



Невропатическая боль: эволюция представлений о патогенезе и терапии

В настоящее время невропатическая боль рассматривается как междисциплинарная проблема в силу широкой распространенности и медико-социальной значимости. Последнее время появляется все больше данных, подтверждающих эффективность лечебных комплексов, содержащих пиримидиновые нуклеотиды, при невропатической боли. Доклад профессора кафедры нервных болезней Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Андрея Борисовича ДАНИЛОВА, прозвучавший в рамках XII Междисциплинарного международного конгресса «Управляй болью», был посвящен вопросам патогенеза и лечения невропатической боли.

Исходя из патофизиологических механизмов различают ноцицептивный, невропатический и ноципластический типы боли. От типа боли зависит подход к медикаментозному лечению. Ноцицептивная боль развивается, когда раздражитель, повреждающий ткань, воздействует на периферические болевые рецепторы. Один из классических примеров ноцицептивной боли – остеоартрит. Боль, связанная с поражением или заболеванием соматосенсорной (периферической и/или центральной) нервной системы, относится к невропатической. Ноципластическая боль считается наиболее сложной для диагностики и лечения, поскольку обусловлена нейродинамическими нарушениями в центральной нервной системе и не имеет этиопатогенетических признаков, характерных для невропатической или ноцицептивной боли. Типичные примеры ноципластической боли – фибромиалгия, головная боль напряжения, пси-

хогенная боль и ряд других расстройств.

Сегодня понятие невропатической боли объединяет большую группу хронических болевых синдромов. Периферическая невропатическая боль, возникающая при повреждении периферической нервной системы, характерна для полиневропатии, постгерпетической невралгии, мононевропатии, плексопатии, комплексного регионарного болевого синдрома. При повреждениях центральной нервной системы невропатическая боль развивается при рассеянном склерозе, травме спинного мозга, миелопатии, сирингомиелии, после инсульта. Согласно эпидемиологическим исследованиям, распространенность невропатической боли в популяции составляет 5–20%. Разнообразие клинической картины и отсутствие четких критериев невропатической боли затрудняют ее диагностику^{1, 2}.

Важным диагностическим методом является клиническое обследование пациента. В клини-

ческой практике для выявления невропатического болевого синдрома можно руководствоваться принципом «3С»:

- *слушать*, как больной описывает боль, и выявлять характерные проявления невропатической боли – дескрипторы;
- *смотреть* пациента (неврологический осмотр проблемной зоны), выявлять и оценивать локальные нарушения чувствительности;
- *соотнести*, являются ли обнаруженные нарушения следствием поражения нервной системы.

Кроме того, для верификации и количественной оценки боли применяют опросники и анкеты. Удобным и информативным считается опросник невропатической боли DN4 из десяти вопросов: семь связаны с качественными характеристиками боли (жжение, ощущение холода, удар электрического тока), три – с клиническим обследованием пациента.

К объективным методам диагностики невропатической боли

¹ De Moraes Vieira E.B., Garcia J.B.S., Moura da Silva A.A. et al. Prevalence, characteristics, and factors associated with chronic pain with and without neuropathic characteristics in São Luís, Brazil // J. Pain Symptom. Manage. 2012. Vol. 44. № 2. P. 239–251.

² Bouhassira D., Lantéri-Minet M., Attal N. et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population // Pain. 2008. Vol. 136. № 3. P. 380–387.



Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

относится исследование нервных волокон роговицы – конфокальная микроскопия. Метод позволяет визуализировать повреждение тонких сенсорных немиелинизированных и миелинизированных волокон на ранних этапах полиневропатии³. Знания о патогенезе и мишенях терапии невропатической боли постоянно расширяются⁴. Появляются данные о том, что формирование невропатической боли связано не только с поражением периферического нерва, корешка или ганглия, но и с патологической активацией путей проведения боли, затрагивающей нисходящие системы и рецепторы. Подтверждена роль глиальных клеток в формировании боли. Кроме того, в научной литературе появилось новое понятие боли, связанной с активированной микроглией, – микроглиопатическая боль. Как показывают результаты исследований, после повреждения периферического нерва более 40 молекул активируются в микроглии и влияют на процессы синаптической передачи в заднем роге. При повреждении нерва активируется микроглия в заднем роге спинного мозга, что приводит к экспрессии рецепторов P2X4R, через которые реализуется аллодиния⁵. В период пандемии COVID-19 невропатическая боль рассматривается как компонент неврологических осложнений со стороны нервной системы. Установлено, что COVID-19 вызывает периферические или центральные неврологические осложнения, поэтому ряд осложнений может

быть связан с развитием невропатической боли⁶. Необходимо помнить, что пациенты с невропатической болью – это неврологические пациенты с органическим повреждением нервной системы на разных уровнях. Поэтому в силу многофакторности патогенеза при невропатической боли целесообразно использовать комплексный подход, направленный на разные механизмы ее возникновения. Выделяют три направления терапии невропатической боли – патогенетическое, этиотропное и симптоматическое. Патогенетическая терапия нацелена на патофизиологические механизмы развития боли, тогда как этиотропное лечение воздействует на ее первопричину. Симптоматическая, механизм-ориентированная терапия влияет на механизмы боли независимо от этиологии. Насколько эффективна современная фармакотерапия невропатической боли? Несмотря на внедрение новых и более безопасных препаратов и многочисленные публикации в поддержку лечения, основанного на доказательствах, многие пациенты по-прежнему не получают достаточного обезболивания или не переносят адекватных доз лекарственных средств из-за побочных эффектов. Лечение препаратами первой линии приносит пользу менее чем в 50% случаев невропатической боли⁷. В связи с этим поиск новых средств, действующих на разных уровнях нервной системы, в частности способствующих физиологической регенерации

периферических нервов, продолжается. Целью лечения пациентов с невропатической болью должно быть вмешательство в метаболизм периферических нервов и восстановление нервных клеток. В данном аспекте интерес представляют исследования возможностей терапии с помощью нуклеотидов. Нуклеотиды влияют на метаболические пути и играют важную роль в биосинтезе веществ, присутствующих в периферических нервах. Доказана репаративная активность нуклеотидов в отношении нервного волокна. Пиримидиновые нуклеотиды участвуют в процессе восстановления структуры нервного волокна. В клинической практике нуклеотиды применяются при невропатической боли, боли в спине, туннельном синдроме, диабетической полиневропатии. На российском фармацевтическом рынке представлен препарат Келтикан® комплекс, который содержит 50 мг уридинмонофосфата (нуклеотид), 3 мкг витамина B₁₂ и 400 мкг фолиевой кислоты. Фолиевая кислота и витамин B₁₂ необходимы для поддержания нейронного метаболизма, а уридинмонофосфат ускоряет процессы регенерации поврежденных нервных тканей. Активные вещества в составе препарата стимулируют процессы восстановления в организме. Ученые изучали эффективность комбинации уридинмонофосфата, фолиевой кислоты и витамина B₁₂ (Келтикан® комплекс) у пациентов с невропатической болью, ассоциированной с по-

³ Ferrari G., Nallasamy N., Downs H. et al. Corneal innervation as a window to peripheral neuropathies // *Exp. Eye Res.* 2013. Vol. 113. P. 148–150.

⁴ Rosenberger D.C., Blechschmidt V., Timmerman H. et al. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy // *J. Neural. Transm.* (Vienna). 2020. Vol. 127. № 4. P. 589–624.

⁵ Inoue K. A state-of-the-art perspective on microgliopathic pain // *Open. Biol.* 2018. Vol. 8. № 11. P. 180154.

⁶ Guerrero J.I., Barragán I.A., Martínez J.D. et al. Central and peripheral nervous system involvement by COVID-19: a systematic review of the pathophysiology, clinical manifestations, neuropathology, neuroimaging, electrophysiology, and cerebrospinal fluid findings // *BMC Infect. Dis.* 2021. Vol. 21. № 1. P. 515.

⁷ Finnerup N.B., Attal N. Pharmacotherapy of neuropathic pain: time to rewrite the rulebook? // *Pain Manag.* 2016. Vol. 6. № 1. P. 1–3.



линевропатией. Показано, что использование комплекса с нуклеотидом в течение 60 дней способствует значимому снижению интенсивности и выраженности боли, количества пораженных областей и излучения боли. Кроме того, в группе больных, получавших комбинацию уридинмонофосфата, фолиевой кислоты и витамина В₁₂, отмечалась положительная динамика состояния пациентов, снижалась потребность в сопутствующих лекарственных средствах⁸.

Н. Goldberg и соавт. сравнивали эффективность витамина В₁₂ в дозе 2 мг три раза в день и комбинации уридинмонофосфата, цитидинмонофосфата и витамина В₁₂ у пациентов с болевым компрессионным корешковым синдромом. Длительность терапии составила 30 дней. Результаты исследования продемонстрировали преимущества комбинации нуклеотидов и витамина В₁₂ перед монотерапией витамином В₁₂ в уменьшении интенсивности боли⁹.

В российском многоцентровом обсервационном исследовании анализировали эффективность и безопасность препарата Келтикан® комплекс у пациентов с хронической болевой радикулопатией. 100 участников исследования были разделены на группы стандартной терапии (нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты, физиотерапия) и стандартной терапии + Келтикан® комплекс по одной капсуле в сутки. Длительность исследования составила восемь недель. Анализ результатов показал, что

в группе пациентов, получавших Келтикан® комплекс, после терапии наблюдалось статистически значимое уменьшение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале и выраженности радикулопатии (по индексу SBI). В группе пациентов с хронической болевой радикулопатией на фоне добавления к стандартной терапии препарата Келтикан® комплекс отмечалась положительная динамика в отношении функциональной активности. Эффективность снижения значения по шкале Роланда – Морриса в основной группе была выше, чем в группе сравнения. Кроме того, прием препарата Келтикан® комплекс способствовал повышению качества жизни пациентов.

В ходе исследований Келтикан® комплекс зарекомендовал себя как эффективное средство в комплексной терапии пациентов с туннельной невропатией. Так, использование препарата Келтикан® комплекс (одна капсула в сутки) в течение двух месяцев у пациентов с туннельным синдромом ассоциировалось с уменьшением выраженности, интенсивности боли и связанных с ней симптомов¹⁰.

Схожие результаты на фоне применения уридина были продемонстрированы в плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием пациентов с диабетической полиневропатией. Данные электронейромиографии показали достоверное увеличение скорости проведения возбуждения и амплитуд по *n. suralis* в группе больных, получавших нуклеотид уридин. Пара-

метры значительно улучшались с 120-го дня после терапии по сравнению с исходным уровнем и сохранялись до конца наблюдения. Авторы исследования пришли к выводу, что длительное лечение уридином может привести к нейрофизиологическому улучшению периферических нервов¹¹. Келтикан® комплекс характеризуется высоким уровнем безопасности в аспекте сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, печеночных рисков. Келтикан® комплекс хорошо переносится пациентами, не вызывает побочных реакций, отличается удобной схемой приема – один раз в сутки.

Таким образом, применение пиримидиновых нуклеотидов в комбинации с фолиевой кислотой и витамином В₁₂ признано одним из перспективных направлений при невропатической боли.

В заключение профессор А.Б. Данилов подчеркнул необходимость применения нелекарственных методов лечения невропатической боли, в частности физических упражнений, когнитивно-поведенческой терапии, зеркальной терапии, гипноза. В случае фармакорезистентности используют методы нейростимуляции.

Ведение пациентов с невропатической болью подразумевает постоянный мониторинг и оценку эффективности терапии. При этом важен мультидисциплинарный подход, включающий взаимодействие врачей-специалистов разного профиля, эффективную фармакотерапию и образование пациентов. *

⁸ Negrão L., Almeida P., Alcino S. et al. Effect combination uridine nucleotides, folic acid and vitamin B12 on the clinical expression of peripheral neuropathies // Pain Manag. 2014. Vol. 4. № 3. P. 191–196.

⁹ 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.

¹⁰ Negrão L., Nunes P. Uridine monophosphate, folic acid and vitamin B12 in patients with symptomatic peripheral entrapment neuropathies // Pain Manag. 2016. Vol. 6. № 1. P. 25–29.

¹¹ Gallai V., Mazzotta G., Montesi S. et al. Effects of uridine in the treatment of diabetic neuropathy: an electrophysiological study // Acta Neurol. Scand. 1992. Vol. 86. № 1. P. 3–7.