

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-606-611

Применение нейротропных витаминов при лечении пациентов с различными поражениями периферической нервной системы

А.В. Чугунов, К.А. Казаков, А.Ю. Казаков

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Заболевания периферической нервной системы (ПНС), при которых нарушается обмен нейротропных витаминов (тиамина, пиридоксина, цианокобаламина) в организме, часто становятся причиной стойкой инвалидизации. Заболевания ПНС требуют длительного лечения, ассоциированного с возникновением побочных эффектов. В статье рассмотрены вопросы применения нейротропных витаминов для лечения пациентов с различными формами поражения ПНС. Приведены данные экспериментальных и клинических исследований, систематизированных обзоров и метаанализов, посвященных результатам лечения пациентов с поли- и мононейропатиями, травматическим поражением периферических нервов, дорсалгией, туннельными синдромами с использованием витаминов группы В. Показано, что применение комплекса витаминов группы В по своей эффективности превосходит применение плацебо, а также применение витаминов по отдельности. Клиническое улучшение (уменьшение выраженности неврологического дефицита, купирование болевого синдрома) у большинства пациентов сопровождается нормализацией показателей электронейромиографии, снижением потребности в противоболевых препаратах при дорсалгии, сокращением длительности лечения, уменьшением частоты побочных эффектов. Отмечена хорошая переносимость нейротропных витаминов, в частности редкое развитие нежелательных явлений при их применении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тиамин, пиридоксин, цианокобаламин, метилкобаламин, нейропатия, травма нерва, полинейропатия, дорсалгия, лечение, побочные эффекты, клиническое исследование.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Чугунов А.В., Казаков К.А., Казаков А.Ю. Применение нейротропных витаминов при лечении пациентов с различными поражениями периферической нервной системы. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(9):606–611. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-606-611.

Neurotropic vitamins use in the patient management with various lesions of the peripheral nervous system

A.V. Chugunov, K.A. Kazakov, A.Yu. Kazakov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Peripheral nervous system (PNS) disorders are a common cause of total permanent disability, which can be caused by disorders in the metabolism of neurotropic vitamins (thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin). Treatment of PNS disorders commonly requires long-term treatment associated with the occurrence of side effects. The article discusses the use of neurotropic vitamins for patient management with various forms of PNS disorders. Data concerning experimental and clinical studies, systematic reviews and meta-analyses on the results of patient treatment with poly- and mononeuropathies, peripheral nerve injury, dorsalgia, tunnel syndromes using vitamins of group B are presented. It is shown that the use of a vitamin complex of group B is more effective than the use of placebo, as well as their use separately. In most patients, clinical improvement (reduction of the neurologic deficits severity, pain management) is accompanied by the recovery of electroneuromyography indices, reduction in the need of analgesic drugs in dorsalgia, decrease in the treatment duration, and decrease in the incidence of side effects. The use of neurotropic vitamins has been noted for the good tolerability, in particular, there was a rare occurrence of adverse events during their use.

KEYWORDS: thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin, methylcobalamin, neuropathy, nerve injury, polyneuropathy, dorsalgia, treatment, side effects, clinical study.

FOR CITATION: Chugunov A.V., Kazakov K.A., Kazakov A.Yu. Neurotropic vitamins use in the patient management with various lesions of the peripheral nervous system. Russian Medical Inquiry. 2020;4(9):606–611. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-606-611.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из важных и хорошо зарекомендовавших себя направлений лечения пациентов с поражениями периферической нервной системы (ПНС) является применение витаминов группы В — В₁ (тиамин), В₆ (пиридоксин) и В₁₂ (цианокобаламин). Указанные соединения принимают участие в широком спектре биохимических процессов в организме,

в частности в нервной системе, их присутствие в адекватных концентрациях необходимо для нормального функционирования нейронов и клеток глии, вследствие чего их относят к группе нейротропных витаминов.

Тиамин представляет собой необходимый компонент энергетического метаболизма трикарбоновых кислот, его присутствие обеспечивает синтез достаточного количества

АТФ в нейронах и клетках глии [1]. Вследствие того что тиамин обеспечивает фосфорилирование рапсина (белок, связанный с ацетилхолиновым рецептором), он обладает способностью повышать синаптический ионный ток [2]. Дефицит тиамин приводит к распространенному симметричному аксональному поражению вегетативных и чувствительных тонких (слабо миелинизированных) волокон [3]. Указанное состояние может наблюдаться при злоупотреблении алкоголем, нарушении поступления витамина в организм с пищей вследствие неадекватной диеты, затруднении всасывания тиамин в кишечнике и пр. [3, 4].

Пиридоксин присутствует в организме как в чистой форме, так и в виде пиридоксаля, пиридоксамина и их фосфатов, которые являются активными формами витамина. Пиридоксин представляет собой кофактор в многочисленных энзимных системах, в частности принимает участие в синтезе гема, утилизации аминокислот и в других биохимических реакциях. Детально изучена роль витамина B₆ в развитии гипергомоцистеинемии, имеются убедительные свидетельства эффективности его применения с целью предупреждения цереброваскулярных осложнений данного состояния [4].

Значительное уменьшение концентрации пиридоксина (различных его форм) и других нейротропных витаминов в плазме крови имеет место у пациентов с сахарным диабетом (СД). По этой причине, а также за счет эндотелиальной дисфункции, накопления конечных продуктов гликирования, активации процессов воспаления и иных повреждающих факторов у таких больных повышается риск повреждения ПНС [5].

Актуален вопрос о применении пиридоксина в комбинации с тиамином для коррекции метаболических нарушений у пациентов с СД [6]. Показано, что при назначении нейротропных витаминов у больных замедляется накопление в плазме крови конечных продуктов гликирования, при этом максимальный положительный протективный эффект имеет место у пациентов с ранними, наименее тяжелыми формами поражения органов-мишеней. Убедительно продемонстрирована роль дефицита пиридоксина в патогенезе большого числа токсических (в т. ч. лекарственных) полинейропатий и поражений ПНС другой этиологии [7, 8].

Цианокобаламин имеет исключительное значение для нормальной работы нейронов. Витамин B₁₂ в естественных условиях существует в разнообразных формах (цианокобаламин, метилкобаламин, аденозинкобаламин, гидроксикобаламин). Вместе с тем для того, чтобы выполнять свою важную роль в биохимических процессах, он трансформируется в активную форму — метил- или аденозинкобаламин [9]. Именно метилкобаламин обладает максимальной способностью, по сравнению с другими формами витамина B₁₂, проникать через мембраны в органеллы нейронов и активно включаться в биохимические реакции. Выполняя функции коэнзима, витамин B₁₂ участвует в синтезе метионина из гомоцистеина, активируя важные для организма процессы метилирования белков и ДНК [10].

Изучено влияние витамина B₁₂, применяемого как в монотерапии, так и в комплексе с другими нейротропными витаминами, на поврежденные нейроны ПНС. Так, в эксперименте на животных установлена способность цианокобаламина ускорять восстановление миелиновой оболочки нейронов, тем самым улучшая проводимость по нервным волокнам [11, 12]. Более длительное лечение ассоциировалось с более полной миелинизацией нервных волокон

и более полным восстановлением нарушенных функций, в частности нормализацией скорости проведения нервного импульса [13–15].

Экспериментальные исследования последних лет позволили расширить представление о механизмах восстановления эффекта витамина B₁₂ и установить, что способность витамина B₁₂ стимулировать репаративные процессы в ПНС обусловлена возникающей под его воздействием активацией синтеза трофических факторов нервной ткани [16].

ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОТРОПНЫХ ВИТАМИНОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕВЫМИ СИНДРОМАМИ

На протяжении нескольких десятилетий нейротропные витамины применяются в составе комплексного лечения пациентов с болевыми синдромами, обусловленными, в частности, дегенеративными заболеваниями позвоночника.

Современным комплексным препаратом является Ларигама[®], в 1 мл которого содержится 50 мг тиамин гидрохлорида, 50 мг пиридоксина гидрохлорида и 500 мкг цианокобаламина. Кроме того, в состав препарата входит 10 мг лидокаина, который уменьшает болевые ощущения и существенно не влияет на риск нежелательных побочных явлений. Ампула с препаратом содержит 2 мл раствора для внутримышечного введения. В соответствии с конкретной клинической ситуацией Ларигама[®] вводится внутримышечно по 2 мл в течение 5–10 дней, в дальнейшем возможен переход на пероральный прием нейротропных витаминов либо менее частое введение препарата (2–3 р/нед. в течение 2–3 нед.), курс лечения может быть при необходимости продолжен. В качестве примера приводим собственное клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент В., 54 года, находился под наблюдением на протяжении 2 мес. по поводу спондилогенной дорсопатии, корешкового синдрома L5–S1 слева, обусловленного латеральной грыжей межпозвоночного диска размером до 5,5 мм соответствующей локализации. Болен около 4 лет, обострения — 2 раза в год, размеры грыжи не меняются, от оперативного лечения отказывается. За время последнего обострения на протяжении 1,5 мес. получил два курса нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), при этом болевой синдром несколько уменьшился (с 7 до 5 баллов в покое и с 8 до 6 баллов при движении по визуально-аналоговой шкале, ВАШ). Пациенту рекомендованы: рефлексотерапия, локальное нанесение геля с НПВП, прием диклофенака и Ларигамы[®] внутримышечно по 2 мл в течение 10 дней ежедневно, при необходимости — прием анальгетиков. Через 2 дня имело место уменьшение интенсивности болевого синдрома (с 5 до 4 баллов в покое и с 7 до 5 баллов при движении по ВАШ), а еще через 2 дня пациент отметил значительное уменьшение интенсивности боли (до 3 баллов в покое и до 3 баллов при движении по ВАШ). Рекомендовано продолжить лечение и начать занятия лечебной гимнастикой.

В результате целой серии рандомизированных клинических исследований было продемонстрировано существенное усиление противоболевого эффекта НПВП, которые назначались одновременно с нейротропными

витаминами [17–20]. Благодаря такой комбинации сокращались сроки лечения, причем зависимости лечебного эффекта от типа применявшегося НПВП не установлено.

Многочисленные отчеты о рандомизированных исследованиях позволили выполнить систематический обзор и метаанализ полученных результатов и оценить эффективность и безопасность комбинированной терапии пациентов с дорсопатиями, которые получали диклофенак (75–150 мг/сут) и комплексные препараты витаминов группы В, содержащие тиамин, пиридоксин и цианокобаламин в стандартных дозировках [21]. В обзоре рассмотрены результаты пяти рандомизированных клинических исследований с участием 1207 пациентов, половина из которых получали НПВП и нейротропные витамины (основная группа), тогда как пациенты из группы сравнения получали монотерапию только НПВП в сопоставимых дозировках. В основной группе наблюдалось достоверное сокращение сроков купирования болевого синдрома наполовину (отношение шансов 2,23; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,59–3,13; $p < 0,00001$). Число пациентов, которых было необходимо пролечить для достижения положительного эффекта, в основной группе составило 9 (95% ДИ 6–16; $p = 0,003$). Помимо высокой клинической эффективности, комбинированное лечение характеризовалось хорошей переносимостью и низкой частотой побочных эффектов. Так, количество случаев развития нежелательных явлений существенно не различалось в обеих группах (отношение рисков 0,90; 95% ДИ 0,37–2,17; $p = 0,81$). Следует отметить, что значительная часть пациентов основной группы досрочно прекратила лечение, снизив тем самым риск развития осложнений проводимой терапии. Результаты указанного метаанализа свидетельствуют о том, что комбинированное лечение пациентов с дорсалгией является эффективным и безопасным.

Согласно данным исследований, проведенных в Российской Федерации и за рубежом, одновременное применение НПВП и нейротропных витаминов позволяет не только сократить сроки проводимого по поводу дорсалгии лечения, но и уменьшить лекарственную нагрузку на организм, снизив тем самым риск развития осложнений. Кроме того, оказалось, что комбинированное лечение в ряде случаев улучшает прогноз заболевания, увеличивая продолжительность ремиссии [22]. Обоснованным также является применение нейротропных витаминов в комплексном лечении пациентов с вертеброгенными неврологическими осложнениями в том случае, если у пациента имеется неврологический дефицит, обусловленный компрессией спинальных корешков.

ПРИМЕНЕНИЕ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИНЕЙРОПАТИЯМИ

На сегодняшний день накоплен значительный опыт применения нейротропных витаминов у пациентов с полинейропатиями, развившимися на фоне СД, избыточного потребления алкоголя, при алиментарном авитаминозе. Особенно важно назначение витаминов группы В пациентам с СД, которые получают метформин. Данные литературы свидетельствуют о том, что у таких больных снижено содержание витаминов в организме, что повышает риск развития полинейропатии [23]. Коррекция дефи-

цита нейротропных витаминов способна замедлить прогрессирование патологического процесса, а у некоторых пациентов добиться его регресса [24].

Опубликованы результаты клинических исследований, которые продемонстрировали эффективность применения витаминов группы В для лечения пациентов с полинейропатией на фоне химической алкогольной интоксикации. В частности, показано, что положительный эффект наблюдается не только при возмещении дефицита тиамина у лиц, злоупотребляющих алкоголем, но и при применении комплекса нейротропных витаминов [25]. Это объясняется разнородностью патогенетических механизмов развития алкогольной полинейропатии, в развитии которой важную роль играют нарушения обмена не только тиамина, но и цианокобаламина и пиридоксина.

Имеются сведения об эффективности применения нейротропных витаминов у пациентов со сложным генезом полинейропатии. Так, в исследовании Е.А. Ковражкиной и соавт. [26] было продемонстрировано, что комплексная терапия пациентов с полинейропатией, развившейся на фоне сочетания СД и систематического приема алкоголя, приводила к восстановлению скорости проведения импульса по периферическим нервам (что отражало процессы ремиелинизации), а также клинически значимому регрессу двигательных и чувствительных нарушений.

Несомненный интерес представляет возможность применения нейротропных витаминов для лечения пациентов с полинейропатией (полинейромиопатией) критических состояний. Указанное состояние развивается у больных, длительное время находящихся в условиях реанимационного отделения, при дефиците витаминов в организме в случаях сниженного их поступления с пищей, нарушения синтеза микробиомом кишечника, повышенной утилизации при остром соматическом заболевании и пр. [27]. Результаты клинических исследований позволили установить, что устранение дефицита витаминов в этой ситуации положительным образом сказывается на состоянии сенсорных и моторных нервных волокон, приводит к значительному восстановлению их нарушенных функций [28].

ТРАВМАТИЧЕСКИЕ И КОМПРЕССИОННЫЕ МОНОНЕЙРОПАТИИ

Частым следствием скелетной травмы является поражение периферических нервов, обусловленное как непосредственным воздействием на нервные структуры травмирующей силы, так и компрессией периферических нервов костными отломками и локальным отеком. Изменения тканей в отдаленном периоде после перенесенной травмы могут приводить к развитию туннельных синдромов у пациентов, имеющих анатомические предпосылки к компрессии нервных стволов, а также факторы риска поражения ПНС (нарушения обмена веществ при СД, избыточное потребление алкоголя, недостаточное поступление в организм некоторых витаминов, в частности пиридоксина и тиамина, и пр.) [29].

Туннельные синдромы нередко являются следствием острой травмы кисти или плечевого сустава. Развитие туннельных нейропатий наблюдается при некоторых видах физических нагрузок, в частности у лиц, работа которых связана с ритмичными, многократно повторяющимися движениями, неудобным, нефизиологическим положением тела (например, работа с компьютерной мышью на не-

приспособленной рабочей поверхности). Сочетание ряда неблагоприятных факторов повышает риск развития компрессии нервного ствола. Результаты экспериментальных исследований, проведенных на различных животных моделях с изучением травматического поражения периферических нервов, продемонстрировали, что применение витаминов группы В оказывает значительный положительный эффект. Назначение цианокобаламина животным после перерезки седалищного нерва способствовало более быстрому его структурному и функциональному восстановлению, причем более выраженный эффект имел место при одновременном назначении других витаминов [30, 31].

Интересно, что в условиях эксперимента со сдавлением седалищного нерва крысы на протяжении первых 24 ч от момента травмы в ткани нерва наблюдалось снижение концентрации цианокобаламина [32]. Введение препарата животным с травмой нерва приводило к нормализации содержания витамина В₁₂ в ткани и уменьшению выраженности неврологического дефицита. Данное наблюдение выступает патофизиологическим объяснением целесообразности применения витаминов группы В при лечении травматических поражений периферических нервов.

При отсутствии показаний к оперативному вмешательству для лечения пациентов с травматическими нейропатиями в настоящее время рекомендована терапия, включающая ортезирование, локальное введение глюкокортикостероидов, физиотерапевтические мероприятия (фонофорез лекарственных препаратов, дозированная физическая нагрузка) [33]. В литературе широко обсуждаются вопросы комбинированного немедикаментозного (рефлексотерапия, лазеротерапия) и лекарственного (в т. ч. с применением витаминов группы В) лечения [34, 35].

Имеются результаты многочисленных исследований, подтверждающие эффективность применения комплексных препаратов витаминов группы В при лечении пациентов с мононейропатиями, в т. ч. с туннельными нейропатиями. Отмечено, что применение пиридоксина в дозе 200 мг/сут ассоциировано с достаточно быстрым и полным регрессом болевого синдрома и неврологического дефицита у пациента с синдромом карпального канала, развившимся на фоне избыточных физических нагрузок [36]. В метаанализе 14 исследований, посвященных оценке эффективности применения пиридоксина у пациентов с синдромом карпального канала, отмечено, что восемь исследований показали эффективность включения витаминов в комплексное лечение, тогда как в остальных шести исследованиях положительный результат отсутствовал или не имел достоверного характера [37]. Авторы также отмечают относительно невысокий методологический уровень анализируемых работ, что ограничивает убедительность результатов и говорит о необходимости дальнейших исследований. В целом исследования, посвященные изучению эффективности применения пиридоксина при синдроме запястного канала, свидетельствуют о том, что у значительного числа пациентов имеет место регресс болевого синдрома, который не всегда сопровождается позитивным изменением данных электронейрографии. Эти же исследования указывают также на дозозависимый характер эффекта [38].

Эффективность применения витаминов В в комплексном лечении пациентов с синдромом карпального канала была убедительно продемонстрирована в ходе открыто-

го мультицентрового исследования, в котором 48 пациентов получали комбинацию цианокобаламина и других метаболитических средств, а также обезболивающие препараты — НПВП [39]. Авторы отметили, что через 2 мес. лечения статистически значимо уменьшалась интенсивность болевого синдрома (с 17,3±5,9 балла до 10,3±6,1 балла по ВАШ, $p < 0,001$). При этом отмечено, что применение витаминного комплекса позволило отказаться от приема НПВП в 77,4% случаев.

Также положительный эффект комбинированной терапии, включающей применение цианокобаламина, имел место у пациентов с поражением периферических нервов вследствие острой травмы или сдавления при дегенеративных поражениях позвоночника [40]. Авторы отметили, что положительный эффект касался как купирования или существенного уменьшения выраженности болевого синдрома (ноцицептивного и нейропатического), так и увеличения степени функциональной независимости пациентов.

Согласно данным опубликованного недавно обзора публикаций, посвященных результатам лечения пациентов с травматическими поражениями периферических нервов, максимальный эффект от применения витаминов группы В выражался в купировании нейропатического болевого синдрома [41]. В относительно меньшей степени на проводимую терапию отвечают другие клинические проявления заболевания, в частности двигательные нарушения. По мнению авторов, для лечения пациентов с травмой периферического нерва целесообразно использовать комбинированную терапию с назначением препаратов, имеющих различные точки приложения.

В целом, как показали результаты метаанализа 15 рандомизированных клинических исследований (1707 пациентов с различными по этиологии периферическими нейропатиями, включая постгерпетические), и монотерапия метилкобаламином, и применение комбинированного лечения витаминами группы В более эффективны по сравнению с плацебо в отношении регресса болевого неврологического дефицита, при этом назначение комплекса нейротропных витаминов более эффективно, чем назначение только метилкобаламина, в отношении функционального восстановления и восстановления проводимости по периферическим нервам [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о роли нарушений обмена витаминов группы В в развитии заболеваний ПНС и дают основания считать, что введение в организм таких больных препаратов нейротропных витаминов способно оказать положительное влияние на морфологическое и функциональное состояние периферических нервов. Одновременно следует использовать и другие терапевтические возможности. Так, применение препаратов витаминов группы В наряду с НПВП и миорелаксантами позволяет добиться более быстрого и полного купирования боли у пациентов со скелетно-мышечными синдромами (цервикалгия, дорсалгия). Комбинированное лечение позволяет сократить сроки лечения, уменьшить дозы применяемых лекарственных препаратов и тем самым снижает лекарственную нагрузку на организм пациента.

Благодарность

Редакция благодарит ООО «Гротекс» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Acknowledgment

Editorial Board is grateful to LLC Grotex for the assistance in technical edition of this publication.

Литература/References

1. Abdoulaye B. Metabolic and structural role of thiamine in nervous tissues. 2008;28(7):923–931. DOI: 10.1007/s10571-008-9297-7.
2. Aleshin V.A., Mkrtychyan G.V., Bunik V.I. Mechanisms of non-coenzyme action of thiamine. Biochemistry (Mosc). 2019;84(8):829–850. DOI: 10.1134/S0006297919080017.
3. Shible A., Ramadurai D., Gergen D., Reynol M. Dry Beriberi due to thiamine deficiency associated with peripheral neuropathy and Wernicke's encephalopathy mimicking Guillain-Barré syndrome: A case report and review of the literature. Am J Case Rep. 2019;20:330–334. DOI: 10.12659/AJCR.914051.
4. Morava E. Guidelines on homocystinurias and methylation defects: a harmonized approach to diagnosis and management. J Inher Metab Dis. 2017;40(1):1–2. DOI: 10.1007/s10545-016-9998-x.
5. Nix W., Zirwes R., Bangert V. et al. Vitamin B status in patients with type 2 diabetes mellitus with and without incipient nephropathy. Diabetes Res Clin Pract. 2015;107(1):157–165. DOI: 10.1016/j.diabres.2014.09.058.
6. Cetin E., Civelek S., Andican G. et al. Plasma AGE-peptides and C-peptide in early-stage diabetic nephropathy patients on thiamine and pyridoxine therapy. Minerva Med. 2013;104(1):93–101. PMID: 23392542.
7. Van der Watt J.J., Harrison T., Benatar M., Heckmann J. Polyneuropathy, anti-tuberculous treatment and the role of pyridoxine in the HIV-AIDS era. Int J Tuberc Lung Dis. 2011;15(6):722–728. DOI: 10.5588/ijtld.10.0284.
8. Panjawatnan P., Charoenkwan P., Katanyuwong K., Choeprasert W. Vincristine-induced polyneuropathy in a child with stage I Wilms' tumour presenting with unilateral abducens nerve palsy. BMJ Case Rep. 2014;2014:bcr2014204524. DOI: 10.1136/bcr-2014-204524.
9. McDowell L.R. Vitamins in Animal and Human Nutrition. John Wiley&Sons; 2008.
10. Banerjeeand R., Ragsdale S. The many faces of vitamin B₁₂: catalysis by cobalamin-dependent enzymes. Ann Rev Biochem. 2003;72:209–247. DOI: 10.1146/annurev.biochem.72.121801.161828.
11. Sonobe M., Yasuda H., Hatanaka I. et al. Methylcobalamin improves nerve conduction in streptozotocin-diabetic rats without affecting sorbitol and myo-inositol contents of sciatic nerve. Horm Metab Res. 1988;20(11):717–718. DOI: 10.1055/s-2007-1010925.
12. Watanabe T., Kaji R., Oka N. et al. Ultrahigh dose methylcobalamin promotes nerve regeneration in experimental acrylamide neuropathy. J Neurol Sci. 1994;122(2):140–143. DOI: 10.1016/0022-510x(94)90290-9.
13. Okada K., Tanaka H., Temporin K. et al. Methylcobalamin increases Erk1/2 and aktactivities through the methylation cycle and promotes nerve regeneration in a rat sciatic nerve injury model. Exp Neurol. 2010;222(2):191–203. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.12.017.
14. Mizukami H., Ogasawara S., Yamagishi S. et al. Methylcobalamin effects on diabetic neuropathy and nerve protein kinase C in rats. Eur J Clin Invest. 2011;41(4):442–540. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2010.02430.x.
15. Jacobs A., Cheng D. Management of diabetic small fiber neuropathy with combination L-methylfolate, methylcobalamin, and pyridoxal 5'-phosphate. Rev Neurol Dis. 2011;8(1–2):39–47.
16. Sun Y., Lai M., Lu C. Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials. Acta Neurol Taiwanica. 2005;14(2):48–54.
17. Mibielli M., Geller M., Cohen J. et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: The DOLOR study. Curr Med Res Opin. 2009;25(11):2589–2599. DOI: 10.3111/13696990903246911.
18. Батышева Т.Т., Бойко А.Н., Камчатнов П.Р. и др. Результаты изучения эффективности применения комбинации препаратов артрозан и комбилипен у пациентов с острой болью в нижней части спины. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;108(8):67–71. [Batysheva T.T., Boyko A.N., Kamchatnov P.R. et al. Results of the study of the effectiveness of the combination of drugs arthrozan and combilipen in patients with acute lower back pain. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2011;108(8):67–71 (in Russ.).]
19. Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Камчатнов П.Р. и др. Нейродикловит: возможность применения у пациентов с болью в спине. Фарматека. 2010;7(201):63–69. [Boiko A.N., Batysheva T.T., Kamchatnov P.R. et al. Neurodiclovitis: the possibility of using in patients with back pain. Farmateka. 2010;7(201):63–69 (in Russ.).]
20. Deng X.-T., Han Y., Liu W.-T., Song X.-J. B Vitamins potentiate acute morphine antinociception and attenuate the development of tolerance to chronic morphine in mice. Pain Med. 2017;18(10):1961–1974. DOI: 10.1093/pm/pnw358.
21. Calderon-Ospina C.-A., Nava-Mesa M.O., Ariza C. Effect of combined diclofenac and B vitamins (thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin) for low back pain management: systematic review and meta-analysis. Pain Med. 2020;21(4):766–781. DOI: 10.1093/pm/pnw358.
22. Камчатнов П.Р. Повышение эффективности и безопасности лечения пациентов с поясничной болью. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(10):28–33. DOI: 10.17116/jnevro201611610128-33. [Kamchatnov P.R. Improving the effectiveness and safety of treatment of patients with lumbar pain. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2016;116(10):28–33 (in Russ.).] DOI: 10.17116/jnevro201611610128-33.
23. Aroda V.R., Edelstein S.L., Goldberg R.B. et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(4):1754–1761. DOI: 10.1210/jc.2015-3754.
24. Hansen C.S., Jensen J.S., Ridderstråle M. et al. Vitamin B₁₂ deficiency is associated with cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. J Diabetes Complications. 2017;31(1):202–208. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.08.025.
25. Koike H., Iijima M., Sugiura M. et al. Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy. Ann Neurol. 2003;54:19–29. DOI: 10.1002/ana.10550.
26. Ковражкина Е.А. Демиелинизирующие формы полинейропатий пациентов с сахарным диабетом и хронической алкогольной интоксикацией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;105(5):42–46. [Kovrazhkina E.A. Demyelinating forms of polyneuropathies in patients with diabetes mellitus and chronic alcohol intoxication. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2012;105(5):42–46 (in Russ.).]
27. Baek W., Kim Y., Kim J., Yoon B. Acute Crit Care. Critical Illness Neuromyopathy Complicating. Cardiac Surgery. 2018;33(1):51–56. DOI: 10.4266/acc.2016.00255.
28. Koshy K., Zochodne D.W. Neuromuscular complications of critical illness. Handb Clin Neurol. 2013;115:759–780. DOI: 10.1016/B978-0-7020-4088-7.00108-5.
29. Tseng C.H., Liao C.C., Kuo C. et al. Medical and non-medical correlates of carpal tunnel syndrome in a Taiwan cohort of one million. Eur J Neurol. 2012;19(1):91–97. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03440.x.
30. Horasanli B., Hasturk A., Arikani M. et al. Comparative evaluation of the electrophysiological, functional and ultrastructural effects of alpha lipoic acid and cyanocobalamin administration in a rat model of sciatic nerve injury. J Back Musculoskelet Rehabil. 2017;30(5):967–974. DOI: 10.3233/BMR-150386.
31. Hobbenaghi R., Javanbakht J., Hosseini E. et al. Neuropathological and neuroprotective features of vitamin B₁₂ on the dorsal spinal ganglion of rats after the experimental crush of sciatic nerve: an experimental study. Diagn Pathol. 2013;8:123–129. DOI: 10.1186/s13000-016-0578-z.
32. Altun I., Kurutaş E.B. Vitamin B complex and vitamin B12 levels after peripheral nerve injury. Neural Regen Res. 2016;11(5):842–845. DOI: 10.4103/1673-5374.177150.
33. Genova A., Dix O., Saefan A. et al. carpal tunnel syndrome: a review of literature. Cureus. 2020;12(3): e7333. DOI: 10.7759/cureus.7333.
34. Choi G.-H., Wieland L.S., Lee H. Acupuncture and related interventions for the treatment of symptoms associated with carpal tunnel syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2018;12(12):CD011215. DOI: 10.1002/14651858.CD011215.pub2.
35. Huang Z.F., Lin B.Q., Torsha T. Effect of Mannitol plus Vitamins B in the management of patients with piriformis syndrome. Musculoskelet Rehabil. 2019;32(2):329–337. DOI: 10.3233/BMR-170983.
36. Ryan-Harshman M., Aldoori W. Carpal tunnel syndrome and vitamin B6. Can Fam Phys. 2007;53(7):1161–1162.

37. Aufiero E., Stitik T., Foye P., Chen B. Pyridoxine hydrochloride treatment of carpal tunnel syndrome: a review. *Nutr Rev.* 2004;62(3):96–104. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2004.tb00030.x.
38. Goodyear-Smith F., Arroll B. What can family physicians offer patients with carpal tunnel syndrome other than surgery? A systematic review of nonsurgical management. *Ann Fam Med.* 2004;2:267–273. DOI: 10.1370/afm.21.
39. Negrão L., Nunes P. Portuguese Group for the Study of Peripheral Neuropathy. Uridine monophosphate, folic acid and vitamin B12 in patients with symptomatic peripheral entrapment neuropathies. *Pain Manag.* 2016;6(1):25–29. DOI: 10.2217/pmt.15.60.
40. Goldberg H., Mibielli M.F., 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;10:397–404. DOI: 10.2147/JPR.S123045.
41. Mostacci D., Liguori R., Cicero A. Nutraceutical Approach to Peripheral Neuropathies: Evidence from Clinical Trials. *Curr Drug Metab.* 2018;19(5):460–468. DOI: 10.2174/1389200218666171031145419.
42. Sawangjit R., Thongphu S., Chaichompu W., Phumart P. Efficacy and Safety of Mecobalamin on Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Altern Complement Med.* 2020 Jul 21. Online ahead of print. DOI: 10.1089/acm.2020.0068.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Чугунов Александр Вильмирович — к.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4506-8095.

Казаков Кирилл Алексеевич — ассистент кафедры травматологии и ортопедии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-1280-0422.

Казаков Алексей Юрьевич — д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-2367-545X. **Контактная информация:** Казаков Кирилл Алексеевич, e-mail: kirillkazakov_92@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 24.09.2020, поступила после рецензирования 08.10.2020, принята в печать 22.10.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Alexander V. Chugunov — *Cand. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4506-8095.*

Kirill A. Kazakov — *Assistant of the Department of Traumatology and Orthopedics, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str. Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1280-0422.*

Alexey Yu. Kazakov — *Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2367-545X.*

Contact information: Kirill A. Kazakov, e-mail: kirillkazakov_92@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 24.09.2020, revised 08.10.2020, accepted 22.10.2020.**