий опытов, взятый на 30-е сутки, то есть на заключительном этапе эксперимента.

Клинические наблюдения за животными обнаружили различия в их состоянии во всех трех исследованных группах. В контрольной группе даже через месяц сохранялся парез оперированной лапы и отмечался общий астенический синдром. Процесс заживления оперированного участка протекал медленнее, сохранялись явления воспаления и чаще встречались трофические нарушения. У животных, получавших глиатилин, отмечалось общее возбуждение, признаки агрессивности. Парезы были менее выражены, чем в первой группе, реже встречались трофические нарушения. У крыс, леченных эспа-липоном, поведение не отличалось от интактных, парезы были наименее выраженные, трофических нарушений не отмечалось.

В первой группе животных в седалищном нерве выше сдавления при световой микроскопии (слайд) обращала на себя внимание выраженная периваскулярная воспалительная инфильтрация, состоявшая преимущественно из лейкоцитов, лимфоцитов и макрофагов. (слайд 2). Между миелиновыми и безмякотными волокнами располагались крупные включения округлой формы с неровными контурами и неравномерно выраженной аргентофилией. (Слайд 3) осевые цилиндры имели множественные четкообразные утолщения и участки неравномерной импрегнации. Коллагеновые волокна эндоневрия несколько утолщены. В периневрии наблюдалась очаговая и диффузная лейколимфоцитарная инфильтрация.

В месте сдавления нерва светооптически отмечается разрыхление всех слоев оболочки нерва с участками ее разрыва, отчетливый отек периневрия и вблизи него. Определялось некоторое уплотнение осевых цилиндров мякотных и безмякотных волокон.

Электронно-микроскопически вблизи оболочки внутри нерва обнаруживаются гиперхромные гистиоциты и фибробласты с цитоплазмой, заполненной большим количеством лизосом и крупных включений гетерогенной структуры.

(слайд 4). Миелиновые оболочки волокон имеют выраженные признаки набухания с неравномерной осмиофилией. Осевые цилиндры резко дистрофичны вплоть до значительной аксонопатии с потерей целостности внутренних структур по типу аутолиза. В гистиоцитах, а также в шванновских клетках обнаруживаются мелкие и крупные фрагменты миелиновых волокон, что позволяет говорить о фагоцитирующей функции этих клеток.

Во второй группе животных, леченных глиатилином, в седалищном нерве выше места сдавления при световой микроскопии при окраске по Ван-Гизону (слайд 5) наблюдалась более выраженная, чем в контроле периваскулярная воспалительная инфильтрация. Стенки сосудов утолщены, склерозированы. Коллагеновые волокна эндоневрия утолщены в большей степени, чем в контроле. Среди нервных волокон встречаются небольшие включения округлой формы, значительно меньше накапливающие серебро (слайд 6). Осевые цилиндры неравномерны по толщине и степени импрегнации. Периневрий склерозирован с очаговой воспалительной инфильтрацией.

В участке сдавления оболочка нерва несколько отечна. Периневрий рыхлый, обеднен коллагеновыми волокнами, эндоневрий в большинстве случаев хорошо выражен.

Электронно-микроскопически (слайд 7) определяются многочисленные профили в целом сохранных миелиновых волокон, окруженных ободком цитоплазмы шванновских клеток с признаками реактивных изменений. В частности в цитоплазме отмечается резкое расширение канальцев гранулярной эндоплазматической сети и наличие лизосом. Безмякотные волокна имеют умеренно просветленные осевые цилиндры.

Кроме этого встречаются очень активные крупные макрофаги, (слайд 8), в цитоплазме которых видны разнообразные включения. Наиболее осмиофильные включения представляют собой фрагменты миелина.

Фибробласты обнаруживают признаки как активации так и дистрофии. (Слайд 9). На слайде представлен дистрофически измененный фибробласт с резко вакуолизированной цитоплазмой и плотным ядром. Активный макрофаг содержит разнообразные вакуоли и множество мелких лизосом. Между этими клетками находится нейролеммоцит, содержащий в своей цитоплазме нетипично истонченное для периферического нерва миелиновое волокно.

На слайде 10 представлена шванновская клетка с умеренно вакуолизированной цитоплазмой и ядром типичной структуры. В ее цитоплазме находится безмякотное волокно с обычной структурой осевого цилиндра. В центре слайда представлено миелиновое волокно

в области перехвата Ранвье, с реактивными изменениями осевого цилиндра, содержащего большое количество вакуолей и лизосом.

В третьей группе животных, леченных эспа-липоном, в седалищном нерве выше места сдавления при световой микроскопии (слайд 11) обращает на себя внимание значительно менее выраженная, чем в контроле периваскулярная воспалительная инфильтрация. Склероз стенок сосудов и эндоневрия отсутствует. Среди нервных волокон встречается большое количество мелких светлых включений округлой формы. Четкообразные расширения осевых цилиндров единичны. В участке сдавления оболочка нерва не изменена.

При электронной микроскопии (слайд 12) обнаруживаются фибробласты с крупными включениями липидов, вакуолизацией цитоплазмы и умеренным количеством мелких лизосом. Фибробласт окружен узким рыхлым ободком коллагена.

На слайде 13 представлен участок нерва с тонким миелиновым волокном, возможно, находящимся в начальной стадии ремиелинизации. В центре слайда - активная функционирующая шванновская клетка с ядром, содержащим активное ядрышко. В цитоплазме имеется полный набор органоидов и миелиновое волокно типичного строения.

На слайде 14 представлен участок миелинового волокна в области перехвата Ранвье с несколько отечным миелином и умеренными изменениями насечек в виде повышения их прозрачности. В осевом цилиндре встречаются вакуоли с плотными оболочками, представляющие собой измененные митохондрии, а также включения различной электронной плотности среди обычно упакованных нейрофиламентов. Подобная картина указывает на реактивные изменения миелиновых волокон.

Анализ полученных результатов позволяет говорить о наличии и сохранении стойких воспалительных явлений в нерве через месяц после компрессионно-ишемического воздействия у животных, не подвергавшихся лечению. Электронно-микроскопические исследования обнаружили явные картины аксонопатии и изменения миелиновой оболочки, а также полное отсутствие ремиелинизации.

При лечении глиатилином через месяц как светооптически, так и электронно-микроскопически установлена тенденция к снижению воспалительных изменений. Можно говорить о сохранении отчетливых реактивных изменений всех клеточных элементов нерва, особенно характерным признаком является наличие макрофагов, проявляющих высокую активность в отношении фагоцитоза миелина. По сравнению с нелечеными животными восстанавливается структура нерва в целом, однако, светооптически отмечается склерозирование эндоневрия, электронно-микроскопически обнаруживаются миелиновые волокна с почти нормальным строением перехватов Ранвье и картинами ремиелинизации.

У крыс, получавших эспа-липон, ультраструктура нерва ближе всего к таковой у интактных животных. Обращает на себя внимание значительное улучшение структуры миелиновых волокон, захватывающее осевые цилиндры, перехваты Ранвье и саму миелиновую оболочку. Особенно отчетливой при этом воздействии оказалась структурно-метаболическая перестройка фибробластов, часто содержащих значительное количество липидных капель разнообразных размеров и плотности. Эти наблюдения подтверждают участие препарата в восстановлении нервного волокна путем ускорения утилизации продуктов распада миелина, вызванного компрессией нерва, активизацией миелинообразования и повышения морфофункциональной активности шванновских клеток. Все это обеспечивает наиболее полное восстановления нерва в целом.

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!