

Эффективность витаминовых комплексов с уридинмонофосфатом в терапии наиболее распространенных типов периферических нейропатий

Данилов Ан. Б., д-р мед наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва
Шугурова И. М., канд. биол. наук, ИМГ РАН, г. Москва

«Поражения периферических нервов, возникающие на фоне сахарного диабета и хронической алкогольной интоксикации, классифицируются как метаболические полинейропатии» [1]

О. С. Шавловская, д-р мед. наук, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, лаборатория патологии вегетативной нервной системы

«Наряду с симптоматической терапией нейропатии важно находить пути восстановления поврежденных нервных структур» [2]

Daniela C Rosenberger, Department of Neurophysiology, University of Heidelberg, Germany

Нейропатии периферических нервов — актуальная проблема современной неврологии. Это клиническое состояние сопровождается дистрофическими и дегенеративными изменениями в периферических соматических и вегетативных нейронах. Наиболее распространенная форма нейропатии, при которой наблюдается клиническая картина повреждения единичного нерва — это мононейропатия или туннельный синдром. Полинейропатии, или множественные поражения периферических нервов, чаще всего встречаются у пациентов с сахарным диабетом (СД) — диабетическая полинейропатия, или на фоне хронической алкогольной интоксикации, на фоне которой развивается алкогольная полинейропатия. Распространенность нейропатий составляет около 2400

случаев на 100 000 населения (2,4 %) и увеличивается с возрастом, достигая показателей до 8 % в популяции. Высокая подверженность дистальных участков нервов воздействию различных патологических факторов объясняется особенностями строения нервных клеток. Питание и метаболизм периферических нервов осуществляется за счет аксоплазматического тока веществ по аксону из тела нейрона к периферии с помощью специальной транспортной системы. Длина аксона в тысячи раз превышает размеры нейрона, что объясняет особую уязвимость нервных окончаний под воздействием патологических факторов, что в итоге приводит к развитию аксонопатии и демиелинизации нервных волокон. Регенерация миелиновой оболочки поврежденного нерва и восстановление

скорости проведения возбуждения — основополагающий принцип лечения полинейропатий различного генеза.

МОНОНЕЙРОПАТИЯ (ТУННЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ)

Туннельный синдром (мононейропатия) — это патологический симптомокомплекс в виде чувствительных, двигательных и вегетативно-трофических нарушений, который развивается в результате сдавления нерва в естественных анатомических образованиях (туннелях). Стенки туннеля — это естественные анатомические структуры (мышцы, кости, сухожилия), через которые в норме свободно проходят периферические нервы и сосуды. В основе компрессионной нейропатии лежит нервно-канальный конфликт, который возникает вследствие сужения анатомического туннеля и очаговой демиелинизации нерва на этом участке [2]. Термин «туннельный синдром», используемый в российской клинической практике, был предложен Берзиньшем Ю.Э. в 1989 г.

Туннельные нейропатии, по данным различных авторов, составляют до 30–40 % от заболеваний периферической нервной системы и до 9,5 % от всей неврологической патологии. Несмотря на широкое распространение туннельных нейропатий, поликлиническим врачам распознать их не всегда удается. На амбулаторном приеме нередко ошибочно выставляется диагноз «остеохондроз», и пациенты длительно получают курсы неэффективного консервативного лечения и лечебных блокад в области позвоночного столба.

КЛАССИФИКАЦИЯ ТУННЕЛЬНЫХ СИНДРОМОВ

В 1988 г. Лобзин В.С. и соавт. предложили разделить туннельные синдромы по принципу топографии и локализации поражения нерва [2]:

- Нейропатии черепных нервов
- Нейропатии шеи и плечевого пояса
- Нейропатии верхних конечностей
- Нейропатии тазового пояса и нижних конечностей

Кипервас И.П. классифицировал туннельные синдромы исходя из этиологических факторов, приводящих к нейропатии, и ее форм — мышечные, связочные, фасциально-рубцовые и смешанные, а также характера нервных и сосудистых нарушений. Наиболее часто туннельные нейропатии развиваются на верхних конечностях (около 80 %). Это связано с большой профессиональной и бытовой нагрузкой на мышцы плечевого пояса и верхних конечностей [2].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ТУННЕЛЬНЫХ СИНДРОМОВ

Туннельный синдром — мультифакториальная патология, которая может развиваться при врожденной узости каналов на фоне эндокринных заболеваний, болезней суставов, объемных образований, при профессиональных или бытовых стереотипных движениях, а также при некоторых физиологических гормональных процессах. В основе патогенеза компрессионного поражения лежат три составляющие: наличие туннеля, компрессия и ишемия нерва. В пределах нерва происходит интраневральное движение, при котором отдельные пучки скользят относительно друг друга. В нормальных условиях нерв способен к продольному скольжению в пределах нескольких миллиметров. При движениях он сдавливается, растягивается и перегибается, что обычно не вызывает боли или иного дискомфорта. Незначительное повреждение нерва, к которому может привести нарушение продольного скольжения, вызывает развитие спаек, отека и полнокровия венул нерва, происходит повышение интраневрального давления и развивается ишемия нервных волокон. Нарушение крово- и лимфооттока приводит к формированию отеков соединительнотканых структур и сдавлению нервного ствола, в котором образуются веретенообразные утолщения и происходят другие патоморфологические изменения, такие как демиелинизация и фрагментация осевых цилиндров, вплоть до исчезновения аксонов. Причины развития туннельных нейропатий могут быть как общие (системные), так и местные. Среди последних следует выделить туннельные синдромы вследствие травм костей, сухожилий и мышечно-связочного аппарата в результате острой или хронической травматизации нерва при экстраневральных движениях. Например, непосредственные травмы, связанные с прямым повреждающим действием травмирующих агентов (перелом костей с повреждением сосудистого и нервного пучков), удар локтем о твердый предмет, костыльный паралич лучевого и подмышечного нервов, сонный паралич лучевого нерва. К системным факторам, приводящим к развитию туннельного синдрома, относятся ожирение, СД, гипотиреоз, суставная патология, беременность, акромегалия и др. [2].

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Полинейропатии являются одним из наиболее частых и серьезных осложнений СД. В течение жизни хроническая диабетическая полинейропатия (ДПН) развивается более чем у 30 % больных, а тяжелые

симптомы наблюдаются более чем у 10 % пациентов. ДПН условно делят на две группы — соматические и вегетативные. Наиболее частой формой ДПН является сенсомоторная дистальная полинейропатия. Клиническая картина зависит от типа периферических волокон, вовлеченных в патологический процесс. При преимущественном поражении тонких сенсорных волокон развивается нейропатическая боль (постоянные жгучие, колющие или пароксизмальные боли), дезадаптирующая больных и резко снижающая качество жизни. При поражении периферических сенсорных нейронов, отвечающих за глубокую чувствительность, боли нет, но из-за снижения или полного отсутствия проприоцепции микротравматизация и ангиопатия приводят к повреждению нижних конечностей и развитию хронических трофических язв и диабетической стопы. Язвы стоп развиваются примерно у 15 % больных диабетом и являются основной причиной госпитализации [4]. Они возникают с частотой 2–6 % в год (их распространенность — 3–8 %), а их заживление занимает длительное время (в среднем 11–14 недель). В течение года 15 % случаев диабетической стопы приводит к проведению ее ампутации [5]. Вегетативная нейропатия может поражать любую функциональную систему организма, при этом повышается смертность, особенно в случае нарушения иннервации сердца. Ввиду этого ранняя диагностика и надлежащее лечение ДПН имеют особое значение [6].

Дистальная симметричная полинейропатия является диагнозом исключения — это состояние можно диагностировать только после тщательного клинического обследования и исключения других причин, например, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, дефицита витамина B₁₂, моноклональной гаммапатии, гипотиреоза, уремии [5]. К клиническим методам исследования относятся: определение болевой, температурной и вибрационной чувствительности, восприятия давления на дистальные части больших пальцев стоп, а также оценка пульса на стопе [4]. Несмотря на то, что полинейропатия встречается часто и имеет характерные клинические проявления, она обычно плохо диагностируется, особенно на ранних стадиях заболевания, когда правильный диагноз особенно важен. В крупных исследованиях показано, что правильный диагноз легких или умеренных форм полинейропатии был поставлен лишь одной трети пациентов [7].

Проблема диагностики ДПН включает два аспекта: 1) раннее выявление признаков поражения периферической нервной системы у пациентов с уже установленным диагнозом СД; 2) диагностика СД и установление его этиологической роли у пациента с клинически явной полинейропатией.

Раннее выявление и адекватная терапия ДПН может уменьшать риск тяжелых осложнений и повышать качество жизни больных [8–10]. У всех больных СД, независимо от наличия характерных жалоб, необходим ежегодный скрининг на полинейропатию, который должен включать исследования болевой чувствительности, чувствительности с помощью монофиламента и вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона. Снижение чувствительности при исследовании монофиламентом и камертоном не только помогает в ранней диагностике нейропатии, но и позволяет выявить пациентов, которым угрожает развитие диабетической стопы [11].

ПАТОГЕНЕЗ ДПН

Согласно современным представлениям, в формировании патологического процесса в нервных волокнах, эндотелии и сосудистой стенке при ДПН ведущую роль играет блокада гексозаминового пути утилизации глюкозы с накоплением промежуточных продуктов обмена, в частности глюкозо-6-фосфата и глицеральдегид-3-фосфата. Повышение концентрации промежуточных продуктов обмена запускает активацию протеинкиназы С и образование большого количества AGEs (Advanced Glycation end products), что приводит к нарушению эндотелий-зависимых реакций и функций структур нервных клеток. Причиной блокады обмена глюкозы является активация специальных полимераз, возникающая в ответ на разрушение митохондриальной ДНК супероксидом. Оксидативный стресс, причиной развития которого при СД является образование большого числа свободных радикалов на фоне слабости собственной антиоксидантной системы (снижение содержания антиоксидантных ферментов), ответственен за нарушение обмена глюкозы в цитоплазме клеток [12]. Токсическое воздействие, обусловленное расстройством метаболизма, оказывает непосредственное влияние на нервную ткань. Дополнительным усугубляющим фактором патологического изменения периферических нервов при СД является поражение мелких сосудов, обеспечивающих кровоснабжение нервных стволов.

АЛКОГОЛЬНАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Алкогольная полинейропатия — потенциально инвалидизирующее осложнение долговременного избыточного употребления алкоголя, характеризующееся болью и дизестезией, преимущественно в нижних частях конечностей, плохо поддающееся лечению [13, 14]. Факторы, имеющие связь с развитием алкогольной нейропатии, включают длитель-

ность и общее количество употребленного алкоголя на протяжении жизни. Полинейропатия чаще развивается у тех, кто употребляет алкоголь часто, длительно и в больших количествах, чем у употребляющих его эпизодически [15]. Обнаружено, что частота алкогольной полинейропатии у женщин выше, чем у мужчин [16]. Данные были подтверждены результатами доклинических исследований Diна и соавт. [17], которые также обнаружили, что у самок крыс алкогольная нейропатия развивается быстрее и выражена сильнее, чем у самцов.

Клинические характеристики периферической алкогольной нейропатии развиваются медленно, за несколько месяцев, и включают нарушения чувствительной, двигательной, вегетативной функции и изменение походки. Начальным и основным симптомом алкогольной нейропатии являются болезненные ощущения, с жжением или без. Иногда ощущения очень болезненны и приводят к нарушению трудоспособности. В последующем развивается слабость конечностей, главным образом, в дистальных отделах. По мере прогрессирования чувствительные и двигательные симптомы распространяются проксимальнее на предплечья и бедра, что в конечном итоге может отрицательно сказаться на способности передвигаться. Обычно симптомы прогрессируют постепенно, на протяжении месяцев или лет. Результаты электрофизиологических и патологических исследований показывают главным образом аксональную нейро-

патию с уменьшением плотности нервных волокон. Плотность мелких миелиновых и безмиелиновых волокон снижается сильнее, чем плотность крупных миелиновых волокон, за исключением пациентов с длительными симптомами нейропатии и выраженным спраунтингом аксонов. Субпериневральный отек более выражен при нейропатии, обусловленной недостаточностью тиамина, в то время как сегментарная де-/ремиелинизация в результате расширения последовательных перехватов Ранвье чаще встречается при алкогольной нейропатии [13, 14].

ПАТОГЕНЕЗ АЛКОГОЛЬНОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Патогенез алкогольной нейропатии сложен и находится в стадии изучения. Однако на сегодняшний день предложено несколько научно обоснованных патофизиологических механизмов. Это активация микроглии спинного мозга после хронического употребления алкоголя [18], активация рецепторов mGlu5 в спинном мозге [19], окислительный стресс, ведущий к повреждению нервов свободными радикалами, высвобождение воспалительных цитокинов в сочетании с активацией протеинкиназы C [20], участие киназ, регулируемых внеклеточными сигналами или классических MAP-киназ [17], участие опиоидергической [17] и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [21–23]. Некоторые исследования показали, что хроническое употребление алкоголя

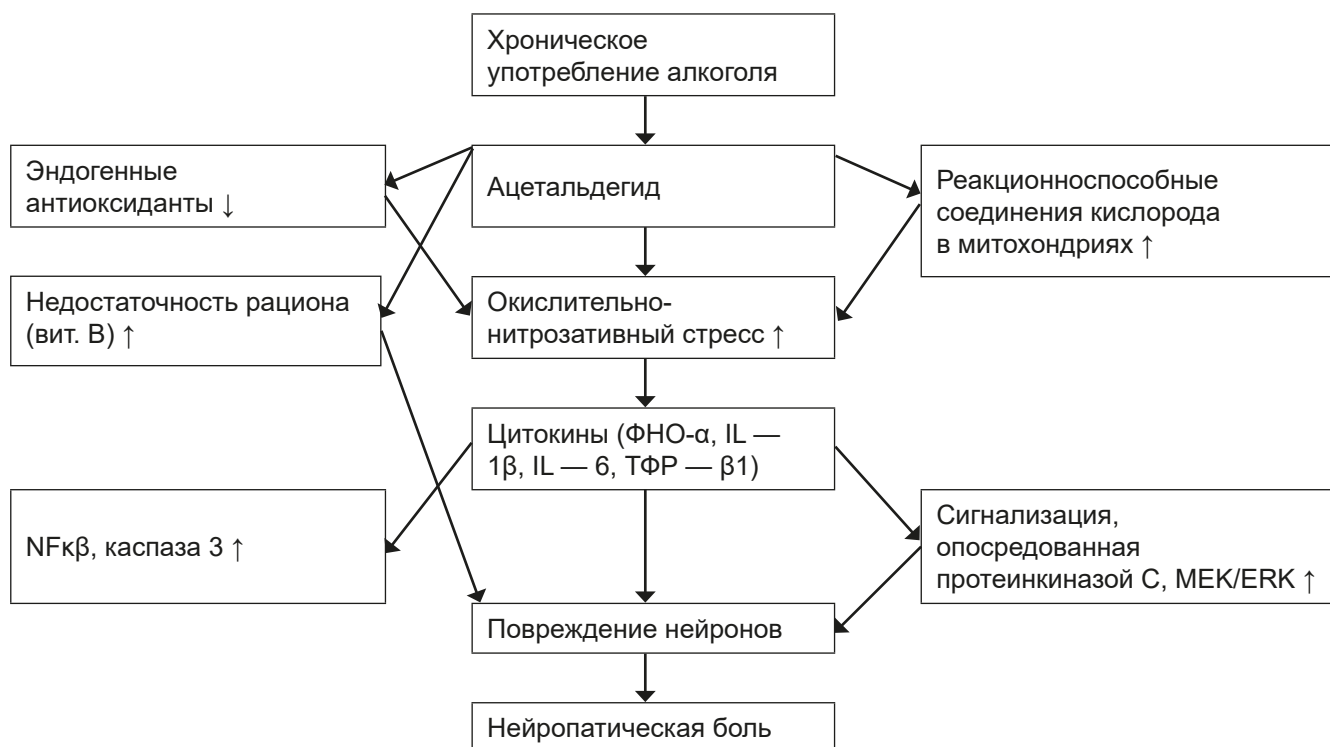


Рис. 1. Схема разных путей, играющих роль в патологической физиологии алкогольной нейропатии.

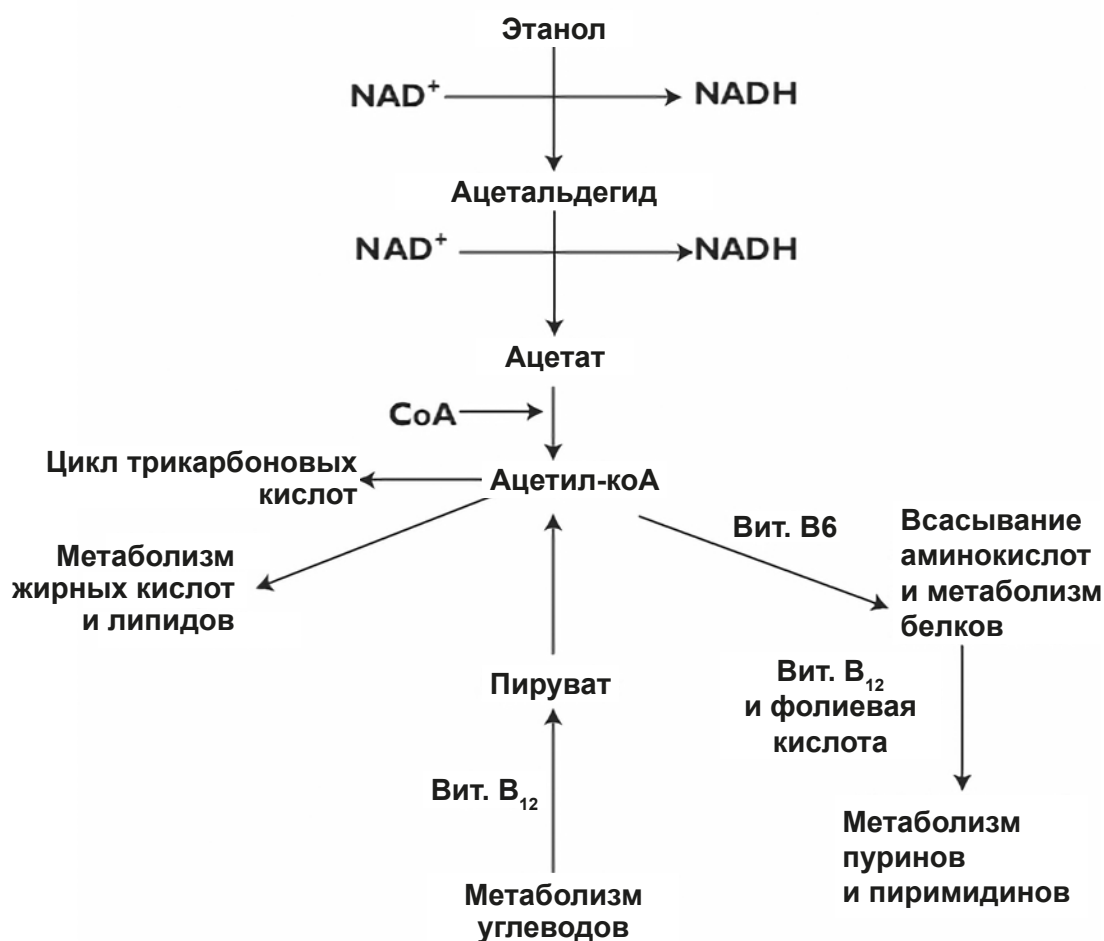


Рис. 2. Схема метаболизма этанола и его метаболита. КоА — кофермент А, Вит. В₂, В₆, В₁₂ — витамины В₂, В₆, В₁₂.

может снизить болевой порог, что сопровождается повышением окислительно-нитрозативного стресса и высвобождением воспалительных цитокинов в сочетании с активацией протеинкиназы С (рис. 1) [17, 20]. Следовательно, алкогольная нейропатия может развиваться в результате сочетания непосредственных токсических эффектов этанола или его метаболитов и недостаточности питания, включая тиаминную недостаточность. Доза этанола, вызывающая клиническую нейропатию, до сих пор неизвестна.

Первичное повреждение аксонов и вторичная демиелинизация двигательных и чувствительных волокон (особенно малого диаметра) в настоящее время считаются морфологической основой алкогольного повреждения нервной ткани [24]. Этанол и его токсичные продукты разложения влияют на метаболизм в нейронах, в том числе метаболические пути ядра, лизосом, эндоплазматической сети и цитоплазмы [25]. Алкоголь поступает в кровь уже через 5 минут после употребления, а пик всасывания наступает через 30–90 минут. Ключевую роль в расщеплении этанола играют этанолдегидрогеназа и ацетальдегиддегидрогеназа — двухступенчатая ферментная

система, превращающая этанол в ацетат, который у людей подвергается дальнейшему метаболизму. Ацетальдегиддегидрогеназа — митохондриальный фермент, ген которого примерно у 50 % азиатского населения содержит мутацию, приводящую к замене одной аминокислоты, что очень сходно с генетическими изменениями при серповидноклеточной анемии [25]. Таким образом, у алкоголиков с мутантным геном дегидрогеназы концентрации этанола могут достигать значений примерно в 20 раз больше, чем у индивидов без мутации. Определенное количество ацетальдегида не подвергается превращениям по обычным путям (рис. 2) и необратимо связывается с белками, что приводит к образованию цитотоксических белков, отрицательно влияющих на функцию клеток нервной системы. Такие аномальные белки влияют и на другие клеточные популяции, особенно гепатоциты, при этом повреждение митохондрий приводит к циррозу печени и уменьшению количества энергетических субстратов в ее ткани. Действие этих аномальных белков объясняется конкуренцией с нормальными белками, приводящей к нарушению функции и метаболизма клеток [26].

ПРИНЦИПЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НЕЙРОПАТИЙ. РОЛЬ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В И УРИДИНА В РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО НЕРВА

Многофакторный характер патогенеза нейропатий определяет различные подходы к лечению, включая медикаментозные воздействия, направленные на улучшение метаболических процессов в тканях нервной системы. Здесь необходимо отметить длительно применяемые в клинической практике витамины группы В, обладающие полимодальным нейротропным действием:

- Витамин В₁ (тиамина гидрохлорид) оказывает нейрорепаративное влияние на процессы восстановления мембран нервных клеток, регулирует проведение сигналов по нервным волокнам, а также участвует в обеспечении нейрометаболических, энергетических процессов в нервных клетках. Витамин В₁ участвует в формировании синапсов, росте аксонов (нейротрофическое действие), процессах миелинизации. Он играет роль в синтезе нейромедиаторов, в частности, ацетилхолина и ГАМК, а также является антиоксидантом и нейропротектором. По данным метаанализа, прием витамина В₁ снижает выраженность симптомов периферической нейропатии у пациентов [27]. Витамин В₁ в комбинации с витамином В₆ и В₁₂ способствует снижению выраженности боли при периферических нейропатиях различной этиологии [27, 28].

- Витамин В₆ (пиридоксина гидрохлорид) обладает антиоксидантным и нейропротективным действиями, защищая нервные волокна от повреждения, участвует в синтезе естественного антиоксиданта глутатиона, а также обладает нейрометаболическим эффектом, способствуя выработке энергии в нейронах, улучшает утилизацию глюкозы. Играет роль в процессах нейрорепарации, участвуя в синтезе сфинголипидов и фосфолипидов. Влияет на метаболизм гомоцистеина, оказывая сосудопротективное действие. Витамин В₆ способствует увеличению работоспособности, росту физической активности. Выступая в роли кофактора различных ферментов, витамин В₆ участвует в синтезе нейромедиаторов (например, ГАМК, дофамин, серотонин и норадреналин [29–34]).

- Витамин В₉ (фолиевая кислота) оказывает нейропротективный, антиоксидантный эффект и поддерживает клеточный метаболизм (нейрометаболическое действие), снижает экспрессию воспалительных белков в нервных клетках в условиях гипоксии и защищает нейроны от повреждения. Витамин В₉ способствует миелинизации перифери-

ческих нервных волокон и их восстановлению после повреждения, образованию фосфолипидов, которые являются компонентами мембран нервных клеток (нейрорепаративное действие). Фолиевая кислота также вызывает регенерацию нервных волокон за счет метилирования ДНК [35, 36].

- Витамин В₁₂ (цианкобаламин) участвует в нейрометаболических биохимических процессах, обеспечивающих образование миелиновой оболочки нервов, способствует процессам нейрорегенерации посредством активации синтеза липопротеинов, которые необходимы для построения клеточных мембран и процессов миелинизации. Участвует в метаболизме гомоцистеина, оказывая сосудопротективное действие и помогая восстанавливать кровоснабжение нервов. Имеются данные о нейропротекторном участии витамина В₁₂ в процессах, препятствующих развитию эксайтотоксичности [37, 38]. Витамин В₁₂ играет значимую роль в работе ЦНС, участвуя в обмене веществ при выработке моноаминов (дофамин, серотонин, норадреналин). Согласно исследованиям, витамин В₁₂ в сочетании с витамином В₆, фолиевой кислотой и уридин-5-монофосфатом уменьшает интенсивность и распространенность боли, парестезию (ощущение жжения, покалывания) при нейропатии [39, 40].

В настоящее время применение витаминных комплексов упоминается в клинических рекомендациях по нейропатической боли и лечению радикулопатии [41].

Также клинически доказано, что при поражениях периферических нервов повышается потребность в пиримидиновых нуклеотидах, таких как уридинмонофосфат (УМФ) [42]. Поэтому его поступление в организм извне имеет важнейшее значение в процессах регенерации нервов и является одним из новых направлений в терапии нейропатий.

Нуклеотиды и витамины стимулируют синтез фосфолипидов, гликолипидов и белков, основных компонентов мембраны нейронов. Кроме того, нуклеотиды, в частности, уридин, выступают в качестве эндогенного сигнала к индукции быстрого заживления раны в случае повреждения периферического нерва.

Механизм действия уридина носит многофакторный характер и включает регенерацию и профилактику дальнейшей дегенерации периферической нервной системы. Его влияние можно разделить на две основные категории — внутриклеточное и внеклеточное. Хорошо известно, что только нуклеозиды (цитидин, уридин), но не нуклеотиды (их фосфорилированные формы), могут проникать через биологические мембраны. После проникновения

внутри нервной клетки часть уридина подвергается аминированию с образованием цитидина [43]. Оставшийся уридин, и вновь образованный цитидин становятся основополагающими компонентами ДНК и РНК, увеличивая активность процессов транскрипции и трансляции. Им также принадлежит важная ферментная функция в биосинтезе таких мембранных компонентов, как фосфолипиды, гликолипиды и гликопротеины. Данные компоненты обнаруживаются в высоких концентрациях в периферических нервах и играют принципиальную роль в образовании и созревании аксонов и миелиновой оболочки [44]. В дополнение к их внутриклеточному действию, пиримидиновые нуклеотиды, в частности, уридинтрифосфат (УТФ) и уридиндифосфат (УДФ), оказывают влияние и на нервную систему, активируя мембранные рецепторы P2Y в мембранах нейронов. Как показали недавние фундаментальные исследования, данная активация стимулирует

пролиферацию шванновских клеток, миграцию и адгезию к аксону поврежденного нерва (рис. 3) [44, 45]. Таким образом, УМФ оказывает значимое нейротрофическое и нейрорепаративное действия.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ УРИДИНА ПРИ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯХ

В многочисленных клинических исследованиях была показана эффективность нуклеотидов при различных периферических нейропатиях.

В двойном слепом исследовании, включавшем 303 пациентов, получавших цитидина монофосфат (ЦМФ) и УМФ / УДФ / УТФ было продемонстрировано, что данная комбинация значительно облегчала сенсорные и сенсомоторные нарушения, связанные с алкогольной полинейропатией, через три недели терапии [46]. Боль и парестезия оценивались по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) с точки зрения распространения, интенсивности и продолжитель-

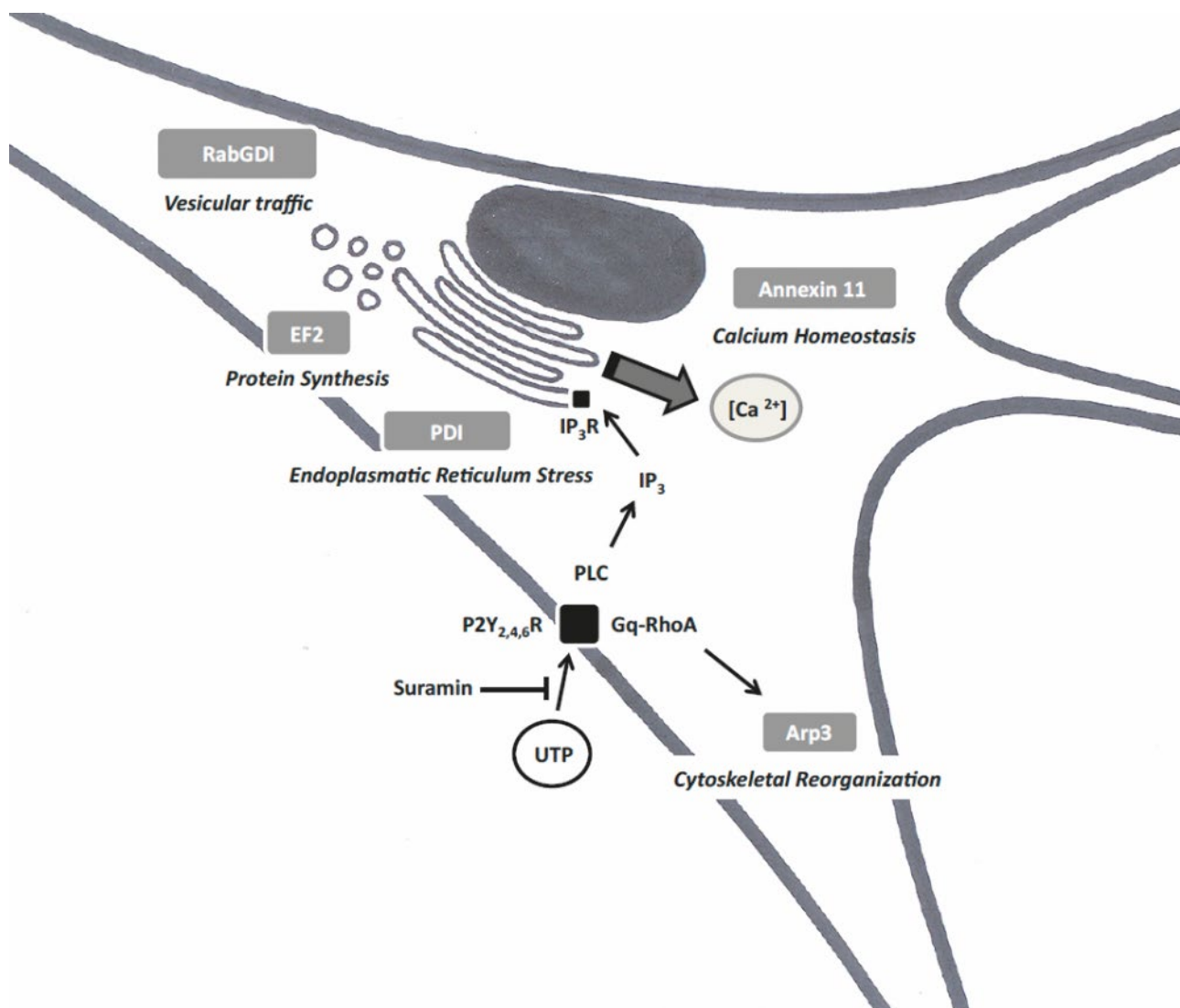


Рис. 3. Предполагаемая модель влияния УТФ на протеом шванновских клеток. Белки, содержание которых повышается (в серых рамках) [44].

ности. Полученные по ВАШ суммарные оценки были первичными критериями эффективности. Сенсорные параметры (прикосновение, холод, физиологическая боль), проприцепция большого пальца стопы, а также сила дорсифлексии и подошвенных сгибателей стопы оценивались в качестве вторичных критериев. Улучшение суммарных оценок по ВАШ более чем на 50 % было выявлено у 64 % пациентов, получавших исследуемый препарат, все вторичные параметры эффективности улучшались на фоне терапии.

Открытое сравнительное исследование применения УМФ в сочетании с витамином В₁₂ и фолиевой кислотой с участием 212 пациентов с нейропатической болью на фоне периферической нейропатии показало снижение выраженности болевого синдрома почти в два раза по шкале painDETECT через два месяца лечения ($p < 0,001$). При этом также было отмечено снижение потребности в противовоспалительных препаратах у этих пациентов на 77,4 % при приеме витаминного комплекса с уридином [40].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании с участием более 600 пациентов с болевым синдромом в результате периферической нейропатии (радикулопатия) проводилось сравнение эффективности комплекса УМФ и витамина В₁₂ с комплексом из трех витаминов группы В (В₁, В₆, В₁₂) без УМФ. Через один месяц лечения в группе, принимавшей комплекс с УМФ, были отмечены не только более выраженные улучшения в отношении снижения интенсивности боли, но и значимо меньшее количество побочных эффектов, чем в группе, принимавшей комплекс только из трех витаминов группы В, что свидетельствовало о большей терапевтической предпочтительности использования комплекса с УМФ [47].

Четкое свидетельство эффективности уридина в качестве средства лечения ДПН было получено в двойном слепом плацебо контролируемом исследовании с использованием электромиографии [48]. Двадцать пациентов с ДПН получали внутрь уридин в высокой дозировке (до 300 мг три раза в сутки) в течение 180 дней, в то время как другие 20 пациентов получали плацебо. Критериями включения были: патологическое снижение скорости проведения импульсов не менее чем в двух периферических двигательных и чувствительных нервах с доминирующей стороны, хроническая боль в нижних конечностях и снижение вибрационной чувствительности. В группе плацебо не было обнаружено статистически значимого улучшения. В группе уридина пациенты показали значительное повышение скорости проведения нервных импульсов через 120 и 180 дней по сравнению с исходными показате-

лями. Через 90 дней после окончания лечения было проведено контрольное обследование, которое показало, что в течение периода наблюдения улучшения сохранялись (табл. 1).

Таблица 1. Средняя амплитуда \pm СО (микроВ) антидромной скорости проведения импульса икроножного нерва у пациентов с диабетом, получавших уридин (А) и плацебо (В) [48].

	А	В	С
Исходно	4,4 \pm 1,8	4,8 \pm 2,4	P = N. S.
На 60-й день	4,9 \pm 2,0	4,6 \pm 2,1	P = N. S.
На 120-й день	*5,9 \pm 2,0	4,7 \pm 1,9	P < 0,05
На 180-й день	*7,0 \pm 2,4	4,7 \pm 2,2	P < 0,001
Последующее наблюдение (через 90 дней)	*6,7 \pm 1,7	4,9 \pm 2,2	P < 0,005

* P < 0,00005 при применении для сравнения двухфакторного ANOVA
С = статистически значимая разница показателей между двумя группами при применении t-критерия Стьюдента

ПОЛИНЕВРИН — УНИКАЛЬНЫЙ РОССИЙСКИЙ ВИТАМИННЫЙ КОМПЛЕКС С МАКСИМАЛЬНО ВЫСОКИМ ДОСТУПНЫМ НА РОССИЙСКОМ РЫНКЕ СОДЕРЖАНИЕМ УРИДИНА, ВИТАМИНАМИ ГРУППЫ В И ХОЛИНОМ ДЛЯ ЗАЩИТЫ И ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН

С недавнего времени в российской клинической практике лечения периферических нейропатий различного генеза широко применяется уникальный комплекс биологически-активных действующих веществ в удобной для применения таблетированной форме под торговым названием Полиневрин, в состав которого входят поддерживающие дозы витаминов В₁, В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты, 60 мг холина и 150 мг УМФ.

Особое внимание необходимо обратить на высокое содержание УМФ, что является залогом терапевтической эффективности Полиневрина, которая реализуется оптимальным повышением скорости метаболических процессов в периферических структурах нервной системы, способствует репарации нервных волокон, восстановлению проведения по нервному волокну и обладает ноцицептивным действием. Позитивный каскад молекулярно-биологических эффектов под комплексным воздействием компонентов Полиневрина обеспечивает выраженное клиническое улучшение в отношении симптомов нейропатии.

Холин, входящий в состав Полиневрина в достаточно высокой дозе 60 мг, является предшественником фосфатидилхолина и сфингомиелина, структурных компонентов клеточных мембран нейронов, благодаря чему холин принимает участие в восстановлении мембраны нервных волокон при повреждении, оказывая нейрорепаративное действие. Также холин стимулирует синтез ацетилхолина, способствует образованию синапсов (нейротрофическое действие) [49], ускоряет восстановление нервной ткани после ишемии.

Благодаря грамотному и сбалансированному сочетанию различных компонентов, играющих патогенетическую роль в комплексной терапии периферических нейропатий (УМФ в высокой дозировке усиленный витаминами группы В и холином), Полиневрин способен влиять на различные компоненты внутри патогенеза повреждения нервов: окислительный стресс, метаболические и сосудистые нарушения вне зависимости от непосредственной этиологии нейропатии. Полиневрин, за счет наличия в составе витаминов группы В, защищает от свободнорадикальных процессов и оказывает нейротрофический эффект, влияет на нормализацию метаболических процессов (благодаря наличию витаминов группы В и УМФ), улучшает питание нервных волокон, компенсирует развитие ишемии (за счет влияния на гомоцистеин и защиту кровеносных сосудов посредством активности витаминов В₆, В₉, В₁₂). Благодаря УМФ и холину в составе, Полиневрин также устраняет уже имеющиеся последствия состоявшегося повреждения — способствует восстановлению миелиновой оболочки и нервного волокна, что в свою очередь приводит к восстановлению и улучшению проведения нервного импульса. Восстановление функции нерва, активированное приемом Полиневрина, будет способствовать повышению эффективности базовой терапии с помощью анальгетиков и противовоспалительных препаратов, приводить к улучшению рефлекторных реакций, уменьшению выраженности симптомов периферической нейропатии различной этиологии (нарушения чувствительности (парестезии, онемение, гиперчувствительность), нейропатический болевой синдром, вегетативные и двигательные расстройства) и повышению качества жизни пациентов. Таким образом, качественно-количественный состав Полиневрина разработан специально для применения при заболеваниях периферических нервов, когда особенно важна нормализация энергетических процессов в нервной ткани, защита мембран нервных клеток и волокон от повреждений, акти-

Таблица 2. Содержание биологически активных веществ в суточной дозе Полиневрина

Компонент	Суточная доза содержит	
	мг	% от РСР ¹ / АУП ²
Витамин В ₁	4 ³	286 ¹
Витамин В ₆	5 ³	250 ¹
Витамин В ₉	0,4 ³	200 ¹
Витамин В ₁₂	0,004 ³	400 ¹
Холин	60	12 ²
Уридин-5-монофосфат динатриевая соль	150	—

¹ Рекомендуемый суточный уровень потребления согласно ТР ТС 022/2011 (приложение 2).

² Адекватный уровень потребления согласно единым требованиям ЕАЭС (приложение 5).

³ Не превышает верхний допустимый уровень потребления, установленный согласно «Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)» (Глава II, раздел 1, приложение 5).

вация нейротрофических процессов и нейрорегенерации (табл. 2).

Полиневрин принимается внутрь, во время еды один раз в день утром. Курс лечения — 2–3 недели с возможностью повторения курса через один месяц при необходимости. Для Полиневрина характерен достаточно высокий профиль безопасности: спектр побочных эффектов очень небольшой, а также не отмечено наличие какого-либо негативного взаимодействия с другими средствами, используемыми в терапии периферических нейропатий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность применения метаболической терапии в виде различных витаминных компонентов, в том числе уридина, при периферических нейропатиях подтверждена результатами международных исследований. Сочетанное применение с комплексом витаминов группы В, фолиевой кислотой и холином значительно усиливают нейрорегенерирующее действие УМФ, так как все эти компоненты играют ключевую патогенетически направленную роль в процессах восстановления поврежденных периферических нервов, а на фоне их применения у пациентов с нейропатиями различного генеза снижается выраженность болевого синдрома и улучшается качество жизни. Отечественный препарат Полиневрин, содержащий сбалансированный комплекс нейротропекторов (УМФ в высокой дозировке, витамины группы В, холин), демонстрирует терапевтическую эффективность и благоприятный профиль безопас-

ности у всех категорий пациентов с периферическими нейропатиями, что позволяет рекомендовать его к более широкому применению в российской неврологической практике.

Литература

1. Шавловская О.А. Полинейропатия: современные аспекты метаболической терапии. Медицинский совет, № 12, 2013, 38-42.
2. Диссертация на соискание ученой степени канд. мед. наук. На правах рукописи Магомедова А.М. Оптимизация диагностики и ведения пациента с туннельным синдромом в амбулаторной практике. Москва, 2020.
3. Rosenberger D.C. et al. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020;Apr127(4):589-624.
4. Boulton AJM, Kirsner RS, Vileikyte L. Neuropathic diabetic foot ulcers // *New Engl J Med* 2004; 351: 48 – 55.
5. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic neuropathy. A statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care* 2005; 28: 956 – 962.
6. Kempler P (ed). *Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy*. Budapest: Springer Scientific Publisher, 2002.
7. Herman WH, Kennedy L for the GOAL A1c study. Under diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes // *DiabetesCare* 2005; 28: 1480 – 1481.
8. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Подпругина Н.Г. и др. Диабетическая автономная нейропатия: диагностика и метаболическая нейропатия // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2004. — № 4–8.
9. Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien PC et al. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity // *Neurology* 1992; 42: 1164–70.
10. Строков И.А., Баринов А.Н. Клиника, патогенез и лечение болевого синдрома при диабетической полиневропатии // *Неврологический журнал*. — 2001. — № 6. — С. 47–54.
11. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diabetes Care* 2009; 32 (Suppl. 1): S62–S67.
12. Vincent A, Calabek B, Roberts L., et al. Biology of diabetic neuropathy. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:591-606.
13. Koike H, Mori K, Misu K, Hattori N, Ito H, Hirayama M, Sobue G. Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status // *Neurology* 2001; 56: 1727–32.
14. Koike H, Iijima M, Sugiura M, Mori K, Hattori N, Ito H, Hirayama M, Sobue G. Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy // *Ann Neurol* 2003; 54: 19–29.
15. Monforte R, Estruch R, Valls-Sole J, Nicolas J, Villalta J, Urbano-Marquez A. Autonomic and peripheral neuropathies in patients with chronic alcoholism. A dose-related toxic effect of alcohol // *Arch Neurol* 1995; 52: 45–51.
16. Ammendola A, Gemini D, Iannaccone S, Argenzio F, Ciccone G, Ammendola E, Serio L, Ugolini G, Bravaccio F. Gender and peripheral neuropathy in chronic alcoholism: a clinical-electroneurographic study // *Alcohol Alcohol* 2000; 35: 368–71.
17. Dina OA, Gear RW, Messing RO, Levine JD. Severity of alcohol-induced painful peripheral neuropathy in female rats: role of estrogen and protein kinase (A and C epsilon) // *Neuroscience* 2007; 145: 350–6.
18. Narita M, Miyoshi K, Narita M, Suzuki T. Involvement of microglia in the ethanol-induced neuropathic painlike state in the rat // *Neurosci Lett* 2007; 414: 21–5.
19. Miyoshi K, Narita M, Takatsu M, Suzuki T. mGlu5 receptor and protein kinase C implicated in the development and induction of neuropathic pain following chronic ethanol consumption // *Eur J Pharmacol* 2007; 562: 208–11.
20. Dina OA, Barletta J, Chen X, Mutero A, Martin A, Messing RO, Levine JD. Key role for the epsilon isoform of protein kinase C in painful alcoholic neuropathy in the rat // *J Neurosci* 2000; 20: 8614–9.
21. Gianoulakis C, Dai X, Brown T. Effect of chronic alcohol consumption on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and pituitary beta-endorphin as a function of alcohol intake, age, and gender // *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27: 410–23.
22. Thayer JF, Hall M, Sollers Jr 3rd, Fischer JE. Alcohol use, urinary cortisol, and heart rate variability in apparently healthy men: evidence for impaired inhibitory control of the HPA axis in heavy drinkers // *Int J Psychophysiol* 2006; 59: 244–50.
23. Walter M, Gerhard U, Gerlach M, Weijers HG, Boening J, Wiesbeck GA. Cortisol concentrations, stress-coping styles after withdrawal and long-term abstinence in alcohol dependence // *Addict Biol* 2006; 11: 157–62.
24. Ludin HP, Tackman W. *Polyneuropathien*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1984; 250–55.
25. Kucera P, Balaz M, Varsik P, Kurca E. Pathogenesis of alcoholic neuropathy // *Bratisl Lek Listy* 2002; 103: 26–9.
26. Wurtman R.J., Regan M., Ulus I., Yu L. Effect of oral CDP–choline on plasma choline and uridine levels in humans // *BiochemPharmacol*. 2000 Oct 1; 60(7): 989–92.
27. Calderón-Ospina C. A., Nava-Mesa M. O. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin // *CNS neuroscience & therapeutics*. – 2020. – Т. 26. – №. 1. – С. 5-13.
28. Nath A. et al. Prevalence of clinical thiamine deficiency in individuals with medically complicated obesity // *Nutrition Research*. – 2017. – Т. 37. – С. 29-36.
29. Wei, I.-L., Huang, Y.-H., & Wang, G.-S. (1999). Vitamin B6 deficiency decreases the glucose utilization in cognitive brain structures of rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 10(9), 525–531.
30. Manore M. M. Effect of physical activity on thiamine, riboflavin, and vitamin B-6 requirements // *The American journal of clinical nutrition*. – 2000. – Т. 72. – №. 2. – С. 598S-606S.
31. Grootswagers P. et al. Vitamin B-6 intake is related to physical performance in European older adults: results of the New Dietary Strategies Addressing the Specific Needs of the Elderly Population for Healthy Aging in Europe (NU-AGE) study // *The American journal of clinical nutrition*. – 2021. – Т. 113. – №. 4. – С. 781-789.
32. Deijen J. B. et al. Vitamin B-6 supplementation in elderly men: effects on mood, memory, performance and mental effort // *Psychopharmacology*. – 1992. – Т. 109. – №. 4. – С. 489-496.
33. Dhalla N. S., Takeda S., Elimban V. Mechanisms of the beneficial effects of vitamin B6 and pyridoxal 5-phosphate on cardiac performance in ischemic heart disease // *Clinical chemistry and laboratory medicine*. – 2013. – Т. 51. – №. 3. – С. 535-543.
34. Hwang I. K. et al. Time course of changes in pyridoxal 5'-phosphate (vitamin B6 active form) and its neuroprotection in experimental ischemic damage // *Experimental neurology*. – 2007. – Т. 206. – №. 1. – С. 114-125.34.
35. Miranpuri, G. S., Meethal, S. V., Sampene, E., Chopra, A., Buttar, S., Nacht, C., ... Resnick, D. K. (2017). Folic Acid Modulates Matrix Metalloproteinase-2 Expression, Alleviates Neuropathic Pain, and Improves Functional Recovery in Spinal Cord-Injured Rats. *Annals of Neurosciences*, 24(2), 74–81. doi:10.1159/000475896
36. Kang W. B. et al. Folic acid contributes to peripheral nerve injury repair by promoting Schwann cell proliferation, migration, and secretion of nerve growth factor // *Neural regeneration research*. – 2019. – Т. 14. – №. 1. – С. 132.
37. Tardy A. L. et al. Vitamins and minerals for energy, fatigue and cognition: A narrative review of the biochemical and clinical evidence // *Nutrients*. 2020. Т. 12. №. 1. С. 228
38. Stein, J., Geisel, J. and Obeid, R. (2021), Association between neuropathy and B-vitamins: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*, 28: 2054-2064.
39. Sun Y., Lai M. S., Lu C. J. Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials // *Acta Neurol Taiwan*. – 2005. – Т. 14. – №. 2. – С. 48-54.
40. Negrão L. et al. Effect of the combination of uridine nucleotides, folic acid and vitamin B12 on the clinical expression of peripheral neuropathies // *Pain management*. – 2014. – Т. 4. – №. 3. – С. 191-196.
41. Давыдов О. С. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли // *Российский журнал боли*. – 2018. – №. 4. – С. 5-41.
42. Данилов А.Б., Монтеро Дж. Роль нуклеотидов в периферической нейропатии диабетической: обзор. Manage pain. 2016. / Dанилов А.Б., Монтеро Дж. Rol' nukleotidov v perifericheskoy neyropatii diabeticheskoy:
43. MartianeZ T, Carrascal M, Lamarca A, Segura M, Durany N, Masgrau R, Abian J, Gella A. UTP affects the Schwannoma cell line proteome through P2Y receptors leading to cytoskeletal reorganization // *Proteomics*. 2012 Jan; 12(1): 145–56.
44. MartianeZ T, Lamarca A., Casals N., Gella A. N-cadherin expression is regulated by UTP in schwannoma cells // *Purinergic Signal*. 2013 Jun; 9(2): 259–70.
45. Lamarca A., Gella A., MartianeZ T., Segura M., Figueiro-Silva J., Grijota-Martinez C., Trullas R., Casals N. Uridine 5'-triphosphate promotes in vitro Schwannoma cell migration through matrix metalloproteinase-2 activation // *PLoS One*. 2014 Jun 6; 9(6): e98998.
46. Kretschmar C., Kaumeier S., Haase W. Medical treatment of alcoholic polyneuropathy. A randomised three-armed double-blind study comparing efficacy and tolerability of two vitamin B combinations and a nucleotide combination // *Fortschr Med*. 1996; 32: 439/53–443/57.
47. Mibielli M. A. N. et al. Nucleotides cytidine and uridine associated with vitamin B12 vs B-complex vitamins in the treatment of low back pain: the NUBES Study // *Journal of Pain Research*. – 2020. – С. 2531-2541.
48. Gallai V., Mazzotta G., Montesi S., Sarchielli P., Del Gatto F. Effects of uridine in the treatment of diabetic neuropathy: an electrophysiological study // *Acta Neurol Scand*. 1999; 86: 3–7.
49. Schoen M. S. et al. Characterization of choline nutriture among adults and children with phenylketonuria // *Nutrients*. – 2022. – Т. 14. – №. 19. – С. 4056.