



Нейропластичность, нейрорегенерация и боль: все ли нам известно

В рамках симпозиума, организованного при поддержке компании «Такеда», были представлены последние данные по теме нейропластичности, нейрорегенерации и взаимосвязи этих процессов с болевыми синдромами. Применение физиологических пиримидиновых нуклеотидов, которые играют ключевую роль в процессе регенерации, – одно из современных направлений терапии пациентов с заболеваниями, сопровождающимися повреждением периферического нервного волокна. Что лежит в основе многофакторного влияния нуклеотидов на нервную систему? Каких клинических эффектов можно ожидать при их использовании? Эти и другие вопросы активно обсуждались участниками симпозиума.



Профессор, д.м.н.
А.Б. Данилов

Профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, председатель совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины, д.м.н. Андрей Борисович ДАНИЛОВ начал выступление с клинического примера, подтверждающего уникальные функциональные возможности головного мозга и его способность к восстановлению. У девочки трех лет, страдавшей болезнью Рамуссена, после гемисферэктомии (удаления большей части правого полушария головного мозга) благодаря интенсивной реабилитации практически полностью восстановились речевые и двигательные функции. Способность к изменениям структуры нейронов мозга, их функций, образованию новых нейронных связей в ответ на различные воздействия на мозг называется нейропластичностью. Докладчик особо отметил способ-

Возможности применения нуклеотидов при поражении периферической нервной системы

ность пораженных периферических нервов к самовосстановлению, в отличие от поврежденных нервов центральной нервной системы.

В свое время Т. Шванн и Л. Ранвье четко описали строение периферического нервного волокна. Сегодня известно, что нервное волокно, входящее в состав периферического нерва, состоит из осевого цилиндра, миелиновой и шванновской оболочки. Миелиновая оболочка местами прерывается, образуя перехваты Ранвье. Известно, что чем больше диаметр нервного волокна и степень миелинизации, тем выше скорость проведения возбуждения и наоборот.

Периферический нерв, как правило, состоит из двигательных (толстых миелинизированных), вегетативных (тонких немиелинизированных) и чувствительных (сенсорных) нервных волокон. В смешанном периферическом нерве могут быть разные типы волокон, каждый из которых отличается скоростью передачи сигнала. Самая медленная скорость у вегетативных волокон (0,5–1,0 м/с), самая высокая – у сенсорных волокон, отвечающих за глубокую чувствительность (60–90 м/с). Об этом нужно помнить, поскольку существует целый ряд состояний, когда в патологический процесс в периферических нервах вовлека-

ются только тонкие или только толстые нервные волокна, остальные остаются сохранными.

Выделение групп симптомов имеет значение для дифференцированной диагностики и лечения разных форм полиневропатии.

Среди клинических маркеров моторных полиневропатий следует отметить гипорефлексию, гипотрофию, гипотонию, парез, крампи, снижение скорости распространения пульсовой волны. Обнаружение моторной полиневропатии дает возможность заподозрить состояния, для которых она характерна: синдром Гийена – Барре, хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию, отравление свинцом, остеосклеротическую миелому, мультифокальную моторную невропатию с блоками проведения, порфирию.

Самый типичный признак сенсорной безболевогой формы невропатии – отсутствие жалоб на болевой синдром. К клиническим симптомам также следует отнести сенситивную атаксию, нарушение тактильной и вибрационной чувствительности, снижение рефлексов, падения, артропатии, трофические язвы. Трофические язвы часто развиваются у больных диабетом. Они возникают в результате сочетанного поражения и сосудов, и волокон, отвечающих за глубо-



Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

кую чувствительность. Существует простой тест (Ipswich Touch Test), позволяющий заподозрить вовлечение нервных волокон в патологический процесс. Нужно дотронуться до первого, третьего, пятого пальца на ноге с двух сторон – отсутствие чувствительности в двух из шести прикосновений свидетельствует о высоком риске диабетической стопы. Сенсорные полиневропатии развиваются на фоне сахарного диабета, паранеопластической невропатии, диспротеинемической невропатии, гипотиреоза, алкоголизма, дефицита витаминов В₁, В₁₂, Е.

Дезадаптация, нарушение сна, депрессия, тревога, ухудшение качества жизни характерны для пациентов, страдающих сенсорной болевой формой невропатии. Клиническими маркерами служат жгучие боли в ногах, усиление боли ночью, парестезии, дизестезии, онемение, гипестезия. Невропатии с болевым синдромом могут развиваться на фоне амилоидоза, диабета, алкоголизма, химиотерапии, туннельного синдрома, миеломы, карциномы, гипотиреоза, уремии. Поражение вегетативных нервных волокон сопряжено с высоким риском летального исхода. Для вегетативной (автономной) невропатии типичны такие клинические проявления, как гипогидроз, ортостатическая гипотензия, тахикардия, гастропарез, дизурия, эректильная дисфункция. К поражению вегетативных волокон могут привести сахарный диабет, алкоголизм, амилоидоз, порфирия, синдром Гийена – Барре, острая пандисавтономия.

Лечение невропатии включает два основных направления: патогенетическую и симптоматическую терапию. В патогенетической терапии для реабилитации пораженных нервных тканей используются иммуноглобулины и кортикостероиды

(при аутоиммунных полиневропатиях), альфа-липоевая кислота, бенфотиамин, Актовегин, ингибиторы ацетилхолинэстеразы. В симптоматической терапии невропатической боли применяются amitриптилин, дулоксетин, габапентин, прегабалин, пластырь с лидокаином, комбинация трамадола и парацетамола. Между тем продолжается поиск новых средств, способствующих восстановлению нервных клеток. В последнее время опубликовано довольно много работ, показывающих, что периферические нейроны в отличие от центральных имеют совершенно иные возможности для регенерации. Установлено, что шванновские клетки, основные элементы в регенерации при многих заболеваниях периферической нервной системы, после повреждения меняют программы и начинают процесс восстановления волокна: организуют вывод погибших клеток, содействуют росту аксонов, обеспечивают полный функциональный ремонт после повреждения¹. Однако этот процесс нейрорегенерации требует определенных энергетических, клеточных, сигнальных ресурсов. Во-первых, увеличивается потребность в синтезе или использовании липидов и белков для регенерации элементов мембраны и аксона. Во-вторых, повышаются уровни транскрипции и трансляции (синтез РНК/ДНК), что способствует клеточному делению, метаболизму и регенерации периферических нервов. В-третьих, необходимо активировать внутри- и внеклеточные сигналы, которые управляют сложным процессом миграции/прикрепления шванновских клеток к аксону. Доказано, что эти задачи решают нуклеотиды.

Нуклеотиды, составляющие части нуклеиновых кислот и многих кофакторов (основополагающие ком-

поненты ДНК и РНК), – главный компонент сигнальных и энергетических процессов, поддерживающих нормальную жизнедеятельность клеток и организма в целом. Они незаменимы в процессах нейрорегенерации в периферической нервной системе. Известно, что такой нуклеотид, как уридин, выступает в качестве эндогенного сигнала к регенерации периферического нерва при его повреждении.

В экспериментальном плацебоконтролируемом исследовании было показано, что у крыс с индуцированным травматическим повреждением нерва добавление в пищу нуклеотидов приводило через 60 дней к значимому увеличению аксона и миелиновой оболочки по сравнению с контролем ($p < 0,01$)². В ряде работ продемонстрирована способность уридина не только участвовать в восстановлении периферических нейронов, но и достаточно быстро снижать выраженность болевого синдрома, предупреждая таким образом его хронизацию. Показано, что применение нуклеотидов в качестве дополнения к стандартной терапии позволяет улучшить состояние пациентов при болевой радикулопатии, невропатической боли, туннельном синдроме, диабетической полиневропатии³.

В другом двойном слепом рандомизированном исследовании изучалась эффективность комбинации «нуклеотид + гидроксикобаламин» в сравнении с монотерапией гидроксикобаламином у пациентов с невропатией вследствие компрессии корешка⁴. Уже через 30 дней было продемонстрировано преимущество комбинированной терапии с уридином и цитидином по сравнению с монотерапией В₁₂ в отношении восстановления неврологического дефицита и редукции болевого синдрома.

¹ Boerboom A., Dion V., Chariot A., Franzen R. Molecular mechanisms involved in schwann cell plasticity front // Front Mol. Neurosci. 2017. Vol. 10. ID 38.

² Watting B., Heydenrich F., Schalow G. et al. Nucleotide beschleunigen die Nervenregeneration // Z. Klin. Med. 1991. Vol. 46. P. 1371–1373.

³ Negrão L., Almeida P., Alcino S. et al. Effect of the combination of uridine nucleotides, folic acid and vitamin B12 on the clinical expression of peripheral neuropathies // Pain Manag. 2014. Vol. 4. № 3. P. 191–196.

⁴ Goldberg H., Mibielli M.A., Nunes C.P. et al. A double-blind, randomized, comparative study of the use of a combination of uridine triphosphate trisodium, cytidine monophosphate disodium, and hydroxocobalamin, versus isolated treatment with hydroxocobalamin, in patients presenting with compressive neuralgias // J. Pain Res. 2017. Vol. 10. P. 397–404.



Целесообразность включения уридина в комплексную терапию больных диабетической полиневропатией изучалась в целом ряде исследований. Было показано, что трехмесячная терапия комбинацией уридина и цитидина приводила к достоверному уменьшению сенсорных нарушений и интенсивности боли. Следует отметить, что уридин не только снижал выраженность боли, но и достоверно увеличивал скорость проведения возбуждения и амплитуд по *n. suralis* у больных диабетической полиневропатией⁵. Известно, что эффекты уридина можно усилить путем добавления витамина В₁₂ и фолиевой кислоты³, что и было сделано при разработке формулы средства Келтикан комплекс. В его состав помимо нуклеотида уридинмонофосфата (50 мг) входят витамин В₁₂ (3 мкг) и фолиевая кислота (400 мкг).

Далее профессор А.Б. Данилов представил предварительные результаты недавно завершеного многоцентрового обсервационного клинического исследования, в котором оценивались эффективность и безопасность применения Келтикана комплекса для лечения хронической болевой радикулопатии. Исходно в исследование было включено 100 пациентов, страдающих хронической болью в поясничной области по причине радикулопатии (подтвержденной результатами магнитно-резонансной томографии). В контрольной группе проводилась стандартная терапия (прием нестероидных противовоспалительных препаратов и миорелаксантов, физиолечение). В основной группе стандартная терапия была дополнена приемом Келтикана комплекса по одной капсуле в сутки. Длительность исследования соста-

вила восемь недель (пять визитов). Согласно предварительным результатам, в основной группе после проведенной терапии, включавшей Келтикан комплекс, интенсивность боли статистически значимо уменьшилась при более эффективном снижении выраженности болевого синдрома (по данным визуальной аналоговой шкалы).

Представленные данные подтверждают эффективность и высокий профиль безопасности комбинации уридина, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты у пациентов с периферической невропатией. Келтикан комплекс назначают по одной капсуле однократно в течение 20 дней. По словам профессора А.Б. Данилова, 20 дней – это стартовый период, по истечении которого нужно оценить эффективность и безопасность терапии и в случае необходимости продлить ее до 60–120 дней.



Профессор, д.м.н.
А.В. Амелин

Профессор кафедры неврологии СПбГМУ им. И.П. Павлова, заведующий лабораторией нейрофизиологии и фармакологии боли Института фармакологии им. А.В. Вальдмана, д.м.н. Александр Витальевич АМЕЛИН отметил, что биологическая роль нуклеотидов не вызывает сомнений. Это строительные блоки для ДНК, РНК, по-

Нужны ли неврологу нуклеотиды в реальной клинической практике: аргументы против

зволяющие хранить, воспроизводить и передавать генетический материал, осуществлять биосинтез белков. Некоторые нуклеотиды являются универсальным источником энергии в организме, другие выступают в роли коферментов важных метаболических реакций. Сигнальная функция для GР-рецепторов (P2Y, P2X) – перmissive действие гормонов, передвижения клеток реализуются исключительно за счет увеличенного синтеза нуклеотидов^{6,7}.

Экспериментально получены данные о повышении потребности в нуклеотидах после повреждения нервного волокна⁸. По мнению профессора А.В. Амелина, в этой связи принципиально важно понимать, насколько критична потеря нуклеотидов для развития патологий периферической

нервной системы и насколько необходимо их восполнение для того, чтобы функция периферического нерва была хотя бы частично, но восстановлена.

Спектр нуклеотидов довольно широк, в их состав могут входить и пуриновые, и пиримидиновые основания. Как известно, для нормального протекания обмена веществ и энергии в нервной ткани нужен полноценный пиримидиновый обмен, который в свою очередь определяется синтезом нескольких нуклеотидов: цитидина, уридина и тимидина, входящих в состав нуклеиновых кислот. В этой связи возникает вопрос: почему именно уридин рассматривается в качестве мишени для восстановления? Существуют ли исследования, доказывающие, что дефицит цитидина или тимидина менее значим для нервной системы?

⁵ Gallai V., Mazzotta G., Montesi S. Effects of uridine in the treatment of diabetic neuropathy: an electrophysiological study // Acta Neurol. Scand. 1992. Vol. 86. № 1. P. 3–7.

⁶ Traut T.W. Physiological concentrations of purines and pyrimidines // Mol. Cell. Biochem. 1994. Vol. 140. № 1. P. 1–22.

⁷ Gerevich Z., Illes P. P2Y receptors and pain transmission // Purinergic Signal. 2004. Vol. 1. № 1. P. 3–10.

⁸ Langford C.J., Scheffer J.W., Jeffrey P.L., Austin L. The in vitro synthesis of RNA within the rat nodose ganglion following vagotomy // J. Neurochem. 1980. Vol. 34. № 3. P. 531–539.



Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

По словам профессора А.В. Амелина, настораживает тот факт, что многие средства, которые содержат уридин, являются биологически активными добавками. Он напомнил, что биологически активные добавки предназначены для обеспечения пациентов дополнительными питательными веществами, потребность в которых не может быть восполнена с приемом пищи. Между тем к составу биологически активных добавок есть опре-

деленные требования, например ограничения в дозировках. Возникает вопрос – могут ли суточные дозы в биологически активных добавках быть клинически эффективными? И еще один вопрос связан с тем, что в международных клинических рекомендациях по лечению невропатической боли нет упоминания о нуклеотидах. Нет их и в рекомендациях по ведению пациентов с неспецифической болью в пояснице и шее.

Хотя надо признать, что в подавляющем большинстве представленные в них лекарственные средства имеют рекомендацию к рассмотрению или неубедительную рекомендацию. Только три нефармакологических метода терапии при хронической неспецифической боли в пояснице и шее (упражнения, йога и обучение пациентов правильному образу жизни) действительно рекомендованы к применению⁹.

Нужны ли неврологу нуклеотиды в реальной клинической практике: аргументы за

Аргументы в пользу назначения препаратов, содержащих нуклеотиды, привел заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Казанского государственного медицинского университета, профессор, д.м.н. Эдуард Закирзянович ЯКУПОВ. Прежде всего докладчик констатировал, что, несмотря на имеющиеся в арсенале специалистов методы лечения, распространенность хронической боли различной локализации в популяции остается высокой. По оценкам, на долю неспецифической боли в спине, например, приходится до 80% случаев, мышечно-тонической (миофасциальной) боли в спине – 60–85%, боли в шее – 30–50%, корешковой боли – 20%^{10,11}. Главная трудность связана с многофакторностью болевого синдрома, разнообразием клинических проявлений патофизиологических типов боли. При поражении структур периферической нервной системы клинические проявления будут зависеть от того, какие структуры в этом нервном волокне затронуты (аксон или окружающая его миелиновая оболочка) и какие поражены волокна. Если тонкие – будут наблюдаться избирательная потеря болевой или температурной чувствительности, паресте-

зии, спонтанные боли при отсутствии парезов и даже при нормальных рефлекссах. Если толстые – мышечная слабость, арефлексия, сенситивная атаксия. Поражение вегетативных волокон приведет к появлению соматических симптомов, а всех волокон – смешанной, сенсомоторной и вегетативной полиневропатии.

Установлено, что у 10–20% людей трудоспособного возраста острая боль в спине трансформируется в хроническую. Это может быть связано с неадекватной анальгетической терапией в остром периоде, присоединением невропатического компонента боли, личностными особенностями, социально-психологическими факторами. Радикалярная боль поддерживается за счет различных патогенетических механизмов и зачастую имеет смешанный характер, поэтому назначением одного лекарственного средства в такой ситуации не обойтись. Например, нестероидные противовоспалительные препараты эффективно купируют ноцицептивный компонент, но бесполезны при невропатическом компоненте, который требует полимодальной терапии. Она подразумевает применение препаратов, воздействующих на систему трансмиссии боли (блокаторы натриевых и кальциевых каналов) или ин-



Профессор, д.м.н.
Э.З. Якупов

гибиторные системы (трициклические антидепрессанты, селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, опиоиды), а также препаратов, способствующих регенерации нервного волокна. Почему именно уридин? Уридин – универсальный пиримидиновый нуклеотид. Он лучше, чем цитидин, проникает через гематоэнцефалический барьер. Кроме того, уридин обладает доказанным влиянием на нервную систему. Уридинмонофосфат улучшает нервно-мышечную передачу за счет синтеза ацетилхолина, стимулирует синаптогенез и нейрогенез, участвует в миелинизации нервов, активируя миграцию и адгезию шванновских клеток к аксону и способствуя регенерации нерва, оказывает противоболовой (антиноцицептивный) и противовоспалительный эф-

⁹ Chou R., Côté P., Randhawa K. et al. The Global Spine Care Initiative: applying evidence-based guidelines on the non-invasive management of back and neck pain to low- and middle-income communities // Eur. Spine J. 2018. Vol. 27. Suppl. 6. P. 851–860.

¹⁰ Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Боль в шее – мультидисциплинарная проблема: диагностика, подходы к терапии // Consilium Medicum. 2012. Т. 14. № 2. С. 75–78.

¹¹ Бадюкин В.В., Корсакова Ю.Л. Диагностика и терапия боли в спине с позиций ревматолога // Трудный пациент. 2015. Т. 13. № 5–6. С. 22–29.



фект за счет воздействия на PУ2-рецепторы и нейропротекции¹¹⁻¹³. В экспериментальных исследованиях на крысах с индуцированным травматическим повреждением нерва через 40 дней применения нуклеотидов средняя скорость проведения в афферентном нерве возросла на 24% (с 12,6 до 15,6 м/с)².

Уридинмонофосфат, витамин В₁₂ и фолиевая кислота незаменимы для регенерации периферической нервной системы. В комплексе эти вещества способствуют восстановлению поврежденных нервных волокон при заболеваниях позвоночника и периферических нервов. Таким образом, Келтикан комплекс, который содержит комбинацию фолиевой кислоты с уридинмонофосфатом и витамином В₁₂, может способствовать более эффективному купированию боли, восстановлению двигательной активности, трофики и нервной проводимости. «Кстати, в некоторых странах Келтикан комплекс зарегистрирован как лекарственное средство, а в нашей стране – как биологически активная добавка. Однако статус регистрации не меняет свойства молекулы, которые были продемонстрированы в различных исследованиях», – уточнил профессор Э.З. Якупов.

Уридинсодержащие комплексы показали эффективность во многих зарубежных и отечественных исследованиях. Так, в двойном слепом сравнительном исследовании установлено, что у пациентов с острой болью в спине и шее на фоне терапии комбинацией нуклеотидов и витамина В₁₂ отмечалось достоверное ослабление болевого синдрома через пять дней – на 28,6%, через десять дней – на 49%¹⁴. В многоцентровом исследовании применение Келтикана комплекса в качестве дополнения к стандартной терапии периферической невропатии в течение 60 дней способ-

ствовало статистически значимому уменьшению не только общей оценки по опроснику DETECT, но и интенсивности боли, а также количества пораженных областей³.

В сравнительном исследовании G. Lärm и соавт. (2008) приняли участие 123 пациента после дискэктомии¹⁵. Всем больным проводились стандартная аналгезия и физиотерапия. Основная группа (n = 83) дополнительно получала комбинацию «уридин + витамин В₁₂ + фолиевая кислота» по одной капсуле в сутки в течение трех недель. Это позволило ускорить редукцию боли и достоверно (p < 0,001) повысить качество жизни пациентов по сравнению с контрольной группой. Кроме того, оценка по шкале общего клинического впечатления показала, что состояние здоровья значительно улучшилось у 89% пациентов основной группы и только у 40% пациентов контрольной группы.

В отечественном исследовании изучался опыт использования Келтикана комплекса в качестве адъ-

ювантной терапии радикальной боли¹⁶. К концу шестинедельного периода лечения достоверно снизилась выраженность болевого синдрома и вырос уровень функциональных возможностей. Более значимый эффект наблюдался при раннем применении Келтикана комплекса – боль полностью редуцировала у 42% пациентов с давностью обострения до двух недель против 18% пациентов с давностью обострения более двух недель. В заключение профессор Э.З. Якупов еще раз отметил, что эффективность уридина установлена при различных метаболических (диабетической, алкогольной) полиневропатиях, костно-суставных (межпозвоноковых радикулопатиях) и инфекционных (вирусных) поражениях нервов, в лечении люмбаго, неврологий, затрагивающих тройничный, лицевой и межреберный нервы. Нуклеотиды оказывают комплексное воздействие, способствуя ремиелинизации, купированию моторного дефицита и боли, что в конечном итоге повышает качество жизни пациентов.

Заключение

В рамках симпозиума обсуждались возможности применения комбинации нуклеотида уридинмонофосфата, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты (Келтикан комплекс) при поражении периферической нервной системы, сопровождающемся болевым синдромом. В исследованиях показано, что уридинмонофосфат имеет особое значение для ускорения восстановления поврежденных нервов. В результате его метаболизма обеспечивается восстановление важных компонентов клеточных мембран нейронов, а также поступление достаточного количества ферментов к поврежден-

ным нейронам. Фолиевая кислота и витамин В₁₂ также стимулируют восстановительные процессы в организме, играя существенную роль в поддержании нейронного метаболизма (биосинтезе белка, процессах миелинизации), профилактике или снижении выраженности микроангиопатий.

Результаты зарубежных и отечественных исследований свидетельствуют о том, что применение Келтикана комплекса способствует восстановлению функций периферической нервной системы и улучшению качества жизни у пациентов с невропатиями различного генеза. *

¹² Кукушкин М.Л., Решетняк В.К. Пуринергические механизмы боли и обезболивания // Российский журнал боли. 2019. Т. 17. № 1. С. 51–56.

¹³ Монтеро Дж., Данилов А.Б. Роль нуклеотидов в лечении периферической невропатии: обзор // Manage Pain. 2015. № 4. С. 33–38.

¹⁴ Mibielli M.A., Nunes C.P., Cohen J.C. et al. Treatment of acute, non-traumatic pain using a combination of diclofenac-cholestyramine, uridine triphosphate, cytidine monophosphate, and hydroxycobalamin // Proc. West Pharmacol. Soc. 2010. Vol. 53. P. 5–12.

¹⁵ Lärm G., Ruckert U., Hedding-Eckerich M. Neurotropic nutrients promote recovery after intervertebral disc operations // Extracta orthopaedica. 2006. № 2. P. 44–45.

¹⁶ Воробьева О.В., Русая В.В. Радикулярная боль: возможности пиримидиновых нуклеотидов в качестве адъюванта // Manage Pain. 2017. № 2. С. 26–30.