

ДИАГНОСТИКА И ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С НЕВРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ

В статье представлены общие вопросы эпидемиологии, диагностики, клинической характеристики невропатической боли. Обсуждается возможность применения у пациентов с болевыми формами невропатий биологически активной добавки Келтикан комплекс, содержащей нуклеотид уридинмонофосфат, витамин В12 и фолиевую кислоту.

Ключевые слова: невропатическая боль, болевые невропатии, Келтикан комплекс, мононуклеотиды, уридинмонофосфат, витамин В12, фолиевая кислота.

Y.A. STARCHINA, PhD in medicine, Sechenov First Moscow State University of the Ministry of Health of Russia
DIAGNOSES AND APPROACHES TO PATIENTS WITH NEUROTIC PAIN

The article presents general issues of epidemiology, diagnosis, clinical performance of neurotic pain. The possibility of use in patient with painful forms of neuropathies of biologically active additive - Keltikan Complex containing nucleotide uridine monophosphate, vitamin B12 and folic acid to patients with is discussed.

Keywords: neuropathic pain, pain neuropathies, Keltikan Complex, mononucleotides, uridine monophosphate, vitamin B12, folic acid.

Хронические болевые синдромы – чрезвычайно распространенное в популяции состояние, которое снижает качество жизни пациентов, ограничивает трудоспособность и связано со значительными прямыми и косвенными экономическими затратами. Частота развития хронических болевых синдромов в Европе достигает 20% [1]. Приблизительно 35% американцев страдают хронической болью, и около 50 млн пациентов в США частично или полностью утратили работоспособность из-за хронической боли. Она чаще встречается у женщин и оказывает воздействие на пациентов различными путями. Основными последствиями для жизни пациента являются подавленное настроение, плохое качество сна или невозможность заснуть, повышенная утомляемость, снижение повседневной активности и либидо, злоупотребление обезболивающими препаратами, психоактивными препаратами и алкоголем, развитие инвалидности вне зависимости от тяжести болевого синдрома [2, 3]. Хроническая боль приводит к длительным физическим страданиям, семейным проблемам, потере работы и различным неблагоприятным медицинским последствиям длительной терапии. Хроническая боль у родителей увеличивает риск интернализации симптомов, включая тревожность и депрессию, у подростков [4]. Самыми частыми причинами хронических болевых синдромов в популяции являются боли в спине, головные боли, боли при заболеваниях суставов, невропатические боли.

НЕВРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ

Невропатическая боль (НБ), вызванная повреждением или дисфункцией соматосенсорного отдела центральной или периферической нервной системы вследствие различных заболеваний, включает широкий спектр гетерогенных состояний [5]. Она затрагивает миллионы людей во всем мире, и примерная ее распространенность среди

населения в целом достигает 7–8% [6, 7]. Исследование, проведенное в США в 2015 г. с использованием опросника Pain Detect среди 25000 взрослых американцев, показало, что примерно 64% респондентов испытывали болевой синдром, и у 10% обследованных он соответствовал критериям НБ [8]. Обычно НБ является хроническим, тяжелым состоянием, и резистентна к анальгетикам и нестероидным противовоспалительным препаратам.

На сегодняшний день в диагностике НБ используются международные критерии [9]:

1. Локализация боли в нейроанатомической зоне.
2. Анамнез поражения или заболевания периферической или центральной соматосенсорной нервной системы.
3. Выявление в нейроанатомической зоне позитивных или негативных сенсорных симптомов.
4. Объективное подтверждение поражения соматосенсорной нервной системы.

Диагноз невропатической боли имеет высокую вероятность при наличии первого и второго критериев в сочетании с третьим или четвертым и умеренную вероятность – при наличии только критериев 1 и 2.

В диагностике невропатического болевого синдрома большое значение имеет не только сбор анамнеза и обследование, но и тщательная оценка описания пациентом самого болевого синдрома, следует обращать внимание на термины «жжение», «покалывание», «онемение», «прохождение тока», «стягивание», «выкручивание». Могут быть использованы общепринятые шкалы и опросники для выявления невропатической боли: Pain Detect (85% – чувствительность, 80% – специфичность), DN4 (Douleur Neuropathique, 4–83% – чувствительность, 90% – специфичность), LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs, около 85% – чувствительность, около 90% – специфичность) [10]. Высокая чувствительность этих опросников позволяет использовать их в качестве скрининговой методики для выявления невропатических болевых синдромов.

Проведение дополнительных методов исследования направлено на подтверждение неврологического заболевания, ставшего причиной развития НБ (нейровизуализация для подтверждения инсульта или рассеянного склероза), или для подтверждения поражения чувствительных волокон в зоне распространения болевого синдрома (биопсия кожи для подтверждения снижения плотности тонких нервных волокон в коже или роговичная конфокальная микроскопия для подтверждения поражения С-волокон).

Причиной развития НБ может быть повреждение нервной системы на любом уровне, поэтому выделяют центральные болевые синдромы (центральная постинсультная боль, боль при рассеянном склерозе, миелопатии, травме спинного мозга, сирингомиелия) и периферические болевые синдромы (диабетическая полиневропатия, радикулопатии, тригеминальная невралгия, постгерпетическая невралгия, туннельные мононевропатии, фантомные боли). К формированию невропатических болевых синдромов приводят только виды поражения, которые сопровождаются аномальной нейрональной пластичностью, приводящей к повышенной возбудимости ноцицептивных структур и подавлению антиноцицептивных систем. В основе этих процессов может лежать индивидуальная, генетически обусловленная предрасположенность [11–14]. Формирование периферической НБ происходит при повреждении структур периферической нервной системы и развитии периферической, а затем и центральной сенситизации. Центральная НБ формируется без участия периферического чувствительного нейрона, при вовлечении структур спинного мозга, ствола, таламуса, заднего бедра внутренней капсулы, лучистого венца и коры теменной и лобной долей головного мозга.

К формированию невропатических болевых синдромов приводят только виды поражения, которые сопровождаются аномальной нейрональной пластичностью, приводящей к повышенной возбудимости ноцицептивных структур и подавлению антиноцицептивных систем. В основе этих процессов может лежать индивидуальная, генетически обусловленная предрасположенность

Периферические невропатии – одна из самых частых причин развития НБ. Они поражают примерно 8% пожилых людей и 50–70% пациентов с сахарным диабетом [15, 16]. По причине развития невропатии делятся на идиопатические (до 50% случаев всех невропатий этиология остается неясной), вследствие наследственных факторов (мутации генов натриевых каналов, болезнь Танжера, болезнь Фабри), и вторичные, среди которых выделяют дисметаболические (сахарный диабет, дефицит витамина В12, дислипидемия), эндокринные (дефицит гормонов щитовидной железы), компрессионные (туннельные синдромы), токсические (длительное воздей-

ствии алкоголя, последствия химиотерапии, антибиотикотерапии), дизиммунные (ревматоидный артрит, паранеопластические, саркоидоз), инфекционные (вирус иммунодефицита человека, гепатит С, грипп). В клинической практике чаще всего встречается генерализованная дистальная симметричная сенсомоторная полиневропатия, называемая диабетической полиневропатией. До 40% пациентов с диабетической полиневропатией испытывают НБ. Чувствительные нарушения при диабетической полиневропатии характеризуются жжением, покалыванием, онемением, парестезиями, аллодинией, гиперестезией, дизестезией, изменениями температурной чувствительности. Боли часто беспокоят пациентов в ночное время и мешают полноценному сну.

ЛЕЧЕНИЕ НЕВРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

Лечение НБ у пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями – сложный мультидисциплинарный процесс, требующий медикаментозной терапии, психологической реабилитации и физиотерапевтического воздействия [17]. Особое внимание должно уделяться созданию доверительных отношений между врачом и пациентом, индивидуальному подбору терапии. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что пациенты с НБ часто не получают адекватного лечения [18, 19] вследствие недостаточного уровня диагностики НБ и плохой информированности врачей об эффективных методах лечения [20].

Периферическая нервная система в силу анатомических особенностей больше подвержена патологии при различных заболеваниях и состояниях. Реакция периферического нерва на повреждение включают в себя валлеровское перерождение, атрофию и дегенерацию аксона, демиелинизацию, первичное повреждение тела нейрона.

В любом случае патогенез болевых невропатий включает первичное или вторичное поражение миелообразующих шванновских клеток в периферическом нерве, т.е. миелопатию. Регенерация и восстановление миелиновой оболочки поврежденного нерва, сопровождающиеся восстановлением скорости проведения возбуждения по нерву, – важный процесс в лечении болевой сенсорной и моторной невропатии. Лечение должно быть направлено на прерывание болевой импульсации и модуляцию болевой реакции. Цели лечения должны быть реалистичными и направлены на восстановление нормальной функции (минимальную степень инвалидности), улучшение качества жизни, уменьшение использования лекарственных препаратов и предотвращение рецидивов хронических болевых симптомов.

Для лечения НБ препаратами выбора являются трициклические антидепрессанты (амитриптилин), антиконвульсанты (прегабалин и габапентин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин, дулоксетин). Патогенетическая терапия включает в себя также большие дозы витаминов группы В, тиоктовую кислоту.

Нуклеотиды – это низкомолекулярные структурные элементы, входящие в структуру нуклеиновых кислот-ДНК и РНК. Мононуклеотиды играют фундаментальную роль в процессах метаболизма, участвуют в процессе сохранения энергии, выступают в качестве внутриклеточных сигнальных молекул. Биохимические процессы, происходящие при регенерации нервного волокна, в которых активно участвуют нуклеотиды, включают в себя:

- синтез или утилизацию липидов и протеинов (возрастающая потребность в регенерации элементов мембран и аксона);
- активацию транскрипции и трансляции (синтез ДНК/РНК) для стимуляции деления клеток метаболизма и регенерации периферических нервов;
- активацию внутри- и внеклеточных сигналов, которые руководят комплексным процессом миграции/адгезии шванновских клеток к аксонам [21].

Нуклеотиды играют фундаментальную роль в процессах метаболизма. Доказано, что уридин и цитидин значительно ускоряют регенерацию нервных путей после повреждений, стимулируют синтез липидов и белков мембран нейронов, обеспечивают клеточное деление и метаболизм

Мононуклеотиды цитидин и уридин способствуют восстановлению поврежденных миелиновых оболочек нервов, вовлекаются в процесс организации структуры нерва и участвуют в транспорте белка. В исследованиях было показано, что эти компоненты ускоряют восстановление нервно-мышечной передачи при экспериментальном повреждении седалищного нерва у животных, а также обладают антиноцицептивным эффектом в экспериментальных моделях невропатической боли [22-24]. Наличие нейротропных витаминов – фолиевой кислоты и витамина В12 играет ключевую роль в ускорении процессов восстановления нервов in vivo.

ПРИМЕНЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ КЕЛТИКАН КОМПЛЕКС

На российском фармацевтическом рынке в 2016 г. появилась БАД Келтикан комплекс, которая содержит 50 мг уридинмонофосфата (нуклеотид), 3 мкг витамина В12 и 400 мкг фолиевой кислоты. Нуклеотиды – соединения, входящие в состав нуклеиновых кислот, многих коферментов и прочих биологических соединений, находящихся во всех клетках живых организмов. Это низкомолекулярные структурные элементы. Они играют фундаментальную роль в процессах метаболизма. Доказано, что нуклеотиды уридин и цитидин значительно ускоряют регенерацию нервных путей после повреждений. Они стимулируют синтез липидов и белков мембран нейронов, обеспечивают клеточное деление и метаболизм. Нуклеотиды, в особенности уридин, участвуют в активации внутри- и внеклеточных сигналов, которые управляют процессом миграции/прикрепления шванновских клеток

Келтикан® КОМПЛЕКС

НЕРВНЫЕ КЛЕТКИ ВОССТАНАВЛИВАЮТСЯ

Способствует нервных регенерации волокон

Удобный режим дозирования:
1 капсула в день!

Необходим курсовой прием*

* Курс приема – 20 дней, при необходимости повторить.
СГР № RU.77.99.11.003.E.005541.04.15 от 10.04.2015 г.
Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов, беременность, кормление грудью.
Gallai V et al. Acta Neurol Scand 1992; 86:3-7; Muller D. Fortschr Med Orig. 2002; 120:131-3; Martinez T. et al. Proteomics 2012 Jan; 12(1): 145-56
ООО «Такеда Фармасьютикалс»: ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия
Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625; www.takeda.com.ru
Дата выпуска рекламы: март 2017.
Информация для специалистов здравоохранения.
На правах рекламы

Takeda

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

к аксону. Витамин B12 является коферментом различных метаболических реакций, участвует в синтезе пуриновых и пиримидиновых нуклеиновых оснований, нуклеиновых кислот и белков. Фолиевая кислота также является коферментом, особенно в реакциях метаболизма белка и нуклеиновых кислот, в частности, вовлечена в синтез пурина, ДНК, сборку и разборку различных аминокислот; участвует в биосинтезе нейротрансмиттеров, фосфолипидов, гемоглобина. Таким образом, Келтикан комплекс содержит необходимые для репарации миелина нервных волокон элементы.

Была изучена роль комплексного лечения с включением БАД Келтикан комплекс в схему основной терапии в открытом мультицентровом исследовании с участием 212 пациентов с болевыми невропатиями, наблюдавшихся в 76 центрах первичной медицинской помощи в Португалии и на Мадейре в течение двух месяцев [25, 26]. Болевой синдром оценивался с использованием опросника Pain Detect. Средний возраст пациентов $59,0 \pm 14,4$ (19–92) года, 62,4% составили женщины. Поясничная/пояснично-крестцовая радикулопатия (34,0%), поражение седалищного нерва (27,4%) и цервикальная радикулопатия (23,6%) были самыми частыми причинами болевой невропатии. Сахарный диабет был у 21,3% пациентов, анамнез злоупотребления алкоголем – у 3,9% пациентов. Врачи назначали пациентам обычную терапию для лечения болевого синдрома (нестероидные противовоспалительные препараты, парацетамол, метамизол, опио-

идные анальгетики, габапентин, прегабалин, антидепрессанты) и дополнительно – 1 капсулу Келтикана комплекса в сутки на протяжении 60 дней.

Выраженное или очень выраженное ощущение жгучей боли или чувство жжения отмечали 25,8% пациентов на исходном визите и 12,7% на финальном визите. Ощущение покалывания и пощипывания было расценено как сильное или очень сильное в 34,8 и 15% случаев соответственно. Внезапные приступы боли в пораженной области (ощущение удара электрическим током) имели место у 38,4% пациентов. По окончании лечения лишь 3% больных расценивали эти приступы как сильные или очень сильные. Онемение пораженной области отмечали 38,9% пациентов на исходном визите и 4% больных после 60-дневного приема Келтикана комплекса. Одинаковое уменьшение выраженности ощущений после курса приема Келтикана комплекса было достигнуто у пациентов с болью при легком прикосновении (одежда, одеяло), болью от воздействия холода и тепла, а также болью от давления. Сократилось также число пациентов с иррадирующей болью с исходных 59% до 36,6% после 60 дней лечения.

Общее среднее значение выраженности боли на исходном визите составило $17,5 \pm 5,7$ балла по опроснику PDQ. При оценке через 60 дней общее среднее значение снизилось до $8,8 \pm 5,2$ балла. На фоне приема Келтикана удалось также снизить дозировку ежедневно принимаемых пациентами препаратов с анальгетическим действием и улучшить их переносимость.



ЛИТЕРАТУРА

- Breivik H, Collett B, Ventafridda V et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*, 2006, 10: 287-333.
- Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу. *Боль*, 2008, 3: 24-32.
- Kashikar-Zuck S, Cunningham N, Sil S, et al. Long-term outcomes of adolescents with juvenile-onset fibromyalgia in early adulthood. *Pediatrics*, 2014 Mar, 133(3): e592-600.
- Kroenke K, Bair MJ, Damush TM, et al. Optimized antidepressant therapy and pain self-management in primary care patients with depression and musculoskeletal pain: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2009 May 27, 301(20): 2099-110.
- Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice AS, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain*, 2011, 152: 2204-5.
- Bouhassira D, Lantieri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*, 2008, 136: 380-7.
- Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*, 2015, 90(4): 532-45.
- Di Bonaventura M, Sadosky A, Concialdi K, Hopps M et al. The prevalence of broad neuropathic pain in the United States: results from a multi-channel general population health survey. *J Pain*, 2016 Apr, 17(4S): S11.
- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 2008 Apr 29, 70(18): 1630-5. Epub 2007 Nov 14.
- Cruccia G, Sommer C, Anand P, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol*, 2010.
- Анисимова Е.И., Данилов А.Б. Невропатический болевой синдром: клинико-нейрофизиологический анализ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2003, 10: 19-20.
- Баринев А.Н. Современные достижения в понимании механизмов формирования и лечения хронической боли. *Неврологический журнал*, 2003, 56: 57-61.
- Строков И.А., Баринев А.Н. Клиника, патогенез и лечение болевого синдрома при диабетической полиневропатии. *Неврологический журнал*, 2001, 6: 47-55.
- Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004, 144 с.
- Martyn CN, Hughes RA. Epidemiology of peripheral neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 1997, 62(4): 310-318.
- Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and neuropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*, 1993, 43(4): 817-824.
- Attala N, Cruccia G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*, 2010, 17(9): 1113-e88.
- Bouhassira D, Lantieri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*, 2008, 136(3): 380-387.
- Torrance N, Ferguson JA, Afolabi E, Bennett MI et al. Neuropathic pain in the community: more under-treated than refractory? *Pain*, 2013, 154(5): 690-698.
- Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*, 2010, 9(8): 807-819.
- Корешкина М.И. Невропатическая боль. Проблемы и решения. *Нервные болезни*, 2016, 4: 34-37.
- Wattig B, Schalow G, Heydenreich F, Warzok R, Cervós-Navarro J. Enhancement of nerve fibre regeneration by nucleotides after peripheral nerve crush damage. Electrophysiologic and morphometric investigations. *Arzneimittelforschung*, 1992, 42: 1075-1078.
- Wattig B, Schalow G, Madauss M, Heydenreich F, Warzok R, Cervós-Navarro J. Acceleration of nerve and muscle regeneration by administration of nucleotides – electroneurophysiological and morphometrical investigations. *Acta Histochem*, 1992, Suppl. 42: 333-339.
- Okada M, Nakagawa T, Minami M, Satoh M. Analgesic effects of intrathecal administration of P2Y nucleotide receptor agonists UTP and UDP in normal and neuropathic pain model in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2002, 303(1): 66-73.
- Negrão L, Almeida P, Alcino S, Duro H. et al. Effect of the combination of uridine nucleotides, folic acid and vitamin B12 on the clinical expression of peripheral neuropathies. *Pain Manag*, 2014, 4(3): 191-196.
- Negrão L, Nunes P. Uridine monophosphate, folic acid and vitamin B12 in patients with symptomatic peripheral entrapment neuropathies. *Pain Manag*, 2016, 6(1): 25-9. doi: 10.2217/pmt.15.60. Epub 2015 Dec 17.