

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№4/23

EFiC
EUROPE AGAINST PAIN


АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ

ЛОГОС ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

PAININFO.RU



НЕЙРОБИОН®

Витамины B₁+B₆+B₁₂

НЕЙРОБИОН® – оригинальный лекарственный препарат, применяется в 75 странах мира²



- Лидирующий бренд в мире^{*1}
- Более 60 лет клинического применения²
- Терапевтические дозировки витаминов B₁+B₆+B₁₂³
- Не содержит лидокаин и бензиловый спирт³
- Липофильный тиамин в составе Нейробион® таблетки обладает заметно более высокой биодоступностью, чем его водорастворимые аналоги⁴
- Возможность ступенчатой терапии³

*Данные по продажам в `000 долларах США, в упаковках. Нейробион® занимает лидирующую позицию по продажам в группе Витамины B₁ и его комбинации, как по сумме продаж в ценах производителя, так и по сумме продаж в упаковках

1. Источник: IQVIA MIDAS продажи группы A11D - ВИТАМИНЫ B₁ И ЕГО КОМБИНАЦИИ, продажи за периоды MAT 06 2019 и MAT 06 2020.

2. <https://www.prnewswire.co.uk/news-releases/merck-serono-celebrates-the-50-year-anniversary-of-neurobion-159834275.html>

3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нейробион® таблетки покрытые оболочкой ЛС-001540, Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нейробион® раствор для внутримышечного введения ЛСР-004589/08

4. Хемореактивный анализ молекул тиамина дисульфида, тиамина гидрохлорида и бенфотиамина. Опубликовано в журнале: «Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика» 2017; 9(2):50-57.

Громова О.А., Торшин И.Ю., Стаховская Л.В., Федотова Л.Э.

R1107715-08082022-НСП-NEU

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№4/23

СОДЕРЖАНИЕ

От редакции

Утерянное искусство врачевания 3
Laun B.

Обзоры

Полинейропатии с нарушением чувствительности. Диагностика и лечение 8
Клинический обзор. Современное состояние проблемы
Gwathmey K. G., Pearson K. T.

Клинические исследования

Нейробиологические механизмы действия и клиническая эффективность
витаминов группы В при боли 30
Ан. Б. Данилов, И. М. Шугурова

Мнение экспертов

Боль в спине: тандем классики и новизны 38
А. В. Наумов, Н. О. Ховасова

Междисциплинарный подход

Важность сна для людей с хронической болью:
современные данные и доказательства 43
Whale K., Gooberman-Hill R.

Главный редактор

Данилов Андрей Борисович — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Редакционный совет

Голубев Валерий Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, президент Ассоциации междисциплинарной медицины

Иваничев Георгий Александрович — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и рефлексотерапии Казанской государственной медицинской академии

Камчатнов Павел Рудольфович — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Кукушкин Михаил Львович — доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией патофизиологии боли УРАМН НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН

Курушина Ольга Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой нервных болезней Волгоградского государственного медицинского университета

Шишков Василий Афанасьевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней с курсом нейрохирургии, мануальной терапии Уральской государственной медицинской академии, ведущий научный сотрудник Екатеринбургского медицинского научного центра, руководитель Уральского неврологического реабилитационного центра

Ральф Барон (Германия) — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела по исследованию и лечению боли неврологического факультета Кильского Университета, член административного комитета Специальной группы по проблеме нейропатической боли (NeuPSIG) Международной ассоциации по изучению боли (IASP)

Рудольф Ликар (Австрия) — профессор кафедры анестезиологии и интенсивной терапии медицинского факультета университета Грац в Австрии, руководитель клиники боли региона Каринтия в Австрии, секретарь Австрийского общества боли

Рейнхард Ситтль (Германия) — доктор медицины, медицинский директор междисциплинарного центра противоболевой терапии университетского госпиталя города Эрлангена в Германии, член образовательного комитета EFIC

Дэвид Паттерсон (США) — доктор психологии и доктор медицины (Ph. D.), профессор кафедры реабилитационной медицины, кафедры хирургии и кафедры психологии университета штата Вашингтон, США, начальник подразделения психологии реабилитации и председатель этического комитета медицинского центра Харборвью в Сизтле

Роберто Казале (Италия) — профессор, руководитель отделения нейрофизиологии Научно-исследовательского института реабилитации, Монтеканно, руководитель образовательной школы по боли под эгидой Европейской федерации боли

Редакционная коллегия

Абузарова Гузель Рафаиловна — кандидат медицинских наук, и. о. руководителя Центра паллиативной помощи онкологическим больным при МНИОИ им. П.А. Герцена, доцент кафедры онкологии ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Амелин Александр Витальевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, зав. лабораторией нейрофизиологии и фармакологии боли Института фармакологии им. А.В. Валдымана

Данилов Алексей Борисович — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Каратеев Андрей Евгеньевич — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник ГУ «Институт ревматологии РАМН»

Рачин Андрей Петрович — доктор медицинских наук, профессор, зав. отделением медицинской реабилитации пациентов с расстройствами функции нервной системы ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии»

Шаров Михаил Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней стоматологического факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, член Европейского форума по борьбе с болевыми ощущениями, заведующий нейростоматологическим отделением ГКБ № 50, врач высшей категории

Журнал «Manage pain»

<http://logospress.ru>

Редакция журнала

Директор: Гейне М.В.

Руководитель проекта: Шугурова И.М., к.б.н.

Руководитель отдела маркетинга: Лебедева Е.В.

Компьютерный дизайн: ИП Солодилов Е.В.

Перевод:

LP-Bureau

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение издания допускается без размещения знака информационной продукции.

Свидетельство о регистрации СМИ:

ПИ № ФС77-57781

Тираж: 15 000 экз.

Адрес редакции:

111250, Москва, ул. Красноказарменная, 12

e-mail: info@logospress.ru

<http://logospress.ru>



ИЗДАТЕЛЬСТВО

Утерянное искусство врачевания

«Пациент ищет врача, которому может спокойно изложить свои жалобы, не опасаясь в результате быть подвергнутым многочисленным процедурам. Такой врач никогда не станет рассматривать пациента как статистическую единицу, не рекомендует ему мер, способных ухудшить жизнь ради отсрочки смерти. Он не станет преувеличивать опасность несерьезных заболеваний и преуменьшать значение более тяжелых. И, самое главное, это должен быть человек, чья забота о пациентах вызвана желанием служить людям, которое он считает своей великой привилегией».

Эти слова принадлежат известному врачу, кардиологу, лауреату Нобелевской премии мира, Бернарду Лауну. В своей книге «Утерянное искусство врачевания» он на примере американской системы здравоохранения с глубоким профессиональным пониманием анализирует «недуги» современной медицины. Мы цитируем основные мысли автора, которые должны заставить нас задуматься...*

Возможности современной медицины впечатляют. Совершаются потрясающие научные открытия, многие неизлечимые и смертельные в прошлом заболевания теперь поддаются лечению, увеличилась продолжительность жизни, качественно улучшилось состояние здоровья населения. Однако еще, пожалуй, никогда пациенты не были так недовольны врачами. Хотя современные врачи обладают возможностью успешно лечить многие заболевания и продлевать людям жизнь, американцы относятся к ним с подозрением, недоверием и, можно сказать, враждебно настроены к ним. Сами же врачи с трудом и недоумением вынуждены признать, что переживают настоящий кризис профессии. На медицину в США тратятся огромные средства, до 1 млрд долларов в год, однако не все эти деньги приносят реальную пользу.

Кризисное состояние медицины объясняется не только раздутыми ценами. Причины кризиса гораздо серьезнее. Мне кажется, что медицина утратила свой основной подход к пациенту, если не сказать, душу. Неуловимая, невыразимая словами связь между врачом и пациентом, которая культивировалась веками, оказалась разорванной.

За годы врачебной практики я наблюдал невероятный взлет авторитета медицины, за которым последовал быстрый спад, продолжающийся и сегодня. В середине нынешнего века профессия врача считалась самой выдающейся из всех, однако впоследствии, с каждым новым открытием в области медицины образ врача все больше тускнел и терял свою значимость. Сегодня у медиков столь же низкая репутация, как и во времена Экклезиаста, который говорил: «Согрешивший перед Создателем, да попадет в руки к врачу».

Оглядываясь на 45 лет своей медицинской практики, я замечаю, что исчезло нечто жизненно важное. Мне кажется, что медицина, подобно Фаусту, заключила своего рода сделку. Связь «врач — пациент», основанная на взаимной привязанности и доверии, выпестованная в течение трех тысячелетий, заменена совершенно другим типом отношений. Исцеление подменили лечением, уход — бесстрастным выполнением обязанностей, а умение слушать — технологическими процедурами. Врач больше не занимается личностью больного, а лишь «ремонтирует» отдельные, неправильно работающие части биологической системы. При этом душевное состояние пациента чаще всего не учитывается.

Естественно, одной из причин является все возрастающее внедрение в медицину технологии. История болезни, составленная «по старинке», кажется расплывчатой, неоднозначной, субъективной и даже неправильной по сравнению с результатами ультразвукового исследования, ядерного магнитного резонанса, компьютерной томографии, эндоскопии или ангиографии. Кроме того, чтобы составить полную историю болезни, требуется немало времени. Некоторые медицинские работники считают, что приборы позволяют вообще не разговаривать с пациентами.

Врачи теряют уважение и из-за невероятного высокомерия, которое прививается еще студентам-медикам. Их учат рассматривать человека как систему сложных биологических факторов, а болезнь — как результат неправильной работы каких-либо органов или систем регуляции. Пользуясь этой моделью, врач с точностью ученого использует для лечения мудреные приборы и передовые методы.

* Бернард Лаун. Утерянное искусство врачевания. ИД «Крон-ПРЕСС», Москва, 1998 г.

Такое положение обусловлено не только современными философскими взглядами на болезнь, но и экономическими изменениями. Общество все больше полагается на технологию, чем на человеческое общение. Врач затрачивает в десять раз больше времени на проведение операции или инвазивной диагностической процедуры, чем на общение с пациентом или его семьей. В настоящее время медицина уделяет основное внимание острым заболеваниям и оказанию неотложной помощи, а не профилактике и сохранению здоровья. Так как превентивная медицина, требующая наименьших денежных затрат, отнимает слишком много времени, ее практически игнорируют. Но для поддержания здоровья необходимы тщательные и скрупулезные профилактические меры.

Я убежден, что лишь экономическими стимулами ситуацию не исправить. Состояние упадка будет продолжаться до тех пор, пока в медицине не возродятся традиции целительства. Эссеист Анатолий Бройярд незадолго до смерти от рака предстательной железы писал своему врачу: «Я не стал бы просить доктора уделить мне побольше времени. Я просто хочу, чтобы он полностью посвятил мне себя хотя бы на пять минут, стал близким мне человеком, поддержал не только мою плоть, но и душу, ведь люди по-разному переживают болезнь... Я хотел бы, чтобы врач сделал анализ меня самого — так же, как он делает анализ моей крови или состояния костей, прощупал меня, как он прощупывает мою простату. Без такого внимания, пусть даже самого незначительного, я — это лишь моя болезнь».

Я хочу не только поделиться с читателем врачебным опытом, но и донести до него своего рода послание, некую идею, жизненно важную в наше тревожное время. В современную эпоху, когда личность вынуждена забиваться в черную дыру своего «я», медицина с человеческим лицом имеет право на существование более, чем когда-либо.

Я не могу категорически утверждать, что наука не должна брать на себя задачи по исцелению. Напротив, лучшие результаты достигаются в том случае, когда наука и искусство исцеления применяются совместно, когда тело и дух врачуются одновременно. Только задумавшись о судьбе отдельного человека, задавленного страхом и болью, врачи смогут выработать индивидуальный подход к каждому пациенту. Больной станет для врача личностью, а не просто записью о болезни в медицинской карте. Такой широкий подход поможет преодолеть заскорузлость клинических представлений, отточить точность суждений и преодолеть агонию принятия решений. Врач сможет мужественно преодолевать сомнения, которые не могут быть адекватно разрешены лишь с по-

мощью технических средств. Пациент и врач станут равноправными партнерами. Если пациент ощущает поддержку, исцеление становится гораздо более эффективным. Более полувека назад врач из Бостона Фрэнсис Пибоди сказал, что весь секрет лечения состоит в том, что за пациентом надо ухаживать. Уже во время первого визита врач завоеует доверие пациента, если просто внимательно выслушает его. Чуткое отношение является самым мощным диагностическим «прибором» из всех, имеющихся в его арсенале. Врач, внимательно составляющий историю болезни, ставит правильный диагноз в 70 % случаев, а это гораздо более высокий показатель, чем у всех доступных в настоящее время тестов и приборов. Причина такой эффективности очевидна: большинство жалоб пациента, даже не связанных напрямую с заболеванием, являются функциональными, т. е. происходящими из общего нарушения работы организма. Нарушения в работе сердца очень часто нельзя определить при помощи самых современных технологий, но они не укроются от чуткого уха, привыкшего улавливать самые затаенные признаки, или от внимательного взгляда, способного установить проявления возникших нарушений.

Хладнокровные реалисты могут счесть все вышеизложенное не более чем романтическим вздором, однако даже они не останутся равнодушными к серьезной экономической выгоде. Самый дешевый и эффективный способ правильно поставить диагноз — полностью посвятить свое внимание пациенту. Например, боль в груди у людей среднего возраста является довольно распространенной жалобой, которая ведет к назначению трудоемких и дорогостоящих анализов. Реакция врача на такую жалобу весьма типична. После беглого осмотра пациенту сообщают, что необходимо пройти тесты на выявление стенокардии, являющейся признаком серьезного коронарного заболевания или ишемической болезни сердца. Естественно, пациент стремится пройти эти тесты как можно скорее. По истечении нескольких беспокойных недель, во время которых проводятся многочисленные дорогостоящие исследования, пациент получает первичную ангиограмму, а затем узнает, что у него все в порядке, и боль в груди не связана с заболеванием сердца. Пациент преисполнен благодарности к опыту и добросовестности: врача, глубоко потрясен магическими возможностями современной технологии, способной заглянуть внутрь его сердца. Такая реакция лишней раз убеждает врача, что он идет по правильному пути. Более того, врач утверждает в том, что, примеряя на себя тунику Кассандры и предвидя самое худшее, он получит гораздо большее моральное и финансовое удовлетворение.



Однако, основываясь на почти полувековом опыте лечения многих тысяч пациентов, я считаю, что все это пустозвонство абсолютно ни к чему. В 90 % подобных случаев отсутствие стенокардии можно определить просто при тщательном и неторопливом, осмотре. Именно так считал доктор Уильям Геберден, который первым дал исчерпывающее описание стенокардии более 200 лет назад, и до сих пор никакие технические новшества не смогли опровергнуть его точку зрения.

При внимательном осмотре в большинстве случаев обнаруживается, что боль в груди вызвана остеохондрозом, психологическим стрессом, несварением желудка или другими общими заболеваниями. Ишемическая болезнь сердца редко наблюдается в отсутствие расстройств липидного обмена, сахарного диабета или гипертензии, особенно если наследственность пациента в плане сердечных заболеваний не отягощена, он не курит и не подвергался психологическим стрессам. Вся эта информация может быть получена при составлении истории болезни и при проведении простейших лабораторных тестов. Внимательное отношение позволяет в таком случае избавить пациента от лишних волнений и сэкономить государственные деньги, так как первый путь примерно в 50 раз дороже второго. Только на ненужное диагностирование причин боли в груди

мы ежегодно тратим миллиарды долларов. Кризис в медицине объясняется кризисным состоянием отношения врачей к своим пациентам.

Думаю, что здесь скептически настроенные читатели зададутся вопросом, почему они должны доверять моему мнению, столь отличному от той информации о здравоохранении, которая доступна в настоящее время. В течение многих лет я собирал медицинские данные. В конце рабочего дня я частенько делал записи о наблюдениях за своими пациентами. Записывая их жалобы, я постепенно понял, что наибольший интерес для меня представляет именно уникальность каждого пациента.

В 1942 г. я поступил в медицинский институт Джона Хопкинса и был восхищен психиатрией как способом понимания поведения человека. Однако вскоре я забросил психиатрию из-за ее недостаточной научной точности и кажущегося средневекового догматизма. Я преклонялся перед упорядоченностью, идеальной симметрией и возможностью прогнозирования, которые допускались наукой. Естественно, психиатрия тогда была не для меня. В своем юношеском романтизме я считал, что скоро наука раскроет все тайны человеческого организма и выявит процессы, приводящие к возникновению заболеваний. Я верил в современные научные и технологические открытия

и страстно желал сделать свой вклад в развитие науки.

В те времена кардиология была на передовой линии быстро развивающейся медицины. Когда в 1945 г. я закончил институт, нобелевские лауреаты Андре Ф. Коурнанд и Дикинсон У. Ричарде предложили использование сердечного катетера. Впервые реальной стала возможность без риска для жизни больного проникнуть в сердечные клапаны и в течение нескольких минут получить необходимые данные. Диагностика немедленно превратилась из квалифицированного «гадания», представляющего многовековой опыт клинических наблюдений, в точное научное исследование, основанное на прямых измерениях. Новые возможности хирургии позволили исправлять врожденные дефекты сердца, оперировать сердечные клапаны и восстанавливать проходимость коронарных артерий. Кардиология вобрала в себя все самое лучшее.

Когда я приступил к врачебной практике, такие болезни, как туберкулез и полиомиелит, были почти побеждены и сердечные заболевания стали главной причиной смерти в индустриально развитых странах. В Соединенных Штатах каждые 90 секунд от заболеваний сердца умирал один человек. Предстояло решить огромное количество сложных и интересных проблем. Революционные научные изыскания приводили к разработке новых методов и приборов, а также точнейших способов диагностики. Многие смертельные в прошлом заболевания стали излечимы. В те дни все мы были исполнены оптимизма.

В 1950 г. я приехал в Бостон, чтобы работать под руководством одного из величайших кардиологов нашего века доктора Самуэля А. Левайна, профессора Гарвардского медицинского института при больнице Питера Бента (ныне больница им. Бригема). Мое первое исследование было посвящено наперстянке — средству, которое в течение двух веков использовалось в качестве сырья для производства сердечных препаратов. Они весьма эффективны, но их употребление может повлечь за собой серьезные нарушения сердечного ритма и даже смерть. Моя исследовательская работа была посвящена роли калия в коррекции последствий применения препаратов наперстянки.

Открытия совершались одно за другим. В молодые годы я получил широкую известность благодаря предложению использовать постоянный ток для восстановления сердечной деятельности, а так-

же кардиоверсию, или электроимпульсную терапию, применяемую при тахикардии, т. е. при неравномерном учащенном сердцебиении. Эти открытия спасли многие тысячи жизней, положили начало созданию отделений интенсивной терапии для больных с острой коронарной недостаточностью и обеспечили глобальный прорыв в хирургии сердца, включая шунтирование закупоренных коронарных артерий. Наша работа также пролила свет на острейшую проблему — внезапную смерть от остановки сердца, поскольку появилась реальная возможность ее профилактики.

Другой важной фигурой в моей жизни стал профессор Фредерик Стар, основавший кафедру питания в Гарвардском институте общественного здоровья. Он вдохновил меня на первые исследования в области медицины. Будучи руководителем большой исследовательской лаборатории на его факультете, я не бросил медицинскую практику. Каждую неделю я принимал пациентов и участвовал в ежедневных больничных обходах. Таким образом, мои медицинские взгляды основаны не только на академических знаниях, но и на собственной клинической практике.

На формирование моих философских убеждений повлияло многое. Я родился за границей, унаследовал многие еврейские традиции, страстно люблю книги и — что самое главное — бесконечно предан медицине. Почти полувековая практика только увеличила мое восхищение магическим искусством исцеления. Я хочу привести здесь слова великого врача и философа XII века Маймонида, который говорил: *«Я никогда не должен забывать о том, что мой пациент — это человек, испытывающий боль. Я никогда не должен считать его лишь инструментом в руках болезни».*

Я считаю, что быть врачом — великая привилегия. Врач всегда в первых рядах несравненного театрального представления, которое называется жизнью. Искусство может имитировать жизнь, но никогда не подменит ее. Врач — это зритель, смотрящий на завораживающую панораму событий, отражающих социальные и культурные события эпохи. Я часто испытывал чувство вины перед пациентами, которым уже нельзя было помочь. Редко кому позволено так глубоко заглянуть в жизнь другого человека. Но при этом нет большей радости, чем помочь ему сохранить и продлить жизнь. Эта книга — скромный дар моим пациентам, которые были моими главными учителями и помогли мне стать врачом.

XIV МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС

MANAGE PAIN

УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ!



*На правах рекламы

6-8 НОЯБРЯ 2023

📍 Олимпийский проспект, 18/1 **Азимут Сити Отель Олимпик Москва**



Участие бесплатное, регистрация на конгресс по QR коду

Приглашаются неврологи, терапевты, врачи семейной медицины, психологи, психиатры, анестезиологи, хирурги, нутрициологи, урологи, гастроэнтерологи, эндокринологи, гинекологи и врачи других специальностей, чья профессиональная деятельность связана с изучением, диагностикой и лечением болевых синдромов.

Полинейропатии с нарушением чувствительности. Диагностика и лечение

Клинический обзор.

Современное состояние проблемы

Реферативный перевод

Источник: British Medical Journal 2019; 365:1108 doi: 10.1136/bmj. l1108

Gwathmey K. G.* , Pearson K. T.*

* Университет Содружества Вирджинии, отделение неврологии, Ричмонд, США

Реферативный перевод подготовлен:

Ан. Б. Данилов, д-р мед наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО, Первый МГМУ м. И. М. Сеченова, г. Москва

И. М. Шугурова, канд. биол. наук, ИМГ РАН, г. Москва

Полинейропатии с нарушением чувствительности, вызванные дисфункцией периферических сенсорных нервных волокон, представляют собой неоднородную группу нарушений, от широко распространенной диабетической нейропатии до редких сенсорных нейропатий. Симптомы, скорость развития, течение со временем, тяжесть и последующая заболеваемость различны и зависят от типа пораженных волокон и причины, лежащей в основе. Повреждение тонких нервных волокон с тонкой миелиновой оболочкой и безмиелиновых волокон приводит к нейропатической боли, тогда как повреждение крупных миелинизированных сенсорных афферентных волокон приводит к проприоцептивным нарушениям и атаксии. Причины этих нарушений разнообразны и включают метаболические, токсические, инфекционные, воспалительные, аутоиммунные и генетические нарушения. Часты идиопатические сенсорные полинейропатии, хотя их следует рассматривать как диагноз, ставящийся методом исключения. Диагностическая оценка включает электрофизиологическое исследование, в том числе исследования нервной проводимости,

гистологический анализ нервной ткани, исследования сыворотки и, иногда, исследования вегетативной системы и анализ спинномозговой жидкости. Лечение этих заболеваний зависит от лежащей в основе причины и может включать иммунотерапию, снижение факторов риска, симптоматическое лечение и генную терапию, такую как недавно разработанная терапия семейной амилоидной полинейропатии интерферирующей РНК и антисмысловыми нуклеотидами. Многие из этих нарушений не имеют специфической терапии, в таких случаях лечение остается симптоматическим и поддерживающим. Чтобы совершенствовать лечение, необходимо подробнее исследовать патологическую физиологию повреждения нервов при данных полинейропатиях. Клинический обзор, обобщающий все известные данные о полинейропатиях с нарушением чувствительности с 2000 г. по 2018 г., был подготовлен Gwathmey K.G. и Pearson K.T. из университета Вирджинии и опубликован в Британском медицинском журнале (Gwathmey K.G., Pearson K.T. Diagnosis and management of sensory polyneuropathy. Clinical Review. BMJ 2019; 365:1108).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ОСАН: острая сенсорная атаксическая нейропатия
 ВРI–MSF: краткий опросник оценки боли
 CANDA: хроническая атаксическая нейропатия с антителами к дисиалозилу
 CANOMAD: хроническая атаксическая нейропатия, офтальмоплегия, парапротеин IgM, холодовые агглютинины и антитела к дисиалозилу
 ХВДП: хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия
 ХИСП: хроническая иммунная сенсорная полирадикулопатия
 ДПДСН: дистальная приобретенная демиелинизирующая симметричная нейропатия
 ГДК: ганглии дорсального корешка
 EFNS: Европейская федерация неврологических обществ
 EMLA: Эвтектическая смесь местных анестетиков
 СОЭ: скорость оседания эритроцитов
 СГБ: синдром Гийена-Барре
 ПИЭНВ: плотность интраэпидермальных нервных волокон
 ТГ: толерантность к глюкозе
 ПВЛ: потенциал, вызванный лазером
 МАG: гликопротеин, связанный с миелином
 СМФ: синдром Миллера-Фишера
 МРТ: магнитно-резонансная томография
 mNIS+7: модифицированная шкала оценки ухудшения нейропатии +7
 Norfolk QOL–DN: Норфолкская шкала качества жизни при диабетической нейропатии
 NPS: шкала оценки нейропатической боли
 QSART: количественный тест вызванного судомоторного аксон-рефлекса
 НТВ: нейропатия тонких волокон
 SGPG: сульфированный глюкуронил параглобосид
 ПДСН: потенциал действия сенсорного нерва
 ИОЗСН: ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина
 ССВП: соматосенсорные вызванные потенциалы
 ТЦА: трициклические антидепрессанты
 ТТР-НАП: транстиретиновый наследственный амилоидоз с полинейропатией

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Категории полинейропатии с нарушением чувствительности включают как крайне распространенные состояния, такие как диабетические нейропатии (самая распространенная причина нейропатии во всем мире), так и очень редкие состояния, такие как специфические острые атаксические нейропатии (описаны только как серии случаев).

Клинические проявления и отклонения при клиническом осмотре зависят от типа пораженных нервных волокон и распределения повреждений нервов. Пациенты могут жаловаться на сочетание позитивных (парестезия, жгучая боль) и негативных (потеря чувствительности) сенсорных нарушений, а также неуравновешенность походки. Важные параметры при оценке клинической картины включают скорость возникновения, характер прогрессирования со временем и распределение и качество сенсорных симптомов.

НЕЙРОПАТИЯ ТОНКИХ ВОЛОКОН

При нейропатиях тонких волокон (НТВ) поражаются волокна с тонкой миелиновой оболочкой (Аδ) и безмиелиновые волокна (С), участвующие в передаче температурных и болевых импульсов [1, 2]. Клинически повреждение этих нервов проявляется болью, симптомами резкой, болезненной или жгучей парестезии; потерей чувствительности или онемением; и неспособностью различить ощущения горячего и холодного. Симптомы могут быть слабо выраженными и описываться как чувство сдавленности или необычные ощущения в подошвах, непереносимость тактильных раздражителей (от носков или прикосновения к постельному белью) или ощущение беспокойных ног. Распределение симптомов может зависеть или не зависеть от протяженности волокон и затрагивать конечности, туловище, лицо, либо иметь комбинированный характер [1, 2, 40–42]. В зависимости от лежащей в основе причины, возникновение симптомов может быть постепенным, с медленно прогрессирующим ухудшением, или подострым с более быстрым прогрессированием. Боль может быть выраженной и приводить к потере работоспособности. Недавнее крупное когортное исследование пациентов с болевой диабетической нейропатией, проведенное в Италии, дает основания полагать, что боль более распространена у женщин [43].

Вегетативная дисфункция часто характерна для НТВ в связи с нарушением симпатической и парасимпатической функции волокон Аδ и С волокон. Необходимо опросить пациентов о потенциальных вегетативных нарушениях, включая ортостатическую

гипотензию; сердцебиения; аномальную потливость; сухость во рту, сухость глаз или кожи; желудочно-кишечные симптомы, включая спазмы, диарею или запор; приливы крови или другие изменения цвета кожи; и эректильную дисфункцию [2].

У пациента с НТВ может быть пониженная температура и ощущение как от булавочных уколов при осмотре, а также, возможно, аллодиния, дизестезия или гиперестезия при исследовании чувствительности. Двигательная функция (сила), проприоцепция и сухожильные рефлексы при НТВ должны быть сохранены. Кожа может выглядеть сухой, атрофической или изменить цвет [1, 2, 40].

СЕНСОРНАЯ АТАКСИЯ

Нарушения, затрагивающие крупные миелинизированные Аβ-волокна, 1α-волокна, корешки сенсорных нервов или ганглии дорсального корешка (ГДК), приводят к нарушению ощущения вибрации и проприоцепции. Клинически это приводит к сочетанию симптомов потери глубокой чувствительности и шаткой походке. Атаксические (иногда называют атаксические) сенсорные полинейропатии проявляются остро или развиваются постепенно и медленно прогрессируют в результате дисфункции периферических сенсорных нервов. Клинический осмотр может показать отсутствие или снижение чувства вибрации, нарушение проприоцепции, ослабленные или отсутствующие рефлексы и сенситивную атаксию.

При сенсорных нейропатиях (ганглиопатии дорсального корешка) поражаются сенсорные нейроны дорсального корешка и ганглии тройничного нерва. Клиническая картина характеризуется выраженной атаксией и потерей чувствительности, которые могут быть нехарактерными для поражения длинных волокон или многоочаговыми. Кроме того, боль и позитивные сенсорные симптомы часто возникают из-за поражения тонких и средних нервных волокон [44]. Могут быть также затронуты лицо и туловище [44–46]. Отклонения, выявленные при клиническом осмотре, могут быть сходны с наблюдаемыми у пациентов с атаксическими сенсорными полинейропатиями, хотя сенсорные нарушения часто бывают «пятнистыми», независимыми от протяженности волокон или генерализованными. Обнаружение патологических движений в результате нарушенного поступления афферентной проприоцептивной информации является отличительной чертой дисфункции ГДК [44, 46, 47]. Хотя при чисто сенсорных нейропатиях двигательная сила сохранена, она может показаться сниженной из-за отсутствия поступающей проприоцептивной информации при оценке мышечной силы. Клиническое течение идиопатических форм болезни может быть постепенным и не-

заметным, однако для паранеопластических, иммуноопосредованных и токсических причин типичнее подострое течение [44].

У пациентов с дисфункцией дорсальных столбов также возможна сенсорная атаксия. Часто при осмотре таких пациентов также обнаруживаются признаки дисфункции верхних двигательных нейронов, что дает основания предполагать нарушение кортико-спинального пути, и врач, проводящий осмотр, приходит к мнению о локализации вне периферической нервной системы. При поражении дорсальных столбов и кортико-спинального путей у пациентов наблюдается спастичность, слабость и снижение чувствительности к вибрации и проприоцепции: так называемый синдром задних и боковых столбов [48].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ПРИ НЕЙРОПАТИЯХ ТОНКИХ ВОЛОКОН

Причины НТВ делятся на шесть широких категорий: метаболические, воспалительные, генетические, токсические, инфекционные и идиопатические (криптогенные). Альтернативно, предложена также классификация на основе клинического фенотипа [49]. Несмотря на подробное обследование, 20–50 % случаев НТВ в конечном итоге классифицируются как идиопатические [50–53]. Наиболее распространенные случаи включают диабет, иммунологические нарушения, мутации натриевых каналов и недостаточность витамина B₁₂ [29]. Хотя иммунологические нарушения были обнаружены у 19 % в когорте из 921 пациента с НТВ, точная патогенетическая роль аутоантител самих по себе остается неясной [29, 54]. В одной серии случаев наиболее частыми отклонениями при анализе крови в случаях НТВ, представлявших «изначально идиопатическими», были отклонения скорости оседания эритроцитов (СОЭ), антиядерные антитела, отклонения показателей С3 комплемента и наличие аутоантител, связанных с синдромом Шегрена и целиакией [55]. Рекомендовано обследовать пациентов на толерантность к глюкозе, недостаточность витамина B₁₂ и мутации натриевых каналов даже при наличии известной первопричины [29, 54].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ: ДИАБЕТ И ПРЕДИАБЕТ

Диабет — самая распространенная причина полинейропатии во всем мире и, в частности, самая распространенная причина НТВ [56]. Связь между преддиабетом (сниженной толерантностью к глюкозе (ТГ)) и повышением глюкозы натощак и полинейропатией все еще уточняется. Снижение ТГ определяется как повышенная концентрация глюкозы через 2 часа после теста толерантности к глю-

козе 7,8–11,1 ммоль/л (140–199 мг/дл). Повышенная глюкоза натощак определяется как концентрация 5,6–6,9 ммоль/л (100–125 мг/дл). Вероятно, что риск нейропатии при снижении ТГ выше, чем при повышении глюкозы натощак [57]. При рассмотрении диагностических обследований таких пациентов важно отметить, что при сниженной ТГ гликозилированный гемоглобин может быть в норме [58].

Некоторые исследования подтверждают связь между сниженной ТГ и полинейропатиями [10, 59–62], тогда как в других не удалось показать такую корреляцию [63–65]. Полагают, что нейропатии, связанные со сниженной ТГ, поражают в основном тонкие нервные волокна, что, вероятно, может объяснить отсутствие корреляции между сниженной ТГ и полинейропатией крупных волокон у некоторых исследователей [60, 66, 68], а другие подвергают сомнению связь между сниженной ТГ и НТВ [64, 69]. Такие несогласующиеся результаты исследований, вероятно, являются результатом различий в определениях полинейропатии (в том числе использования симптомов плотности интраэпидермальных нервных волокон (ПИЭНВ)), интенсивности наблюдения и конечных критериев оценки полинейропатии [69]. Тем не менее, выявление преддиабета крайне важно, так как у 50 % пациентов с преддиабетом в конечном итоге развивается диабет 2 типа [70], и снижение риска прогрессирования до диабета снижает риск развития полинейропатии.

В исследовании нейропатии при сниженной ТГ были исследованы 32 пациента со сниженной ТГ и нейропатией. У 65 % пациентов обнаружена малая амплитуда или отсутствие реакции в икроножной области, у 83 % — снижение ПИЭНВ, и у 61 % — аномальные результаты при количественной оценке автономного судомоторного рефлекса [71]. Обнаружено, что биопсия кожи является самой сенсорной мерой нейропатии, связанной со сниженной ТГ, и после начала подходящей диеты и физических упражнений наблюдается частичная реиннервация кожи. Другие особенности метаболического синдрома, включая гипертриглицеридемию и центральное ожирение, также являются независимыми факторами риска НТВ [72].

АУТОИММУННЫЕ ПРИЧИНЫ

Известные аутоиммунные причины НТВ разнообразны и включают саркоидоз и синдром Шегрена, в дополнение к системной красной волчанке, целиакии и другим нарушениям.

Саркоидоз

НТВ является самым распространенным проявлением саркоидоза со стороны периферической

нервной системы, и его патологическая физиология, вероятно, связана с системным высвобождением посредников воспаления, а не с гранулематозным повреждением тонких нервных волокон [16, 17, 73, 74]. В отличие от саркоидоза легких, который поражает преимущественно афроамериканцев, НТВ, по-видимому, поражает преимущественно белых [75]. У большинства пациентов наблюдаются онемение, боли и парестезии. У половины развиваются вегетативные нарушения, самым распространенным проявлением является ортостатическая гипотензия [75].

Синдром Шегрена

НТВ, вероятно, является самым распространенным нейропатическим проявлением синдрома Шегрена [76, 77]. Развитие симптомов — от подострого до хронического (от недель до месяцев), хотя описаны и сверхострые проявления [77, 78]. Серологическое исследование часто неинформативно — по оценкам, чувствительность обнаружения антител к SSA (анти-Ro) и SSB (анти-La) составляет 39 % или 17 %, соответственно [79].

Прочие аутоиммунные нейропатии с поражением тонких волокон

Некоторые специалисты предложили дополнительную категорию НТВ, которая может быть ответственна за некоторые ее формы [80]. Пациенты в этой категории, у которых есть признаки системных аутоиммунных нарушений и маркеры аутоиммунных процессов в крови, описаны как имеющие атипичную, болезненную НТВ, отвечающую на кортикостероиды и внутривенные иммуноглобулины [55, 81–83]. Эта классификация не общепринята, и результаты необходимо воспроизвести в крупных проспективных клинических исследованиях. Также описано острое развитие болезненной НТВ, которая может попадать в спектр синдрома Гийена-Барре [84].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ

Учитывая недавние достижения в понимании патофизиологии и появление новых способов лечения, выделены две наследственные причины НТВ — мутации натриевых каналов и транстиретиновый наследственный амилоидоз с полинейропатией (ТТР-НАП)

Патологии натриевых каналов

Гены SCN9A, SCN10A и SCN11A кодируют натриевые каналы Nav1.7, Nav1.8 и Nav1.9, соответственно. Мутации этих генов описаны при болезненных нейропатиях, преимущественно НТВ [85–87]. Эти мутации вызывают усиление функции, приводящее к гиперактивности болевой сигнализации в нейронах ГДК [88].

Полинейропатия при транстретиновом наследственном амилоидозе (ТТР-НАП)

ТТР-НАП эндемична в Японии, Швеции, Португалии и Бразилии. В Европе и Латинской Америке преобладают мутации ATTR-Val30Met, тогда как мутации ATTR-Val122Ile наиболее распространены в США [89]. Описано более 120 мутаций гена TTR, вызывающих амилоидоз [90]. Эти мутации индуцируют неправильную свертку трансферрина и системное отложение амилоида, приводящее к аутосомно-доминантному наследственному транстретиновому амилоидозу. По мере прогрессивного накопления амилоид приводит к полиорганной дисфункции и, в конечном итоге, к смерти. На первой стадии ТТР-НАП симптомы характерны для повреждения длинных волокон, преобладает сенсорная полинейропатия тонких волокон с вегетативной дисфункцией. Пациенты начинают испытывать все большие затруднения при ходьбе и, в конечном итоге, развивается кардиомиопатия. Диагноз подтверждается исследованием ДНК и демонстрацией отложений амилоида при биопсии [91]. Кроме того, появляются новые диагностические инструменты, такие как магнитно-резонансная нейрография и радионуклидная сцинтиграфия сердца [89].

ПРОЧИЕ НЕЙРОПАТИИ С ПОРАЖЕНИЕМ ТОНКИХ ВОЛОКОН **Фибромиалгия**

Связь между синдромом фибромиалгии — характеризующимся хронической неспецифической болью, усталостью, непереносимостью физических нагрузок и когнитивными проблемами — и патологией тонких волокон была впервые описана в 2013 г. [25, 26, 92]. Почти у половины пациентов с фибромиалгией имеются признаки снижения ПИЭНВ в биоптатах кожи, и появляются данные о дистальной нейропатии крупных волокон почти у трети пациентов, о чем говорит снижение реакций срединного подошвенного нерва [93]. Неясно, можно ли клинически различить пациентов с фибромиалгией с патологией тонких волокон и без [94], хотя некоторые исследователи сообщают, что парестезия и вегетативные нарушения иногда позволяют прогнозировать дисфункцию тонких волокон [95]. В одном проспективном исследовании сравнили 30 пациентов с фибромиалгией и 34 здоровых, подобранных по возрасту и полу, по результатам клинического осмотра, количественной оценки чувствительности, биопсии кожи и выделения кожной мРНК. У пациентов с фибромиалгией обнаружена аномальная экспрессия 51 мРНК в цельной крови, а miR-let-7d коррелировал со снижением ПИЭНВ. Кроме того, в одной группе пациентов с фибромиалгией аномальная экспрессия мРНК miR-let-7d в лейкоцитах коррелировала со снижением ПИЭНВ.

В коже этих пациентов с дисфункцией тонких волокон также обнаружена аномальная экспрессия miR-let-7d и мишени инсулиноподобного фактора роста-1 на последующих стадиях [96].

Хотя связь между нарушением тонких волокон и фибромиалгией проливает свет на лежащие в основе патологические механизмы фибромиалгии, у большинства пациентов с фибромиалгией нет типичных симптомов НТВ [25]. То есть, идентификация дисфункции тонких волокон при фибромиалгии требует проведения исследования на другие причины НТВ, такие как диабет [93, 95, 97].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ СЕНСИТИВНОЙ АТАКСИИ

Атаксические нарушения чувствительности можно классифицировать на основании локализации (нерв, нервный корешок, ГДК, дорсальные столбы) и далее дифференцировать по характеру течения (острые, подострые, хронические). Хотя нарушения дорсальных столбов не относятся к процессу в периферической нервной системе, они могут проявляться сходно с атаксическими нейропатиями.

ОСТРЫЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ НЕЙРОПАТИИ СЕНСОРНЫХ НЕРВОВ

Синдром Гийена-Барре (СГБ) с поражением сенсорных нервов

Острые полинейропатии сенсорных нервов имеют перекрывающиеся клинические фенотипы, и границы между чувствительным СГБ, атаксическим СГБ, острой сенсорной атаксической нейропатией (ОСАН) и синдромом Миллера-Фишера (СМФ) часто размыты. В 1981 г. Asbury предложил диагностические критерии сенсорного СГБ, включающие однофазный эпизод острого развития, диффузные, симметричные сенсорные симптомы; характерные для демиелинизации изменения при электродиагностике (часто очевидные при исследованиях двигательной функции); и белково-клеточную диссоциацию [98]. Учитывая малое число таких публикаций в литературе, существование сенсорных СГБ подвергалось сомнению [99].

В серии случаев 2001 г. описано 8 дополнительных пациентов, соответствующих клиническим критериям сенсорного СГБ [100]. Аутоантитела в сыворотке (к MAG (гликопротеин, связанный с миелином)), GM1, GQ1b, GD1b, антигену Hu и сульфированному глюкуроилу параглобозиду (SGPG) были в норме у четырех исследованных пациентов. Сенсорный СГБ, по причине его демиелинизирующих характеристик и отсутствия антител к ганглиозиду, по-прежнему отделяют от описанных ниже нарушений, которые имеют во многом сходные клинические, электрофи-

зиологические и лабораторные отклонения. Эти заболевания, которые также классифицируются как варианты СГБ, лучше всего подразделять на полный СМФ и неполный СМФ, что включает острые атаксические нейропатии (ОСАН и атаксический СГБ).

Синдром Миллера-Фишера

СМФ характеризуется классической клинической триадой офтальмоплегии, атаксии и арефлексии [101, 102]. Менее распространенные клинические проявления включают другие черепные нейропатии, блефароптоз, дизестезию в конечностях и проблемы с мочеиспусканием. Полагают, что атаксия при СМФ вызвана как нарушенной проприоцепцией (обратимое нарушение проводимости в афферентных волокнах 1а), так и дисфункцией мозжечка [103, 104]. Как и при других формах СГБ, неврологические симптомы часто возникают после предшествующих заболеваний, таких как инфекция *Campylobacter jejuni* или *Haemophilus influenzae* [105]. Антитела к ганглиозиду GQ1b перекрестно реагируют с поверхностными эпитопами *C jejuni*, что поддерживает теорию молекулярной мимикрии между нервами и бактериями [106, 107]. Эти антитела также перекрестно реагируют с ганглиозидом GT1a [108]. Электродиагностические исследования, в отличие от сенсорного СГБ, показывают аксопатию с преобладающим поражением сенсорных волокон [109]. Восстановление медленное, но часто полное.

Острые атаксические нейропатии

Острые атаксические нейропатии, включающие как ОСАН, так и атаксический СГБ, недавно были классифицированы некоторыми экспертами как неполные формы СМФ [110, 111]. В прошлом ОСАН не считались вариантом СГБ, так как пациенты не соответствуют диагностическим критериям сенсорного СГБ, а при электродиагностических исследованиях нет признаков демиелинизации. Однако, как ОСАН, так и атаксический СГБ имеют много общего с СМФ, включая острую атаксию, арефлексию, предшествующую инфекцию и антитела к ганглиозиду, однако отсутствует типичная офтальмоплегия [110, 112]. Наличие симптома Ромберга помогает дифференцировать ОСАН от атаксического СГБ. У пациентов с ОСАН могут быть антитела к диссиалозилу, только к GD1b или в сочетании с антителами к CD3, GQ1b или GT1a. Также могут присутствовать аутоантитела к ганглиозидам без диссиалозиловых эпитопов (GD1a и GM3) [112]. Учитывая, что для пациентов с ОСАН характерна предшествующая инфекция, однофазное течение и превосходное восстановление, их следует рассматривать в рубрике СГБ, в подкатегории острой атаксической нейропатии [112]. Атаксический СГБ от-

личается атаксией, подобной мозжечковой, и отсутствием симптома Ромберга [113]. Сходно с СМФ, эти пациенты также имеют антитела IgG к GQ1b [114].

ХРОНИЧЕСКИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ НЕЙРОПАТИИ СЕНСОРНЫХ НЕРВОВ Хроническая атаксическая нейропатия с антителами к диссиалозилу (CANDA)

Эти очень редкие, острые и хронические атаксические нейропатии с антителами к диссиалозилу, вероятно, имеют общий патогенетический механизм, представляющий собой нарушение на уровне перехватов Ранвье или сенсорных волокон. Как и острые атаксические нейропатии и СМФ, хронические атаксические нейропатии также связаны с наличием антител к диссиалозилу (таких как GD1b и GQ1b.) Эти нейропатии, опосредованные антителами к диссиалозилу, можно отдельно классифицировать как патологии перехватов Ранвье и соседних структур [107, 111, 116]. Когда при этих хронических атаксических нейропатиях, опосредованных антителами к диссиалозилу, присутствует полный спектр клинических признаков, нарушение обозначают сокращением CANOMAD (chronic ataxic neuropathy, ophthalmoplegia, IgM paraprotein, cold agglutinins, and disialosyl antibodies (хроническая атаксическая нейропатия, офтальмоплегия, парапротеин IgM, холодные агглютинины и антитела к диссиалозилу). CANDA (хроническая атаксическая нейропатия с антителами к диссиалозилу) — более общий термин, позволяющий включить пациентов без офтальмоплегии и тех, у кого холодные агглютинины представляют собой антитела IgM [111]. При CANDA возможны рецидивы, ремиссии и краниальные нейропатии, приводящие к бульбарной дисфункции [117]. Патологический процесс при CANDA может быть результатом опосредованного антителами поражения нервных корешков, ГДК и нервов [111]. При электрофизиологических исследованиях у пациентов с CANDA наблюдаются изменения, характерные для демиелинизации [118, 119].

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия сенсорных нервов (ХВДП)

У пациентов с ХВДП с поражением сенсорных нервов проявляется чисто сенсорная нейропатия без изменения мышечной силы, хотя при исследованиях нервной проводимости часто присутствуют признаки приобретенной демиелинизации двигательных нервов [120–123]. У меньшей части пациентов с ХВДП с поражением сенсорных нервов, вероятно, есть электрофизиологические отклонения только в сенсорных нервах [124]. Характеристики, отличающие пациентов с сенсорными ХВДП

от пациентов с хроническими идиопатическими аксональными полинейропатиями, включают раннюю атаксию при ходьбе, черепную нейропатию, диффузное ослабление рефлексов, развитие в возрасте до 55 лет и раннее вовлечение верхних конечностей [123].

Небольшая подгруппа пациентов с ХВДП с поражением сенсорных нервов имеет хроническую иммунную сенсорную полирадикулопатию (ХИСП), при которой патологический процесс ограничен нервными корешками. Для таких пациентов характерны нормальные результаты стандартных исследований нервной проводимости, аномальные вызванные соматосенсорные потенциалы, повышенная концентрация белка в спинномозговой жидкости и увеличенные нервные корешки при магнитно-резонансной томографии (МРТ), имеющие признаки воспаления при биопсии [125].

Дистальная приобретенная демиелинизирующая симметричная нейропатия (ДПДСН)

Дистальная приобретенная демиелинизирующая симметричная нейропатия (ДПДСН), вариант ХВДП, характеризуется дистальной, симметричной, сенсорной или чувствительно-двигательной полинейропатией в присутствии моноклональной гаммапатии IgM и антител к белку, связанному с миелином (MAG) [126]. Пациентов с идентичным клиническим и электрофизиологическим фенотипом, но без антител к MAG, можно классифицировать как имеющих ДПДСН-ХВДП [36, 127]; у таких пациентов возможен лучший прогноз и более благоприятный ответ на внутривенное введение иммуноглобулинов, кортикостероидов и плазмаферез [127]. Отличительной клинической особенностью нейропатии при ДПДСН является постепенное развитие сенсорной атаксии в результате нарушенной проприоцепции [128]. Слабость менее выражена и, если присутствует, поражает дистальные части нижних конечностей [129]. Выраженной особенностью может быть тремор при напряжении [130, 131]. Электрофизиологические особенности включают очень длительную латентность дистальных двигательных и сенсорных нервов, отражающую дистальную демиелинизацию [132, 133]. С патологической точки зрения наблюдается сегментарная демиелинизация с отложениями IgM и комплемента в миелиновых оболочках и расширение внешних миелиновых пластинок [134]. Более чем у половины пациентов с ДПДСН имеются парапротеины IgM. Три четверти пациентов с ДПДСН без антител к MAG имеют антитела к ганглиозидам (GD1b, GQ1b, GT1b и др.) [128].

Сенсорные нейронопатии

Сенсорные нейронопатии, или ганглиопатии дорсальных корешков, представляют собой маленькую подгруппу сенсорных полинейропатий, развивающихся в результате повреждения сенсорных нейронов ганглия тройничного нерва и ГДК. Эти нечастые нарушения можно классифицировать в широком плане как врожденные, аутоиммунные или приобретенные. Паранеопластические нарушения, вероятно, затрагивают менее 1 % онкологических пациентов, что делает их крайне редкими [135]. Хотя при паранеопластической сенсорной нейронопатии описаны другие антитела и другие виды рака, антитела к Nu-антигену и их значительная связь с мелкоклеточным раком легкого являются хрестоматийным клиническим примером [136–144]. В дополнение к сенсорной атаксии, у пациентов может развиваться сопутствующая вегетативная дисфункция, нарушения мозжечка и ствола мозга, двигательная нейропатия и лимбический энцефалит [145, 146]. Полагают, что антитела к Nu-антигену, атакующие экспрессирующие его клетки, вызывают цитотоксическую CD8 T-клеточную реакцию [147–149].

Сенсорная нейропатия, иногда наблюдающаяся при синдроме Шегрена, также связана с вегетативной дисфункцией и, иногда, дисфункцией ствола мозга [78, 150, 151]. Патологическая физиология, лежащая в основе сенсорной нейронопатии при синдроме Шегрена, неизвестна, хотя показана опосредованная T-клетками инфильтрация ГДК [152].

Постеролатеральный синдром

Не все проявления сенсорной атаксии локализованы в периферической нервной системе, поэтому также следует рассматривать возможность нарушений дорсальных столбов спинного мозга. В противоположность нарушениям, обсуждавшимся выше, которые в основном аутоиммунные, миелопатические нарушения, проявляющиеся сенсорной атаксией (в дополнение к спастичности и слабости) часто имеют алиментарные или инфекционные причины. Проявление паренхиматозного нейросифилиса может избирательно поражать дорсальные столбы с сохранением кортико-спинальных трактов [153].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД

В дополнение к клиническому осмотру, диагностическое обследование при сенсорных полинейропатиях может включать сочетание электрофизиологических исследований, проверку вегетативной функции, лабораторные исследования и гистологический анализ нервной ткани. На рис. 1–3 показаны алгоритмы, которыми можно руководствоваться при диагностическом обследовании пациентов с сенсорными полинейропатиями.

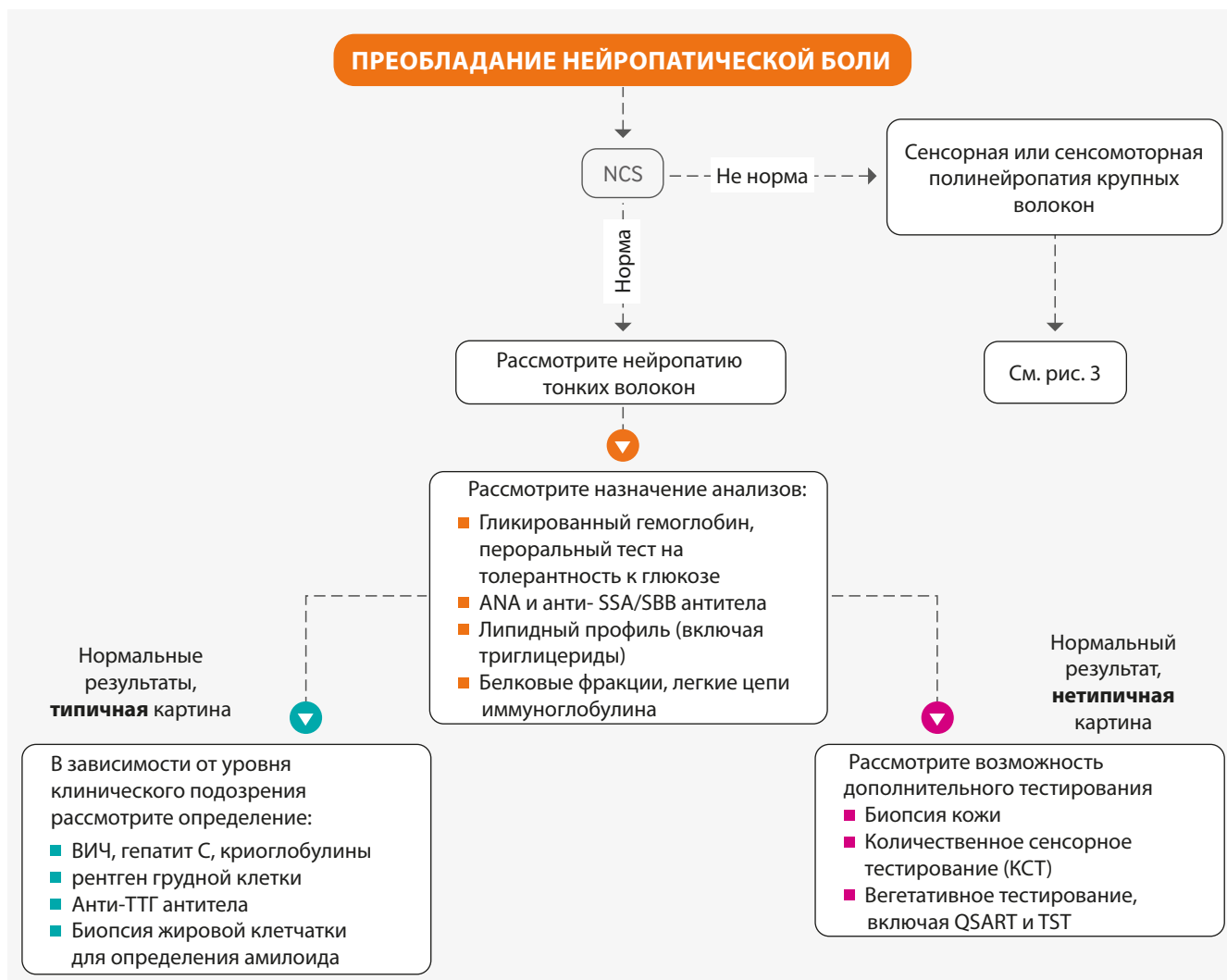


Рис. 1. Диагностический алгоритм при проявлениях с преобладанием нейропатической боли.

Сокращения: ACE = ангиотензин-превращающий фермент; ANA = антиядерное антитело; NCS = исследования нервной проводимости; QSART = тест вызванного судомоторного аксон-рефлекса; SPEP = белковые фракции крови; SSA = синдром Шегрена А; SSB = синдром Шегрена В; TST = тест на терморегуляцию; TTG = тканевая транслугтаминаза.

ЭЛЕКТРОДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования нервной проводимости

Исследования нервной проводимости — чувствительный и специфичный метод оценки поражения крупных миелинизированных нервных волокон, который может дать полезную диагностическую информацию о патологии, лежащей в основе нейропатии (рис. 4) [42, 154]. Большинство экспертов по нервно-мышечным нарушениям рекомендуют использовать электродиагностические методы исследования при дистальной симметричной полинейропатии, если диагноз известен или неизвестен [155]. Несколько исследований показали, что электродиагностические исследования в этой популяции часто приводят к изменению диагноза и лечения [156–158]. Однако другие авторы рекомендуют их только

для пациентов с атипичными проявлениями [159]. Независимо от этого, многие клиницисты не проводят электродиагностические исследования пациентам с очевидной дистальной симметричной полинейропатией, если лежащая в основе причина известна (например, диабет).

Так как результаты электродиагностических исследований при нарушениях, поражающих главным образом тонкие немиелинизированные волокна, нормальны, нормальный результат исследования нервной проводимости не исключает дисфункции тонких волокон. Кроме того, многие нарушения с фенотипом НТВ могут сопровождаться субклиническим поражением крупных миелинизированных волокон и показывать отклонения при электродиагностическом исследовании; таким образом, вовлечение в процесс крупных волокон не исключает дисфункции тонких волокон.

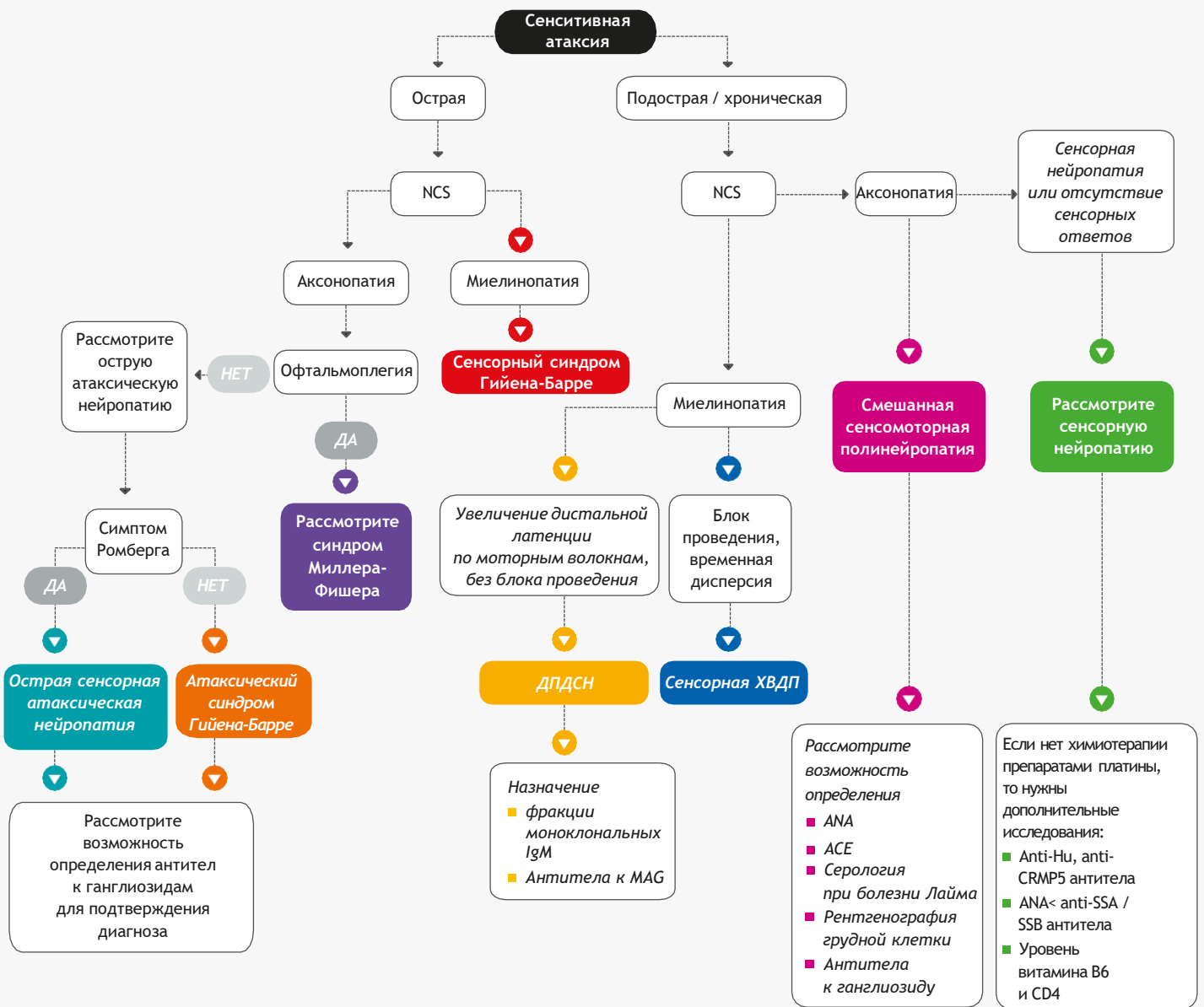


Рис. 2. Диагностический алгоритм при проявлениях сенситивной атаксии.

Сокращения: ACE = ангиотензин-превращающий фермент; ANA = антиядерное антитело; CRMP-5 = collapsing response mediator protein-5; DADS = дистальная приобретенная демиелинизирующая симметричная нейропатия (ДПДСН); MAG = гликопротеин, связанный с миелином; NCS = исследование нервной проводимости; SSA = синдром Шегрена А; SSB = синдром ШегренаВ; SPEP = электрофорез белков сыворотки, CIDP = Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП).

При сенсорных нейропатиях потенциалы действия сенсорных нервов (ПДСН) могут отсутствовать или иметь сниженную амплитуду при относительном сохранении скорости проведения. Отклонения часто не соответствуют картине поражения длинных волокон и могут быть неспецифическими. В противоположность большинству полинейропатий, поражение верхних конечностей может быть более выраженным. Результаты исследований двигательной функции в классическом примере в норме, однако часто встречаются слабовыраженные отклонения [44, 45, 160].

Вызванные потенциалы

Соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП) — соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП) позволяют оценить сенсорные пути как в периферической, так и в центральной нервной системе. Они особенно информативны при поражении проксимальных частей периферических нервов, которые не изучаются при стандартных исследованиях нервной проводимости [165]. Биполярная чрескожная электрическая стимуляция кожи над выбранным нервом (часто срединным или большеберцовым)

вызывает ССВП, которые затем записываются стандартными дисковыми электродами для электроэнцефалографии, накладываемыми на кожу головы. Они имеют важную диагностическую роль при ХИСП, которая преимущественно поражает нервные корешки и проксимальные нервы, сохраняя дистальные сенсорные нервы [166]. При сенсорной ХВДП также часто очевидны признаки проксимальной демиелинизации [123].

Потенциалы, вызванные лазером — потенциалы, вызванные лазером (ПВЛ), позволяющие оценить ноцицептивные пути как периферически (волокна Аδ и С), так и центрально на уровне спиноталамических путей, называют «наиболее общепризнанным инструментом для исследования повреждения тонких волокон» [167]. Излучением углекислотного лазера воздействуют на стопы и голени. Латентность и амплитуду ПВЛ измеряют с помощью электродов на коже голо-



Рис. 3. Диагностический алгоритм при дистальной симметричной потере чувствительности и (или) нейропатической боли. Сокращения: NCS = исследования нервной проводимости. * На основании рекомендаций Американской академии неврологии [154]

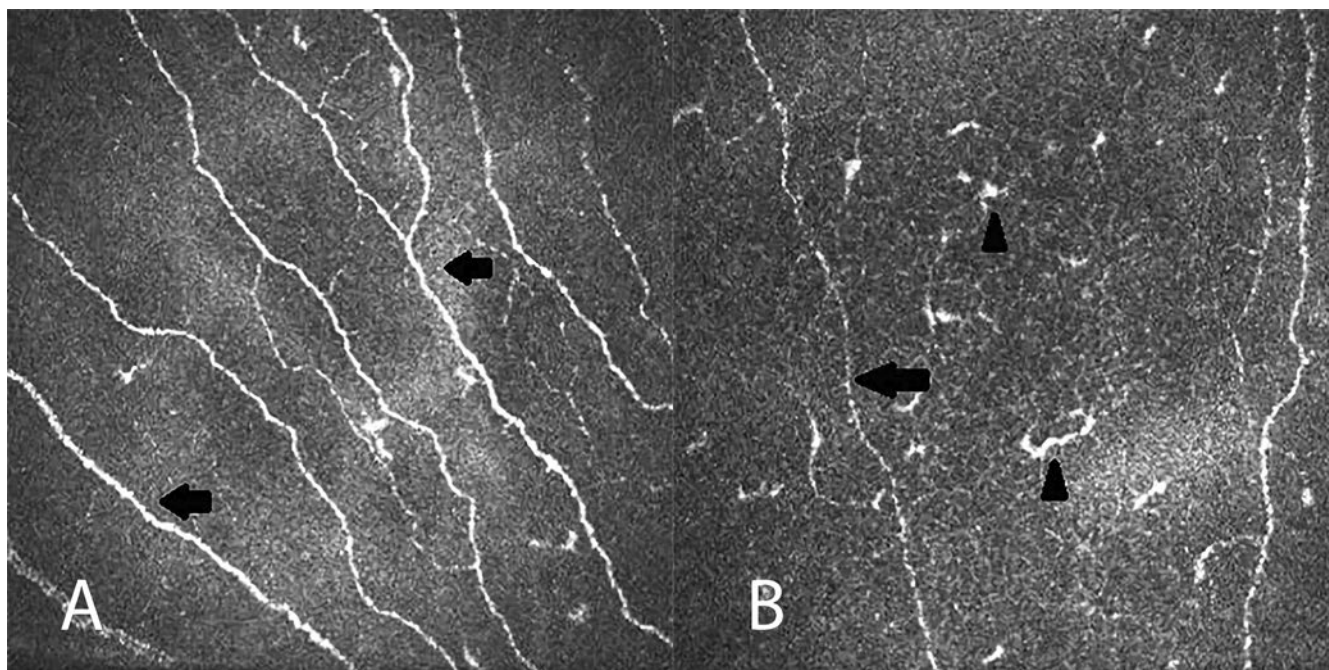


Рис. 4. Анализ нервных волокон роговицы с помощью конфокальной микроскопии роговицы у (А) здорового участника с нормальной плотностью нервных волокон (стрелки) и (В) пациента с диабетической полинейропатией, у которого заметно снижена плотность нервных волокон (стрелка) и количество клеток Лангерганса (короткие стрелки).

вы. Боль воспринимается сначала как ощущение укола (активация Аδ), а затем как тупое чувство жжения (активация С-волокон). Хотя ПВЛ обладает высокой чувствительностью (в диапазоне 70–80 %) при НТВ [167, 168], в мире мало учреждений, предлагающих лазерное исследование [168]. Учитывая простоту применения, ПВЛ предложены в качестве альтернативы биопсии кожи при диабете, связанном с НТВ [167].

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ СЕНСОРНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Количественное сенсорное тестирование (КСТ) может дать доказательства повреждения тонких нервных волокон на основании измерения аномальных порогов чувствительности, и так как аномальные результаты КСТ коррелируют с отклонениями ПИЭНВ [169, 170]. КСТ имеет несколько ограничений, таких как невозможность дифференцировать заболевание центральной и периферической нервной системы, необходимость в кооперации и внимании участника и тот факт, что на результаты легко влияют другие факторы. Таким образом, этот метод не следует применять изолированно и необходимо интерпретировать в контексте клинической ситуации и в сочетании с другими исследованиями [54, 171–174].

КОНФОКАЛЬНАЯ МИКРОСКОПИЯ РОГОВИЦЫ

Конфокальная микроскопия роговицы — дополнительный диагностический инструмент, позволяющий визуализировать периферические нервы ро-

говицы и коррелирующий с ПИЭНВ (рис. 2). В этой неинвазивной технике используется сочетание длины нервных волокон роговицы, плотности нервных ветвей и плотности нервных волокон для оценки нервного сплетения роговицы [175, 176]. Показано, что метод обнаруживает ранние повреждения тонких нервных волокон при многих нарушениях [175, 177–182]. Эта техника имеет преимущества перед биопсией кожи, так как является быстрой и неинвазивной, однако она пока не стала широкодоступной. Корреляция со стадией болезни у любого пациента лишь незначительная и имеет ограниченную применимость в клинической практике [183–185]. Недавнее исследование почти 1000 пациентов с диабетом 1 и 2 типа показало диагностическую валидность конфокальной микроскопии роговицы с использованием оптимального порога 12,5 мм/мм² для автоматического определения длины роговичного нерва при диабете 1 типа (73 % чувствительность, 69 % специфичность) и 12,3 мм/мм² для диабета 2 типа (69 % чувствительность, 63 % специфичность) [176]. При рассмотрении всей когорты нижний порог для автоматического определения длины роговичного нерва 8,6 мм/мм² может позволить включить диабетическую полинейропатию в список возможных диагнозов, а верхний порог 15,3 мм/мм² может позволить исключить ее (88 % специфичность, 88 % чувствительность). То, как эти исследования будут внедряться в клиническую практику, и их роль как меры результата клинического исследования еще предстоит установить [176].

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Исследования вегетативной нервной системы могут помочь в диагностике НТВ, особенно при наличии вегетативной дисфункции [186]. Исследование судомоторной функции в качестве меры вегетативной функции можно оценить путем оценки потения как механизма терморегуляции, количественного теста, вызванного судомоторного аксон-рефлекса (QSART) или более новых техник, таких как электрохимическая оценка проводимости кожи [187]. Исследования дают основания полагать, что эти методы исследования вегетативной нервной системы дают ограниченную дополнительную диагностическую информацию при обнаружении патологии в биоптатах кожи [188].

Количественный тест вызванного судомоторного аксон-рефлекса

Количественный тест вызванного судомоторного аксон-рефлекса представляет собой метод оценки постганглионарной судомоторной функции путем измерения локального выделения пота в определенных участках (предплечье, дистальные и проксимальные части ноги и стопа) в ответ на ионофорез 10 % ацетилхолина. Показано, что аномальные результаты QSART коррелируют со снижением ПИЭНВ [189]. Однако недавнее проспективное исследование умеренного размера показало, что добавление QSART к измерениям ПИЭНВ незначительно повышает диагностическую значимость при НМВ [188]. Ограничения QSART включают техническую сложность исследования, стоимость оборудования и доступность [187].

Исследование потения как механизма терморегуляции (TST = thermoregulatory sweat testing; тест на терморегуляцию)

Исследование потения как механизма терморегуляции оценивает характер потения тела с помощью индикаторного красителя при контролируемой влажности и нагреве, обычно в течение 70 минут. Эта техника активирует периферическую судомоторную функцию посредством центральных автономных путей. Преимущества этого метода включают топографический анализ аномалий потения и оценку как пре-, так и постганглионарной судомоторной функции (если другие исследования не выявили отклонений при преганглионарных поражениях). Однако этот тест технически сложен, требует терпения от пациента и не является широкодоступным [187]. Недавнее ретроспективное исследование дает основания полагать, что новая техника термальной визуализации форсированного охлаждения за счет

испарения по результатам соответствует стандартной технике с порошкообразным индикатором и эффективнее [190].

Электрохимическое измерение проводимости кожи

Электрохимическое измерение проводимости кожи описано в нескольких небольших исследованиях как неинвазивный, надежный маркер функции потения и НМВ [191–193]. Проводится электрическая стимуляция судомоторных волокон ладоней и подошв постоянным током низкого напряжения, что, в свою очередь, активирует потовые железы. Однако недавний крупный систематический обзор установил, что доказательства в пользу применения этой техники ограничены и в целом низкого качества; кроме того, оценку результатов потенциально затрудняют технические факторы, непоследовательные нормативные значения и систематическая погрешность, связанная с финансированием [194].

Стимулированная морщинистость кожи

Стимулированная морщинистость кожи — это обратимая волнообразность поверхности кожи, опосредованная постганглионарными симпатическими волокнами. Она исследуется путем погружения участков кожи (гладкая кожа без волосков, например, на ладонях и подошвах) в воду или воздействия EMLA (эвтектическая смесь местных анестетиков) [195, 196]. Показано, что это коррелирует с ПИЭНВ у пациентов с чувствительной полинейропатией [195, 197], а чувствительность сравнима с другими методами исследования на диабетическую нейропатию [196].

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

У большинства пациентов с сенсорной нейропатией нейровизуализация неинформативна, однако в отдельных ситуациях МРТ может дать некоторую дополнительную диагностическую информацию. В небольших сериях случаев у пациентов с сенсорными нейропатиями показаны продольные протяженные очаги без усиления контраста в дорсальных столбах, указывающие на дегенерацию центральных афферентных соединений между ГДК и дорсальными столбами [198]. Небольшая серия случаев ХИСП дает основания полагать, что отклонения при МРТ, такие как увеличение нервных корешков или усиление контраста, могут быть диагностически информативными у пациентов с нормальными результатами оценки нервной проводимости [125]. У пациентов с синдромом поражения задне-боковых рогов и сенсорной дисфункцией в результате нарушения дор-

сальных столбов МРТ часто показывает усиление в режимах T2 и FLAIR на уровне дорсальных столбов.

Ультразвуковое исследование нервов и мышц (УЗИ)

УЗИ нервов и мышц — перспективный инструмент, особенно информативный при иммуноопосредованных смешанных сенсорных и двигательных демиелинизирующих полинейропатиях и нейропатиях вследствие защемления, при которых можно обнаружить локальное утолщение нерва. Обнаружено, что в популяции пациентов с НТВ икроножный нерв имеет большее поперечное сечение по сравнению со здоровыми [199]. В настоящее время большинство экспертов рекомендуют УЗИ нервов и мышц для пациентов с чисто сенсорной полинейропатией, хотя эта область остается открытой для будущих исследований [200].

БИОПСИЯ ТКАНЕЙ

Биопсия кожи

Рекомендации Европейской Федерации неврологических обществ / Общества по изучению периферических нервов и многочисленные исследования поддерживают биопсию кожи для оценки IEFND, и это считается золотым стандартом патологической диагностики НТВ (рис. 5) [201]. Это воспроизводимая и надежная техника со специфичностью более 90 %, чувствительностью, близкой к 80 %, и хорошей прогностической значимостью положительного и отрицательного результата [1, 2, 202–204]. Проведено много крупных когортных исследований для установления нормативных значений ПИЭНВ для дистальных отделов нижней конечности, так как известно, что возраст, этническая принадлежность и пол способствуют вариативности [202, 203, 205]. Недавнее долговременное исследование типа случай-контроль показало, что частота снижения ПИЭНВ в проксимальных и дистальных участках биопсии сходна независимо от причины, что говорит в пользу процесса, независимого от протяженности волокон [41]. Предложены диагностические критерии НТВ, чтобы включать пациентов в клинические исследования. В Приложении 1 показано сравнение критериев 2008 и критериев 2017 Blackmore и Siddiqui (которые не требуют биопсии кожи) [206, 207]. В простых случаях НТВ, когда диагноз подтверждается типичными данными анамнеза и клинического осмотра, в биопсии кожи часто нет необходимости, и необходимы дополнительные исследования для изучения точной роли биопсии кожи в клинической практике.

В целом, биопсия нервов не требуется для постановки диагноза сенсорной полинейропатии, хотя многие из нарушений, обсуждающихся в этом обзо-

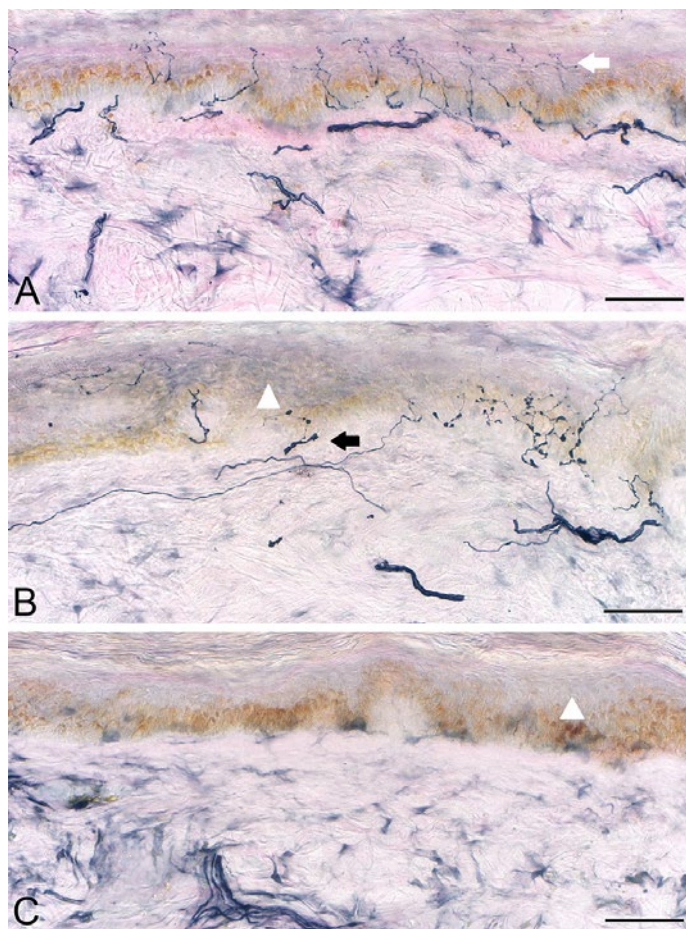


Рис. 5. Биопсия кожи (планки шкалы соответствуют 50 мкм). (А) Здоровые испытуемые с нормальной плотностью внутридермальных нервных волокон (белые стрелки). (В) Пациент с диабетической полинейропатией, у которого снижена плотность внутридермальных нервных волокон (белые короткие стрелки) и набухание аксонов (черная стрелка), частые изменения у таких пациентов. (С) Пациент с диабетической полинейропатией и сильно сниженной плотностью внутридермальных нервных волокон (белые короткие стрелки).

ре, имеют характерные гистологические особенности. При сенсорной ХВДП биопсия нерва позволяет обнаружить признаки демиелинизации, включая гипомиелинизированные волокна при световой микроскопии и утолщения в форме лукович, а также инфильтрацию интерстициальной ткани мононуклеарными клетками [123]. У пациентов с нейропатиями с антителами к MAG имеются признаки демиелинизации и отложений моноклональных IgM и C3d на миелиновых оболочках [208]. Исследования ультраструктуры показывают расширение миелиновых пластинок из-за M-белка и активированных белков комплемента, которые располагаются вместе с MAG в этих областях [208–212]. Хотя диагноз сенсорной нейропатии считается «окончательным» только при наличии патологических доказательств дегенерации ГДК, биопсия ГДК не рекомендуется из-за связанных с этим осложнений [45, 161].

Приложение 1.

Предложенные диагностические критерии для нейропатии тонких волокон

Критерии 2008 г. Devigili и соавт. [203]

Диагноз НТВ требует соответствия как минимум двум из следующих критериев:

- Клинические признаки нарушения тонких волокон (потеря чувствительности к уколам и воздействию тепла, гипералгезия или аллодиния, или их сочетание) с распределением, характерным для периферической нейропатии.
- Аномальный порог восприятия тепла или охлаждения (или обоих) стопы при КСТ.
- Снижение ПИЭНВ в дистальной части конечности.

Критерии 2017 г. Blackmore and Siddiqi [207]

- Определенная НТВ: отклонения при неврологическом обследовании (нарушение восприятия боли или термического воздействия) и любые два из QSART, КСТ или ВСР.
- Вероятная НТВ: отклонения при неврологическом исследовании и что-либо из QSART, КСТ или ВСР.
- Возможная НТВ: отклонения при неврологическом исследовании или QSART или КСТ.

Сокращения: ВСР = вариабельность сердечного ритма; ПИЭНВ = плотность интраэпидермальных нервных волокон; НТВ = нейропатия тонких волокон; QSART = количественный тест вызванного судомоторного аксон-рефлекса; КСТ = количественное сенсорное тестирование

СПЕЦИФИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТЕКУЩЕГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Кроме НТВ, связанной с диабетом и предиабетом, обсуждающиеся сенсорные полинейропатии относительно редки и общепризнанного специфического лечения не существует. В ранних клинических исследованиях физические упражнения представлялись перспективным средством лечения НТВ, связанной с нарушением регуляции глюкозы. В проспективных рандомизированных исследованиях физические упражнения приводили к повышению ПИЭНВ у пациентов с диабетом, но не с нейропатией [246, 247]. Небольшое проспективное предварительное исследование при диабетической нейропатии также показало, что физические упражнения способны облегчить боль [248].

СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

Нейропатическая боль и позитивные нарушения чувствительности вносят большой вклад в заболеваемость, связанную с сенсорной полинейропатией. Большинство исследований были посвящены лечению болезненной нейропатии на фоне диабета или химиотерапии. В крупном метаанализе, опубликованном в 2015 г., обновлены рекомендации по фармакологическому лечению нейропатической боли [256]. В этом обзоре представлены доказательства в пользу применения ингибиторов обратного захвата серотонина-норадреналина (ИОЗСН), прегабалина и габапентина, трициклических антидепрессантов (ТЦА), опиоидов, ботулинического токсина и капсаицина от умеренного до высокого качества. ИОЗСН, ТЦА, габапентин и прегабалин получили сильные рекомендации и предложены в качестве препаратов первой линии, тогда как рекомендации в пользу местного капсаицина или лидокаина и трамадола были слабее, и они предложены в качестве препаратов второй линии. Сильные опиоиды и ботулинический токсин А рекомендованы в качестве препаратов третьей линии.

В недавнем крупном ретроспективном систематическом обзоре 106 рандомизированных контролируемых исследований оценивалось влияние различных препаратов на боль и качество жизни при диабетической нейропатии. Установлено, что противосудорожные препараты, включая прегабалин и оксакарбазепин; ИОЗСН, включая дулоксетин и венлафаксин; ТЦА; атипичные опиоиды, включая трамадол и тапентадол; и ботулинический токсин А эффективнее плацебо. Сила доказательств в пользу ИОЗСН была оценена как умеренная, а в пользу остальных перчисленных препаратов — как низкая. В обзоре сделано заключение, что другие распространенные препараты, включая габапентин, местный капсаицин, типичные опиоиды, декстрометорфан и мексилетин, не эффективнее чем плацебо [257]. При сравнении доз начальной стандартной монотерапии дулоксетин в дозе 60 мг/сут. эффективнее прегабалина в дозе 300 мг/сут. ($P < 0,01$) [258]. Эффективность дулоксетина выше чем у прегабалина, но существуют серьезные опасения по поводу их безопасности, особенно при длительном применении [259, 260]. При сравнении опиоидов с неопиоидными альтернативами эффективность в плане снижения боли и улучшения физического функционирования представляется сходной [261].

Комментарий главного редактора**Роль антихолинэстеразных препаратов**

До недавнего времени антихолинэстеразные препараты при периферических поражениях нервной системы рассматривались лишь в аспекте улучшения нервно-мышечной передачи [1]. Однако, за последние десятилетия накоплено достаточно данных об их плеiotропных эффектах.

В клинических исследованиях препарата Нейромидин® (МНН Ипидакрин), обнаружено влияние не только на улучшение двигательной активности и М-ответа по данным ЭНМГ, но уменьшение сенсорных нарушений и ускорение проведения нервного импульса по сенсорным волокнам, что было до недавнего времени необъяснимо.

Так, в исследовании пациентов с дискогенной поясничной радикулопатией наблюдалось значимое уменьшение сенсорных расстройств и ускорение проведения нервного импульса по сенсорным волокнам на фоне комплексной терапии, включавшей Нейромидин® [2].

В исследованиях пациентов с диабетической полинейропатией также было продемонстрировано улучшение вибрационной, тактильной, болевой и температурной чувствительности на фоне применения Нейромидина® в составе комплексного лечения [3, 4].

В экспериментальном исследовании влияния ипидакрина на нервную передачу по срединному нерву в условиях искусственной компрессии была показана большая восприимчивость к препарату именно сенсорных волокон срединного нерва, что выражалось в увеличении амплитуды ответа и СПИ [5]. Аналогичные результаты получены в исследовании фокальных нейропатий, где на фоне применения Нейромидина® получена выраженная положительная динамика купирования синдромов заболевания (онемение, болевой синдром) и улучшение показателей ЭНМГ, в первую очередь по сенсорным волокнам [6].

Вышеописанные эффекты ингибитора холинэстеразы Нейромидина® можно объяснить с позиции накопленных в последнее время данных о роли холинергической системы в регуляции передачи нервного импульса по периферическим нервам и их регенерации.

Была обнаружена консолидирующая роль М2-мускариновых рецепторов в контроле пролиферации и дифференцировки Шванновских клеток в сторону промиелинового фенотипа, то есть стимуляции ремиелинизации. Более того, обнаружено, что на фоне повышения концентрации ацетилхолина увеличивается продукция фактора роста нервов, что может играть ключевую роль в регенерации при аксональных повреждениях. В то же время обнаружено, что на поврежденных Шванновских клетках увеличивается экспрессия 7-никотиновых рецепторов, участвующих в процессах модуляции воспаления и нейрорегенерации [7, 8]. Все эти данные говорят о центральной роли ацетилхолина и холинергических рецепторов в дифференцировке и пластичности Шванновских клеток, таким образом объясняя позитивную роль антихолинэстеразных средств, в частности Нейромидина®, в регенерации периферической нервной системы.

Более того, было показано, что активация рецепторов ацетилхолина на Шванновских клетках способна изменять возбудимость аксонов, ускоряя проведение нервного импульса [9].

Таким образом, позитивная роль в восстановлении чувствительности при периферических нейропатиях, в том числе полинейропатиях, а также улучшение показателей электронейромиографии по сенсорным волокнам при применении препарата Нейромидин®, можно объяснить повышением концентрации ацетилхолина в нервной ткани, что запускает и ускоряет процессы нейрорегенерации и стимулирует нервную проводимость.

Литература

- Hobbiger, F. (1976). Pharmacology of Anticholinesterase Drugs. In: Zaimis, E., MacLagan, J. (eds) Neuromuscular Junction. Handbuch der experimentellen Pharmakologie / Handbook of Experimental Pharmacology, vol 42. Springer, Berlin, Heidelberg
- Инновации в дифференциальной диагностике и мониторинге терапии пояснично-крестцовых радикулопатий / С. А. Живолупов, М. Н. Воробьева, И. Н. Самарцев, Н. А. Рашидов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 8. – С. 25-31
- Дзяк Л.А., Шульга А.Н., Цуркаленко Е.С. Эффективность применения нейромидина в лечении диабетической полинейропатии // Український вісник психоневрології. — 2007. — т. 15, № 2. — с. 135-138.
- Ромейко Д.И. с соавт. Эффективность применения Нейромидина® в терапии диабетической дистальной полинейропатии. Медицинские новости. – 2009 – №6. – С. 82-85
- Влияние ипидакрина (нейромидин) на электронейромиографические показатели в условиях искусственной компрессии (клинико-инструментальное исследование) / Е. В. Бахтерева, В. А. Широков, Е. Л. Лейдерман [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 1. – С. 25-28.
- Широков, В. А. Фокальные нейропатии: новые возможности лекарственной терапии / В. А. Широков, Е. В. Бахтерева, Е. Л. Лейдерман // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 6. – С. 49-52.
- Wessler, I.; Kilbinger, H.; Bittinger, F.; Unger, R.; Kirkpatrick, C.J. The non-neuronal cholinergic system in humans: Expression, function and pathophysiology. Life Sci. 2003, 72, 2055–2061.
- Kume, T.; Takada-Takatori, Y. Nicotinic Acetylcholine receptor signaling: Roles in neuroprotection. In Nicotinic Acetylcholine Receptor Signaling in Neuroprotection; Akaike, A., Shimohama, S., Misu, Y., Eds.; Springer Nature: Singapore, 2018; Chapter 4.
- Verdijan EE, Allakhverdiev ES, Maksimov GV. Study of the Peripheral Nerve Fibers Myelin Structure Changes during Activation of Schwann Cell Acetylcholine Receptors. PLoS One. 2016 Jul 25;11(7):e0158008.

Выводы

Полинейропатии с нарушением чувствительности представляют собой неоднородные состояния с четкими клиническими фенотипами, определяемыми типом затронутых нервных волокон и клиническим течением патологического процесса. Хотя многие из нейропатий тонких волокон с преобладанием боли и нейропатий крупных волокон с преобладанием атаксии относительно редки, общей характеристикой рассмотренных нейропатий является потенциальная излечимость и даже обратимость. Очень важно распознать эти характерные проявления, чтобы можно было начать лечение прежде, чем возникнут необратимые повреждения нервов.

Литература

1. Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G, Freeman R, Finnerup NB, Jensen TS. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol* 2017;16:934-44. 10.1016/S1474-4422(17)30329-0. pmid:29029847.
2. Chan ACY, Wilder-Smith EP. Small fiber neuropathy: Getting bigger! *Muscle Nerve* 2016;53:671-82. 10.1002/mus.25082. pmid:26872938.
3. Grant G. The 1932 and 1944 Nobel Prizes in physiology or medicine: rewards for ground-breaking studies in neurophysiology. *J Hist Neurosci* 2006;15:341-57. 10.1080/09647040600638981. pmid:16997762.
4. Centers for Disease Control and Prevention USD of H and HS. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes statistics report. 2017. <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf>
5. Zilliox L, Russell JW. Treatment of diabetic sensory polyneuropathy. *Curr Treat Options Neurol* 2011;13:143-59. 10.1007/s11940-011-0113-1 pmid:21274758.
6. Vinik AI, Nevoret M-L, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013;42:747-87. 10.1016/j.ecl.2013.06.001 pmid:24286949.
7. Herman WH, Kennedy L. Underdiagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1480-1. 10.2337/diacare.28.6.1480 pmid:15920071.
8. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993;36:150-4. 10.1007/BF00400697 pmid:8458529.
9. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993;43:817-24. 10.1212/WNL.43.4.817 pmid:8469345.
10. Ziegler D, Rathmann W, Meisinger C, Dickhaus T, Mielck A. KORA Study Group. Prevalence and risk factors of neuropathic pain in survivors of myocardial infarction with pre-diabetes and diabetes. The KORA Myocardial Infarction Registry. *Eur J Pain* 2009;13:582-7. 10.1016/j.ejpain.2008.07.007. pmid:18782673.
11. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys 52 and S3. *Pain Med* 2009;10:393-400. 10.1111/j.1526-4637.2008.00555.x pmid:19207236.
12. Moore JX, Chaudhary N, Akinyemiju T. Metabolic Syndrome Prevalence by Race/Ethnicity and Sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-2012. *Prev Chronic Dis* 2017;14:E24. 10.5888/pcd14.160287 pmid:28301314.
13. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brilllet P-Y, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet* 2014;383:1155-67. 10.1016/S0140-6736(13)60680-7 pmid:24090799.
14. Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr., Maliarik MJ, Iannuzzi MC. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol* 1997;145:234-41. 10.1093/oxfordjournals.aje.a009096 pmid:9012596.
15. Cozier YC, Berman JS, Palmer JR, Boggs DA, Serlin DM, Rosenberg L. Sarcoidosis in black women in the United States: data from the Black Women's Health Study. *Chest* 2011;139:144-50. 10.1378/chest.10-0413 pmid:20595459.
16. Hoitsma E, Marziniak M, Faber CG, et al. Small fibre neuropathy in sarcoidosis. *Lancet* 2002;359:2085-6. 10.1016/S0140-6736(02)08912-2 pmid:12086764.
17. Tavee J, Culver D. Sarcoidosis and small-fiber neuropathy. *Curr Pain Headache Rep* 2011;15:201-6. 10.1007/s11916-011-0180-8. pmid:21298560.
18. Heijl L, Niesters M, Swartjes M, et al. Safety and efficacy of ARA 290 in sarcoidosis patients with symptoms of small fiber neuropathy: a randomized, double-blind pilot study. *Mol Med* 2012;18:1430-6. 10.2119/molmed.2012.00332. pmid:23168581.
19. Oudejans LC, Niesters M, Brines M, Dahan A, van Velzen M. Quantification of small fiber pathology in patients with sarcoidosis and chronic pain using cornea confocal microscopy and skin biopsies. *J Pain Res* 2017;10:2057-65. 10.2147/JPR.S142683 pmid:28894389.
20. Drent M, Strookappe B, Hoitsma E, De Vries J. Consequences of Sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2015;36:727-37. 10.1016/j.ccm.2015.08.013 pmid:26593145.
21. Qin B, Wang J, Yang Z, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1983-9. 10.1136/annrheumdis-2014-205375 pmid:24938285.
22. Carvajal Alegria G, Guellec D, Mariette X, et al. Epidemiology of neurological manifestations in Sjögren's syndrome: data from the French ASSESS Cohort. *RMD Open* 2016;2:e000179. 10.1136/rmdopen-2015-000179 pmid:27110384.
23. Collin SM, Bakken IJ, Nazareth I, Crawley E, White PD. Trends in the incidence of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia in the UK, 2001-2013: a Clinical Practice Research Datalink study. *J R Soc Med* 2017;110:231-44. 10.1177/0141076817702530 pmid:28358988.
24. Heidari F, Afshari M, Moosazadeh M. Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2017;37:1527-39. 10.1007/s00296-017-3725-2 pmid:28447207.
25. Üçeyler N, Zeller D, Kahn A-K, et al. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain* 2013;136:1857-67. 10.1093/brain/awt053. pmid:23474848.
26. Oaklander AL, Herzog ZD, Downs HM, Klein MM. Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia. *Pain* 2013;154:2310-6. 10.1016/j.pain.2013.06.001. pmid:23748113.
27. Inês M, Coelho T, Conceição I, Duarte-Ramos F, de Carvalho M, Costa J. Epidemiology of trans-thyretin familial amyloid polyneuropathy in Portugal: a nationwide study. *Neuroepidemiology* 2018;51:177-82. 10.1159/000490553 pmid:30153683.
28. Gertz MA. Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges. *Am J Manag Care* 2017;23(Suppl):S107-12. pmid:28978215.
29. de Greef BTA, Hoeijmakers JGJ, Gorissen-Brouwers CML, Geerts M, Faber CG, Merckies ISJ. Associated conditions in small fiber neuropathy—a large cohort study and review of the literature. *Eur J Neurol* 2018;25:348-55. 10.1111/ene.13508. pmid:29112785.
30. Faber CG, Hoeijmakers JGJ, Ahn H-S, et al. Gain of function Nav1.7 mutations in idiopathic small fiber neuropathy. *Ann Neurol* 2012;71:26-39. 10.1002/ana.22485 pmid:21698661.
31. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2011;36:123-33. 10.1159/000324710 pmid:21422765.
32. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2016;388:717-27. 10.1016/S0140-6736(16)00339-1 pmid:26948435.
33. Teener JW. Miller Fisher's syndrome. *Semin Neurol* 2012;32:512-6. 10.1055/s-0033-1334470. pmid:23677659.
34. Rajabally YA, Simpson BS, Beri S, Bankart J, Gosalakkal JA. Epidemiologic variability of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with different diagnostic criteria: study of a UK population. *Muscle Nerve* 2009;39:432-8. 10.1002/mus.21206 pmid:19260065.
35. Laughlin RS, Dyck PJ, Melton LJ 3rd, Leibson C, Ransom J, Dyck PJ. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. *Neurology* 2009;73:39-45. 10.1212/WNL.0b013e3181aaea47 pmid:19564582.
36. Nobile-Orazio E. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and variants: where we are and where we should go. *J Peripher Nerv Syst* 2014;19:2-13. 10.1111/jns.12053. pmid:24612201.
37. Viala K, Maisonobe T, Stojkovic T, et al. A current view of the diagnosis, clinical variants, response to treatment and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:50-6. 10.1111/j.1529-8027.2010.00251.x pmid:20433605.
38. Dalakas MC. Rituximab in anti-MAG neuropathy: More evidence for efficacy and more predictive factors. *J Neurol Sci* 2017;377:224-6. 10.1016/j.jns.2017.04.016 pmid:28477700.
39. Antoine J-C, Camdessanché J-P. Paraneoplastic neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2017;30:513-20. 10.1097/WCO.0000000000000475 pmid:28682959.
40. Tavee J, Zhou L. Small fiber neuropathy: A burning problem. *Cleve Clin J Med* 2009;76:297-305. 10.3949/ccjm.76a.08070. pmid:19414545.
41. Khoshnoodi MA, Truelove S, Burakgazi A, Hoke A, Mammen AL, Polydefkis M. Longitudinal assessment of small fiber neuropathy: evidence of a non-length-dependent distal axonopathy. *JAMA Neurol* 2016;73:684-90. 10.1001/jamaneurol.2016.0057. pmid:27065313.
42. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, et al. Diabetic peripheral neuropathy: epidemiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Clin Ther* 2018;40:828-49. 10.1016/j.clinthera.2018.04.001. pmid:29709457.

43. Truini A, Spallone V, Morganti R, et al. A cross-sectional study investigating frequency and features of definitely diagnosed diabetic painful polyneuropathy. *Pain* 2018;159:2658-66. 10.1097/j.pain.0000000000001378. PMID:30161042.
44. Gwathmey KG. Sensory neuropathies. *Muscle Nerve* 2016;53:8-19. 10.1002/mus.24943. PMID:26467754.
45. Kuntzer T, Antoine J-C, Steck AJ. Clinical features and pathophysiological basis of sensory neuropathies (ganglionopathies). *Muscle Nerve* 2004;30:255-68. 10.1002/mus.20100. PMID:15318336.
46. Camdessanché J-P, Jousserand G, Ferraud K, et al. The pattern and diagnostic criteria of sensory neuropathy: a case-control study. *Brain* 2009;132:1723-33. 10.1093/brain/awp136. PMID:19506068.
47. Riggins S, England JD. Ataxias related to sensory neuropathies. *Handb Clin Neurol* 2012;103:605-17. 10.1016/B978-0-444-51892-7.00043-7. PMID:21827921.
48. Cho TA, Bhattacharyya S. Approach to Myelopathy. *Continuum (Minneapolis)* 2018;24(2, Spinal Cord Disorders):386-406. 10.1212/CON.0000000000000583. PMID:29613892.
49. Levine TD. Small fiber neuropathy: disease classification beyond pain and burning. *J Cent Nerv Syst Dis* 2018;10:1179573518771703. 10.1177/1179573518771703. PMID:29706768.
50. Peters MJH, Bakkers M, Merkies ISJ, Hoeijmakers JGJ, van Raak EPM, Faber CG. Incidence and prevalence of small-fiber neuropathy: a survey in the Netherlands. *Neurology* 2013;81:1356-60. 10.1212/WNL.0b013e3182a8236e. PMID:23997150.
51. Hoffman EM, Staff NP, Robb JM, St Sauver JL, Dyck PJ, Klein CJ. Impairments and comorbidities of polyneuropathy revealed by population-based analyses. *Neurology* 2015;84:1644-51. 10.1212/WNL.0000000000001492. PMID:25832668.
52. Visser NA, Notermans NC, Linszen RSN, van den Berg LH, Vrancken AFJE. Incidence of polyneuropathy in Utrecht, the Netherlands. *Neurology* 2015;84:259-64. 10.1212/WNL.0000000000001160. PMID:25503982.
53. Farhad K, Traub R, Ruzhansky KM, Brannagan TH 3rd. Causes of neuropathy in patients referred as "idiopathic neuropathy". *Muscle Nerve* 2016;53:856-61. 10.1002/mus.24969. PMID:26561790.
54. Sopacua M, Hoeijmakers JGJ, Merkies ISJ, Lauria G, Waxman SG, Faber CG. Small-fiber neuropathy: Expanding the clinical pain universe. *J Peripher Nerv Syst* 2019;24:19-33. 10.1111/jns.12298. PMID:30569495.
55. Lang M, Treister R, Oaklander AL. Diagnostic value of blood tests for occult causes of initially idiopathic small-fiber polyneuropathy. *J Neurol* 2016;263:2515-27. 10.1007/s00415-016-8270-5. PMID:27730378.
56. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:136-54. 10.2337/dc16-2042. PMID:27999003.
57. Singleton JR, Smith AG, Russell JW, Feldman EL. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2003;52:2867-73. 10.2337/diabetes.52.12.2867. PMID:14633845.
58. Little RR, England JD, Wiedmeyer HM, et al. Relationship of glycosylated hemoglobin to oral glucose tolerance. Implications for diabetes screening. *Diabetes* 1988;37:60-4. 10.2337/diab.37.1.60. PMID:3335278.
59. Cortez M, Singleton JR, Smith AG. Glucose intolerance, metabolic syndrome, and neuropathy. *Handb Clin Neurol* 2014;126:109-22. 10.1016/B978-0-444-53480-4.00009-6. PMID:25410218.
60. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, Cornblath DR, Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003;60:108-11. 10.1212/WNL.60.1.108. PMID:12525727.
61. Hoffman-Snyder C, Smith BE, Ross MA, Hernandez J, Bosch EP. Value of the oral glucose tolerance test in the evaluation of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Arch Neurol* 2006;63:1075-9. 10.1001/archneur.63.8.noc50336. PMID:16769858.
62. Bongaerts BWC, Rathmann W, Kowall B, et al. Postchallenge hyperglycemia is positively associated with diabetic polyneuropathy: the KORA F4 study. *Diabetes Care* 2012;35:1891-3. 10.2337/dc11-2028. PMID:22751964.
63. Dyck PJ, Clark VM, Overland CJ, et al. Impaired glycemia and diabetic polyneuropathy: the OC IG Survey. *Diabetes Care* 2012;35:584-91. 10.2337/dc11-1421. PMID:22355020.
64. Pourhamidi K, Dahlin LB, Englund E, Rolandsson O. No difference in small or large nerve fiber function between individuals with normal glucose tolerance and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2013;36:962-4. 10.2337/dc12-1331. PMID:23223347.
65. Ylitalo KR, Herman WH, Harlow SD. Serial anthropometry predicts peripheral nerve dysfunction in a community cohort. *Diabetes Metab Res Rev* 2013;29:145-51. 10.1002/dmrr.2367. PMID:23161607.
66. Gordon Smith A, Robinson Singleton J. Idiopathic neuropathy, prediabetes and the metabolic syndrome. *J Neurol Sci* 2006;242:9-14. 10.1016/j.jns.2005.11.020. PMID:16448668.
67. Gordon Smith AG. Impaired glucose tolerance and metabolic syndrome in idiopathic neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2012;17(Suppl 2):15-21. 10.1111/j.1529-8027.2012.00390.x. PMID:22548618.
68. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Painful sensory polyneuropathy associated with impaired glucose tolerance. *Muscle Nerve* 2001;24:1225-8. 10.1002/mus.1136. PMID:11494277.
69. Kassardjian CD, Dyck PJB, Davies JL, Carter RE, Dyck PJ. Does prediabetes cause small fiber sensory polyneuropathy? Does it matter? *J Neurol Sci* 2015;355:196-8. 10.1016/j.jns.2015.05.026. PMID:26049659.
70. DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA. Preservation of β -cell function: the key to diabetes prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2354-66. 10.1210/jc.2011-0246. PMID:21697254.
71. Smith AG, Russell J, Feldman EL, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2006;29:1294-9. 10.2337/dc06-0224. PMID:16732011.
72. Smith AG, Singleton JR. Obesity and hyperlipidemia are risk factors for early diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2013;27:436-42. 10.1016/j.jdiacomp.2013.04.003. PMID:23731827.
73. Burns TM, Dyck PJB, Aksamit AJ, Dyck PJ. The natural history and long-term outcome of 57 limb sarcoidosis neuropathy cases. *J Neurol Sci* 2006;244:77-87. 10.1016/j.jns.2006.01.014. PMID:16524595.
74. Bakkers M, Merkies ISJ, Lauria G, et al. Intraepidermal nerve fiber density and its application in sarcoidosis. *Neurology* 2009;73:1142-8. 10.1212/WNL.0b013e3181bacf05. PMID:19805731.
75. Tavee JO, Karwa K, Ahmed Z, Thompson N, Parambil J, Culver DA. Sarcoidosis-associated small fiber neuropathy in a large cohort: Clinical aspects and response to IVIG and anti-TNF alpha treatment. *Respir Med* 2017;126:135-8. 10.1016/j.rmed.2017.03.011. PMID:28318820.
76. Pavlakis PP, Alexopoulos H, Kosmidis ML, et al. Peripheral neuropathies in Sjögren's syndrome: a critical update on clinical features and pathogenetic mechanisms. *J Autoimmun* 2012;39:27-33. 10.1016/j.jaut.2012.01.003. PMID:22318209.
77. Birnbaum J. Peripheral nervous system manifestations of Sjögren syndrome: clinical patterns, diagnostic paradigms, etiopathogenesis, and therapeutic strategies. *Neurologist* 2010;16:287-97. 10.1097/NRL.0b013e3181e5e59f. PMID:20827117.
78. Mori K, Iijima M, Koike H, et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain* 2005;128:2518-34. 10.1093/brain/awh605. PMID:16049042.
79. Berkowitz AL, Samuels MA. The neurology of Sjögren's syndrome and the rheumatology of peripheral neuropathy and myelitis. *Pract Neurol* 2014;14:14-22. 10.1136/practneurol-2013-000651. PMID:24307005.
80. Liu X, Treister R, Lang M, Oaklander AL. IVIg for apparently autoimmune small-fiber polyneuropathy: first analysis of efficacy and safety. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1756285617744484. 10.1177/1756285617744484. PMID:29403541.
81. Patićoff J, Valovska A, Nedeljkovic SS, Oaklander AL. Defining a treatable cause of erythromelalgia: acute adolescent autoimmune small-fiber axonopathy. *Anesth Analg* 2007;104:438-41. 10.1213/01.ane.0000252965.83347.25. PMID:17242106.
82. Gorson KC, Ropper AH. Idiopathic distal small fiber neuropathy. *Acta Neurol Scand* 1995;92:376-82. 10.1111/j.1600-0404.1995.tb00150.x. PMID:8610490.
83. Dabby R, Gilad R, Sadeh M, Lampl Y, Watenberg N. Acute steroid responsive small-fiber sensory neuropathy: a new entity? *J Peripher Nerv Syst* 2006;11:47-52. 10.1111/j.1085-9489.2006.00062.x. PMID:16519781.
84. Yuki N, Chan AC, Wong AHY, et al. Acute painful autoimmune neuropathy: A variant of Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 2018;57:320-4. 10.1002/mus.25738. PMID:28667708.
85. Hoeijmakers JG, Faber CG, Lauria G, Merkies IS, Waxman SG. Small-fiber neuropathies—advances in diagnosis, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol* 2012;8:369-79. 10.1038/nrneuro.2012.97. PMID:22641108.
86. Faber CG, Lauria G, Merkies ISJ, et al. Gain-of-function Nav1.8 mutations in painful neuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:19444-9. 10.1073/pnas.1216080109. PMID:23115331.
87. Huang J, Han C, Estacion M, et al. PROPANE Study Group. Gain-of-function mutations in sodium channel Na(v)1.9 in painful neuropathy. *Brain* 2014;137:1627-42. 10.1093/brain/awu079. PMID:24776970.
88. Waxman SG, Merkies ISJ, Gerrits MM, et al. Sodium channel genes in pain-related disorders: phenotype-genotype associations and recommendations for clinical use. *Lancet Neurol* 2014;13:1152-60. 10.1016/S1474-4422(14)70150-4. PMID:25316021.
89. Plante-Bordeneuve V. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy: an update. *J Neurol* 2018;265:976-83. 10.1007/s00415-017-8708-4. PMID:29249054.
90. Rowczenio DM, Noor I, Gillmore JD, et al. Online registry for mutations in hereditary amyloidosis including nomenclature recommendations. *Hum Mutat* 2014;35:E2403-12. 10.1002/humu.22619. PMID:25044787.
91. Plante-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol* 2011;10:1086-97. 10.1016/S1474-4422(11)70246-0. PMID:22094129.
92. Oaklander AL, Klein MM. Evidence of small-fiber polyneuropathy in unexplained, juvenile-onset, widespread pain syndromes. *Pediatrics* 2013;131:e1091-100. 10.1542/peds.2012-2597. PMID:23478869.
93. Lawson VH, Grewal J, Hackshaw KV, Mongioli PC, Stino AM. Fibromyalgia syndrome and small fiber, early or mild sensory polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2018;58:625-30. 10.1002/mus.26131. PMID:29572887.
94. Farhad K, Oaklander AL. Fibromyalgia and small-fiber polyneuropathy: What's in a name? *Muscle Nerve* 2018;58:611-3. 10.1002/mus.26179. PMID:29938813.

95. Lodahl M, Treister R, Oaklander AL. Specific symptoms may discriminate between fibromyalgia patients with vs without objective test evidence of small-fiber polyneuropathy. *Pain Rep* 2017;3:e633. 10.1097/PR9.0000000000000633. pmid:29430562.
96. Leinders M, Doppler K, Klein T, et al. Increased cutaneous miR-let-7d expression correlates with small nerve fiber pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* 2016;157:2493-503. 10.1097/j.pain.0000000000000668. pmid:27429177.
97. Saperstein DS, Levine TD, Levine M, Hank N. Usefulness of skin biopsies in the evaluation and management of patients with suspected small fiber neuropathy. *Int J Neurosci* 2013;123:38-41. 10.3109/00207454.2012.723652. pmid:22947232.
98. Asbury AK. Diagnostic considerations in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1981;9(Suppl):1-5. 10.1002/ana.410090703 pmid:7224610.
99. Windebank AJ, Blexrud MD, Dyck PJ, Daube JR, Karnes JL. The syndrome of acute sensory neuropathy: clinical features and electrophysiologic and pathologic changes. *Neurology* 1990;40:584-91. 10.1212/WNL.40.4.584 pmid:2157173.
100. Oh SJ, LaGanke C, Claussen GC. Sensory Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2001;56:82-6. 10.1212/WNL.56.1.82 pmid:11148240.
101. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Yuki N, Hattori T. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2001;56:1104-6. 10.1212/WNL.56.8.1104 pmid:11320188.
102. Schabet M. Miller Fisher syndrome. *Pract Neurol* 2009;9:289-91. 10.1136/jnnp.2009.182113. pmid:19762889.
103. Weiss JA, White JC. Correlation of 1a afferent conduction with the ataxia of Fisher syndrome. *Muscle Nerve* 1986;9:327-32. 10.1002/mus.880090408. pmid:3713737.
104. Kornberg AJ, Pestronk A, Blume GM, Lopate G, Yue J, Hahn A. Selective staining of the cerebellar molecular layer by serum IgG in Miller-Fisher and related syndromes. *Neurology* 1996;47:1317-20. 10.1212/WNL.47.5.1317 pmid:8909449.
105. Lo YL. Clinical and immunological spectrum of the Miller Fisher syndrome. *Muscle Nerve* 2007;36:615-27. 10.1002/mus.20835. pmid:17657801.
106. Jacobs BC, Endtz H, van der Meché FG, Hazenberg MP, Achtereekte HA, van Doorn PA. Serum anti-GQ1b IgG antibodies recognize surface epitopes on *Campylobacter jejuni* from patients with Miller Fisher syndrome. *Ann Neurol* 1995;37:260-4. 10.1002/ana.410370218. pmid:7531419.
107. Jacobs BC, Hazenberg MP, van Doorn PA, Endtz HP, van der Meché FG. Cross-reactive antibodies against gangliosides and *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides in patients with Guillain-Barré or Miller Fisher syndrome. *J Infect Dis* 1997;175:729-33. 10.1093/infdis/175.3.729 pmid:9041356.
108. Schwerer B. Antibodies against gangliosides: a link between preceding infection and immunopathogenesis of Guillain-Barré syndrome. *Microbes Infect* 2002;4:373-84. 10.1016/S1286-4579(02)01550-2 pmid:11909748.
109. Fross RD, Daube JR. Neuropathy in the Miller Fisher syndrome: clinical and electrophysiologic findings. *Neurology* 1987;37:1493-8. 10.1212/WNL.37.9.1493 pmid:2819783.
110. Wakerley BR, Uncini A, Yuki N. GBS Classification Group. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes—new diagnostic classification. *Nat Rev Neurol* 2014;10:537-44. 10.1038/nrneur.2014.138. pmid:25072194.
111. Yuki N, Uncini A. Acute and chronic ataxic neuropathies with disialosyl antibodies: a continuous clinical spectrum and a common pathophysiological mechanism. *Muscle Nerve* 2014;49:629-35. 10.1002/mus.24192. pmid:24477718.
112. Rojas-García R, Querol L, Gallardo E, et al. Clinical and serological features of acute sensory ataxic neuropathy with antiganglioside antibodies. *J Peripher Nerv Syst* 2012;17:158-68. 10.1111/j.1529-8027.2012.00407.x. pmid:22734901.
113. Richter RB. The ataxic form of polyradiculoneuritis (Landry-Guillain-Barre syndrome). Clinical and pathologic observations. *J Neuropathol Exp Neurol* 1962;21:171-84. 10.1097/00005072-196204000-00001 pmid:14492053.
114. Yuki N, Susuki K, Hirata K. Ataxic Guillain-Barré syndrome with anti-GQ1b antibody: relation to Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2000;54:1851-3. 10.1212/WNL.54.9.1851 pmid:10802797.
115. Ito M, Matsuno K, Sakamoto Y, Hirata K, Yuki N. Ataxic Guillain-Barré syndrome and acute sensory ataxic neuropathy form a continuous spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:294-9. 10.1136/jnnp.2010.222836. pmid:21252265.
116. Uncini A, Susuki K, Yuki N. Nodoparaneuropathy: beyond the demyelinating and axonal classification in anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. *Clin Neurophysiol* 2013;124:1928-34. 10.1016/j.clinph.2013.03.025. pmid:23639374.
117. Garcia-Santibanez R, Zaidman CM, Sommerville RB, et al. CANOMAD and other chronic ataxic neuropathies with disialosyl antibodies (CANDA). *J Neurol* 2018;265:1402-9. 10.1007/s00415-018-8853-4. pmid:29633012.
118. Willison HJ, O'Leary CP, Veitch J, et al. The clinical and laboratory features of chronic sensory ataxic neuropathy with anti-disialosyl IgM antibodies. *Brain* 2001;124:1968-77. 10.1093/brain/124.10.1968 pmid:11571215.
119. Attarian S, Boucraut J, Hubert AM, et al. Chronic ataxic neuropathies associated with anti-GD1b IgM antibodies: response to IVIg therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:61-4. 10.1136/jnnp.2009.185736. pmid:19726417.
120. Oh SJ, Joy JL, Kuruoglu R. "Chronic sensory demyelinating neuropathy": chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting as a pure sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:677-80. 10.1136/jnnp.55.8.677 pmid:1326601.
121. Oh SJ, Joy JL, Sunwoo I, Kuruoglu R. A case of chronic sensory demyelinating neuropathy responding to immunotherapies. *Muscle Nerve* 1992;15:255-6. 10.1002/mus.880150219. pmid:1549147.
122. Simmons Z, Tivakaran S. Acquired demyelinating polyneuropathy presenting as a pure clinical sensory syndrome. *Muscle Nerve* 1996;19:1174-6. 10.1002/(SICI)1097-4598(199609)19:9<1174::AID-MUS16>3.0.CO;2-V. pmid:8761278.
123. Ayrignac X, Viala K, Koutlidis RM, et al. Sensory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an under-recognized entity? *Muscle Nerve* 2013;48:727-32. 10.1002/mus.23821. pmid:23424105.
124. Rajabally YA, Wong SL. Chronic inflammatory pure sensory polyradiculoneuropathy: a rare CIDP variant with unusual electrophysiology. *J Clin Neuromuscul Dis* 2012;13:149-52. 10.1097/CND.0b013e31822484fb. pmid:22538310.
125. Sinnreich M, Klein CJ, Daube JR, Engelstad J, Spinner RJ, Dyck PJB. Chronic immune sensory polyradiculopathy: a possibly treatable sensory ataxia. *Neurology* 2004;63:1662-9. 10.1212/01.WNL.0000142507.12763.58 pmid:15534252.
126. Saperstein DS, Katz JS, Amato AA, Barohn RJ. Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve* 2001;24:311-24. 10.1002/1097-4598(200103)24:3<311::AID-MUS1001>3.0.CO;2-A pmid:11353415.
127. Larue S, Bombelli F, Viala K, et al. Non-anti-MAG DADS neuropathy as a variant of CIDP: clinical, electrophysiological, laboratory features and response to treatment in 10 cases. *Eur J Neurol* 2011;18:899-905. 10.1111/j.1468-1331.2010.03312.x. pmid:21199182.
128. Dalakas MC. Advances in the diagnosis, immunopathogenesis and therapies of IgM-anti-MAG antibody-mediated neuropathies. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1756285617746640. 10.1177/1756285617746640. pmid:29403542.
129. Katz JS, Saperstein DS, Gronseth G, Amato AA, Barohn RJ. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. *Neurology* 2000;54:615-20. 10.1212/WNL.54.3.615 pmid:10680792.
130. Dalakas MC, Teräsväinän H, Engel WK. Tremor as a feature of chronic relapsing and dysgammaglobulinemic polyneuropathies. Incidence and management. *Arch Neurol* 1984;41:711-4. 10.1001/archneur.1984.04050180033012 pmid:6743059.
131. Pedersen SF, Pullman SL, Latov N, Brannagan TH 3rd. Physiological tremor analysis of patients with anti-myelin-associated glycoprotein associated neuropathy and tremor. *Muscle Nerve* 1997;20:38-44. 10.1002/(SICI)1097-4598(199701)20:1<38::AID-MUS5>3.0.CO;2-I pmid:8995581.
132. Kaku DA, England JD, Sumner AJ. Distal accentuation of conduction slowing in polyneuropathy associated with antibodies to myelin-associated glycoprotein and sulphated glucuronyl paragloboside. *Brain* 1994;117:941-7. 10.1093/brain/117.5.941 pmid:7953603.
133. Lupu VD, Mora CA, Dambrosia J, Meer J, Dalakas M, Floeter MK. Terminal latency index in neuropathy with antibodies against myelin-associated glycoproteins. *Muscle Nerve* 2007;35:196-202. 10.1002/mus.20678. pmid:17068765.
134. Monaco S, Bonetti B, Ferrari S, et al. Complement-mediated demyelination in patients with IgM monoclonal gammopathy and polyneuropathy. *N Engl J Med* 1990;322:649-52. 10.1056/NEJM199003083221002. pmid:1689461.
135. Antoine J-C, Camdessanché J-P. Paraneoplastic disorders of the peripheral nervous system. *Presse Med* 2013;42:e235-44. 10.1016/j.lpm.2013.01.059. pmid:23608019.
136. Taieb G, Renard D, Deverdal M, Honnorat J, Labauge P, Castelnovo G. Pure monomelic sensory neuropathy associated with anti-yo antibodies. *Muscle Nerve* 2012;45:297-8. 10.1002/mus.22168. pmid:22246892.
137. Antoine JC, Mosnier JF, Absi L, Convers P, Honnorat J, Michel D. Carcinoma associated paraneoplastic peripheral neuropathies in patients with and without anti-onconeural antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:7-14. 10.1136/jnnp.67.1.7 pmid:10369814.
138. Graus F, Keime-Guibert F, Reñe R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001;124:1138-48. 10.1093/brain/124.6.1138 pmid:11353730.
139. Côté-Mantha E, Savard M. Paraneoplastic anti-HU syndrome associated with uterine tumor. *Can J Neurol Sci* 2012;39:254-5. 10.1017/S0317167100022198 pmid:22506291.
140. Fournier CN, Kalra A, Lachance DH, Zarwan C, Srinivasan J. ANNA-1 (anti-Hu) associated sensory neuronopathy with malignant mixed müllerian tumor. *Muscle Nerve* 2013;47:776-7. 10.1002/mus.23764. pmid:23536385.
141. Sano T, Tanaka K, Ito N. Anti-Hu-antibody-associated paraneoplastic neurological syndrome accompanying testicular cancer. *Int J Urol* 2010;17:99. 10.1111/j.1442-2042.2009.02422.x. pmid:20377832.
142. Lukacs S, Szabo N, Woodhams S. Rare association of anti-hu antibody positive paraneoplastic neurological syndrome and transitional cell bladder carcinoma. *Case Rep Urol* 2012;2012:724940. 10.1155/2012/724940. pmid:23320243.

143. Cowley A, Pascoe S. Paraneoplastic subacute sensory neuropathy in association with adenocarcinoma of the prostate. *BMJ Case Rep* 2011;2011:bcr04201114077. 10.1136/bcr.04.2011.4077. pmid:22689835.
144. Matsui T, Hori Y, Nagano H, et al. Poorly differentiated hepatocellular carcinoma accompanied by anti-Hu antibody-positive paraneoplastic peripheral neuropathy. *Pathol Int* 2015;65:388-92. 10.1111/pin.12304 pmid:25941021.
145. Oh SJ, Gürtekin Y, Dropcho EJ, King P, Claussen GC. Anti-Hu antibody neuropathy: a clinical, electrophysiological, and pathological study. *Clin Neurophysiol* 2005;116:28-34. 10.1016/j.clinph.2004.07.012. pmid:15589180.
146. Ogawa M, Nishie M, Kurahashi K, Kaimori M, Wakabayashi K. Anti-Hu associated paraneoplastic sensory neuropathy with upper motor neurone involvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1051-3. 10.1136/jnnp.2003.024265 pmid:15201371.
147. Voltz R, Dalmau J, Posner JB, Rosenfeld MR. T-cell receptor analysis in anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Neurology* 1998;51:1146-50. 10.1212/WNL.51.4.1146 pmid:9781545.
148. Tomita M, Koike H, Kawagashira Y, et al. Clinicopathological features of neuropathy associated with lymphoma. *Brain* 2013;136:2563-78. 10.1093/brain/awt193. pmid:23884813.
149. Dalmau J, Graus F, Cheung NK, et al. Major histocompatibility proteins, anti-Hu antibodies, and paraneoplastic encephalomyelitis in neuroblastoma and small cell lung cancer. *Cancer* 1995;75:99-109. 10.1002/1097-0142(19950101)75:1<99::AID-CNCR2820750117>3.0.CO;2-I pmid:7804984.
150. Griffin JW, Cornblath DR, Alexander E, et al. Ataxic sensory neuropathy and dorsal root ganglionitis associated with Sjögren's syndrome. *Ann Neurol* 1990;27:304-15. 10.1002/ana.410270313. pmid:2327738.
151. Damasceno A, França MC Jr, Cury H, Nucci A. Autonomic dysfunction in non-paraneoplastic sensory neuropathy: beyond sensory abnormalities. *J Neurol* 2011;258:231-7. 10.1007/s00415-010-5730-1. pmid:20820798.
152. Mellgren SI, Göransson LG, Omdal R. Primary Sjögren's syndrome associated neuropathy. *Can J Neurol Sci* 2007;34:280-7. 10.1017/S0317167100006697 pmid:17803024.
153. Berger JR, Dean D. Neurosyphilis. *Handb Clin Neurol* 2014;121:1461-72. 10.1016/B978-0-7020-4088-7.00098-5. pmid:24365430.
154. England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. American Academy of Neurology. Practice Parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2009;72:185-92. 10.1212/01.wnl.0000336370.51010. a1 pmid:19056666.
155. Bodofsky EB, Carter GT, England JD. Is electrodiagnostic testing for polyneuropathy overutilized? *Muscle Nerve* 2017;55:301-4. 10.1002/mus.25464. pmid:19056666.
156. Kothari MJ, Preston DC, Plotkin GM, Venkatesh S, Shefner JM, Logigian EL. Electromyography: do the diagnostic ends justify the means? *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:947-9. 10.1016/S0003-9993(95)80072-7 pmid:7487436.
157. Kothari MJ, Blakeslee MA, Reichwein R, Simmons Z, Logigian EL. Electrodiagnostic studies: are they useful in clinical practice? *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:1510-1. 10.1016/S0003-9993(98)90411-7 pmid:9862291.
158. Cho SC, Siao-Tick-Chong P, So YT. Clinical utility of electrodiagnostic consultation in suspected polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2004;30:659-62. 10.1002/mus.20119. pmid:15389656.
159. Callaghan BC, Burke JF, Kerber KA, Albers JW, Feldman EL. Electrodiagnostic tests are unlikely to change management in those with a known cause of typical distal symmetric polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2017;56:E25. 10.1002/mus.25713. pmid:28561909.
160. Pereira PR, Viala K, Maisonobe T, et al. Sjögren sensory neuropathy (Sjögren ganglionopathy): long-term outcome and treatment response in a series of 13 cases. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3632. 10.1097/MD.0000000000003632. pmid:27175675.
161. Antoine J-C, Robert-Varvat F, Maisonobe T, et al. French CIDP study group. Testing the validity of a set of diagnostic criteria for sensory neuropathies: a francophone collaborative study. *J Neurol* 2014;261:2093-100. 10.1007/s00415-014-7423-7. pmid:25108558.
162. Zis P, Hadjivassiliou M, Sarrigiannis PG, Barker ASJE, Rao DG. Rapid neurophysiological screening for sensory ganglionopathy: A novel approach. *Brain Behav* 2017;7:e00880. 10.1002/brb3.880. pmid:29299392.
163. Auger RG, Windebank AJ, Lucchinetti CF, Chalk CH. Role of the blink reflex in the evaluation of sensory neuropathy. *Neurology* 1999;53:407-8. 10.1212/WNL.53.2.407. pmid:10430436.
164. Alam T, Barker ASE, Alix JJP, Hadjivassiliou M, Rao DG. Sensory ganglionopathy and the blink reflex: electrophysiological features. *Can J Neurol Sci* 2016;43:385-9. 10.1017/cjn.2015.361. pmid:26795713.
165. Cruccu G, Aminoff MJ, Curio G, et al. Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2008;119:1705-19. 10.1016/j.clinph.2008.03.016. pmid:18486546.
166. Clerici AM, Nobile-Orazio E, Mauri M, Squellati FS, Bono GG. Utility of somatosensory evoked potentials in the assessment of response to IVIG in a long-lasting case of chronic immune sensory polyradiculopathy. *BMC Neurol* 2017;17:127. 10.1186/s12883-017-0906-2. pmid:28668085.
167. Di Stefano G, La Cesa S, Leone C, et al. Diagnostic accuracy of laser-evoked potentials in diabetic neuropathy. *Pain* 2017;158:1100-7. 10.1097/j.pain.0000000000000889. pmid:28267059.
168. Lefaucheur J-P, Wahab A, Planté-Bordeneuve V, et al. Diagnosis of small fiber neuropathy: A comparative study of five neurophysiological tests. *Neurophysiol Clin* 2015;45:445-55. 10.1016/j.neucli.2015.09.012. pmid:26596193.
169. Backonja MM, Attal N, Baron R, et al. Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus. *Pain* 2013;154:1807-19. 10.1016/j.pain.2013.05.047. pmid:23742795.
170. Selim MM, Wendelschafer-Crabb G, Hodges JS, et al. Variation in quantitative sensory testing and epidermal nerve fiber density in repeated measurements. *Pain* 2010;151:575-81. 10.1016/j.pain.2010.06.034. pmid:20851518.
171. Maier C, Baron R, Tölle TR, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain* 2010;150:439-50. 10.1016/j.pain.2010.05.002. pmid:20627413.
172. Dyck PJ, Dyck PJ, Kennedy WR, et al. Limitations of quantitative sensory testing when patients are biased toward a bad outcome. *Neurology* 1998;50:1213. 10.1212/WNL.50.5.1213 pmid:9595965.
173. Shy ME, Frohman EM, So YT, et al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Quantitative sensory testing: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;60:898-904. 10.1212/01.WNL.0000058546.16985.11 pmid:12654951.
174. Hansson P, Backonja M, Bouhassira D. Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: clinical and research application in neuropathic pain states. *Pain* 2007;129:256-9. 10.1016/j.pain.2007.03.030. pmid:17451879.
175. Tavakoli M, Marshall A, Thompson L, et al. Corneal confocal microscopy: a novel noninvasive means to diagnose neuropathy in patients with Fabry disease. *Muscle Nerve* 2009;40:976-84. 10.1002/mus.21383. pmid:19902546.
176. Perkins BA, Lovblom LE, Bril V, et al. Corneal confocal microscopy for identification of diabetic sensorimotor polyneuropathy: a pooled multinational consortium study. *Diabetologia* 2018;61:1856-61. 10.1007/s00125-018-4653-8. pmid:29869146.
177. Brines M, Culver DA, Ferdousi M, et al. Corneal nerve fiber size adds utility to the diagnosis and assessment of therapeutic response in patients with small fiber neuropathy. *Sci Rep* 2018;8:4734. 10.1038/s41598-018-23107-w. pmid:29549285.
178. Alam U, Jeziorska M, Petropoulos IN, et al. Diagnostic utility of corneal confocal microscopy and intra-epidermal nerve fibre density in diabetic neuropathy. *PLoS One* 2017;12:e0180175. 10.1371/journal.pone.0180175. pmid:28719619.
179. Chen X, Graham J, Dabbah MA, et al. Small nerve fiber quantification in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy: comparing corneal confocal microscopy with intraepidermal nerve fiber density. *Diabetes Care* 2015;38:1138-44. 10.2337/dc14-2422. pmid:25795415.
180. Bucher F, Schneider C, Blau T, et al. Small-fiber neuropathy is associated with corneal nerve and dendritic cell alterations: an in vivo confocal microscopy study. *Cornea* 2015;34:1114-9. 10.1097/ICO.0000000000000535. pmid:26186372.
181. Ferdousi M, Azmi S, Petropoulos IN, et al. Corneal confocal microscopy detects small fibre neuropathy in patients with upper gastrointestinal cancer and nerve regeneration in chemotherapy induced peripheral neuropathy. *PLoS One* 2015;10:e0139394. 10.1371/journal.pone.0139394. pmid:26430773.
182. Kemp HI, Petropoulos IN, Rice ASC, et al. Use of corneal confocal microscopy to evaluate small nerve fibers in patients with human immunodeficiency virus. *JAMA Ophthalmol* 2017;135:795-800. 10.1001/jamaophthalmol.2017.1703. pmid:28594979.
183. Scarr D, Lovblom LE, Lovshin JA, et al. Lower corneal nerve fibre length identifies diabetic neuropathy in older adults with diabetes: results from the Canadian Study of Longevity in Type 1 Diabetes. *Diabetologia* 2017;60:2529-31. 10.1007/s00125-017-4439-4. pmid:28971222.
184. Kass-Iliyya L, Javed S, Gosal D, et al. Small fiber neuropathy in Parkinson's disease: A clinical, pathological and corneal confocal microscopy study. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:1454-60. 10.1016/j.parkreldis.2015.10.019. pmid:26578039.
185. Scarr D, Lovblom LE, Ostrovski I, et al. Agreement between automated and manual quantification of corneal nerve fiber length: Implications for diabetic neuropathy research. *J Diabetes Complications* 2017;31:1066-73. 10.1016/j.jdiacomp.2016.07.024. pmid:28347694.
186. England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. American Academy of Neurology. Practice Parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2009;72:177-84. 10.1212/01.wnl.0000336345.70511.0f. pmid:19056667.

187. Buchmann SJ, Penzlin AJ, Kubasch ML, Illigens BM-W, Siepmann T. Assessment of sudomotor function. *Clin Auton Res* 2019;29:41-53. 10.1007/s10286-018-0530-2. PMID:29737432.
188. Abuzinadah AR, Kluding P, Wright D, et al. Less is more in diabetic neuropathy diagnosis: comparison of quantitative sudomotor axon reflex and skin biopsy. *J Clin Neuromuscul Dis* 2017;19:5-11. 10.1097/CND.0000000000000150. PMID:28827483.
189. Novak V, Freimer ML, Kissel JT, et al. Autonomic impairment in painful neuropathy. *Neurology* 2001;56:861-8. 10.1212/WNL.56.7.861. PMID:11294922.
190. Carroll MS, Reed DW, Kuntz NL, Weese-Mayer DE. Novel methods of imaging and analysis for the thermoregulatory sweat test. *J Appl Physiol* (1985) 2018;125:755-62. 10.1152/jappphysiol.01086.2017. PMID:29878873.
191. Castro J, Miranda B, Castro I, de Carvalho M, Conceição I. The diagnostic accuracy of Sudoscan in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Clin Neurophysiol* 2016;127:2222-7. 10.1016/j.clinph.2016.02.013. PMID:27072093.
192. Low VA, Sandroni P, Fealey RD, Low PA. Detection of small-fiber neuropathy by sudomotor testing. *Muscle Nerve* 2006;34:57-61. 10.1002/mus.20551. PMID:16718689.
193. Gordon Smith AG, Lessard M, Reyna S, Doudova M, Singleton JR. The diagnostic utility of Sudoscan for distal symmetric peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications* 2014;28:511-6. 10.1016/j.jdiacomp.2014.02.013. PMID:24661818.
194. Rajan S, Campagnolo M, Callaghan B, Gibbons CH. Sudomotor function testing by electrochemical skin conductance: does it really measure sudomotor function? *Clin Auton Res* 2019;29:31-9. 10.1007/s10286-018-0540-0. PMID:29956008.
195. Wilder-Smith EP, Guo Y, Chow A. Stimulated skin wrinkling for predicting intraepidermal nerve fibre density. *Clin Neurophysiol* 2009;120:953-8. 10.1016/j.clinph.2009.03.011. PMID:19375384.
196. Ping Ng KW, Ong JY, Nyein Nyein TD, et al. EMLA-induced skin wrinkling for the detection of diabetic neuropathy. *Front Neurol* 2013;4:126. 10.3389/fneur.2013.00126. PMID:24032026.
197. Teoh HL, Chow A, Wilder-Smith EP. Skin wrinkling for diagnosing small fibre neuropathy: comparison with epidermal nerve density and sympathetic skin response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:835-7. 10.1136/jnnp.2007.140947. PMID:18270233.
198. Birnbaum J, Lalji A, Piccione EA, Izbudak I. Magnetic resonance imaging of the spinal cord in the evaluation of 3 patients with sensory neuronopathies: Diagnostic assessment, indications of treatment response, and impact of autoimmunity: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e8483. 10.1097/MD.00000000000008483. PMID:29245216.
199. Ebadi H, Siddiqui H, Ebadi S, Ngo M, Breiner A, Bril V. Peripheral nerve ultrasound in small fiber polyneuropathy. *Ultrasound Med Biol* 2015;41:2820-6. 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.06.011. PMID:26318562.
200. Walker FO, Cartwright MS, Alter KE, et al. Indications for neuromuscular ultrasound: Expert opinion and review of the literature. *Clin Neurophysiol* 2018;129:2658-79. 10.1016/j.clinph.2018.09.013. PMID:30309740.
201. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, et al. European Federation of Neurological Societies Peripheral Nerve Society. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2010;17:903-12. e44-9. 10.1111/j.1468-1331.2010.03023.x. PMID:20642627.
202. Lauria G, Bakkers M, Schmitz C, et al. Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:202-7. 10.1111/j.1529-8027.2010.00271.x. PMID:21040142.
203. Collongues N, Samama B, Schmidt-Mutter C, et al. Quantitative and qualitative normative dataset for intraepidermal nerve fibers using skin biopsy. *PLoS One* 2018;13:e0191614. 10.1371/journal.pone.0191614. PMID:29370274.
204. Lauria G, Cornblath DR, Johansson O, et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol* 2005;12:747-58. 10.1111/j.1468-1331.2005.01260.x. PMID:16190912.
205. Provitera V, Gibbons CH, Wendelschafer-Crabb G, et al. A multi-center, multinational age- and gender-adjusted normative dataset for immunofluorescent intraepidermal nerve fiber density at the distal leg. *Eur J Neurol* 2016;23:333-8. 10.1111/ene.12842. PMID:26493160.
206. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 2008;131:1912-25. 10.1093/brain/awn093. PMID:18524793.
207. Blackmore D, Siddiqui ZA. Diagnostic criteria for small fiber neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis* 2017;18:125-31. 10.1097/CND.0000000000000154. PMID:28221302.
208. Takatsu M, Hays AP, Latov N, et al. Immunofluorescence study of patients with neuropathy and IgM M proteins. *Ann Neurol* 1985;18:173-81. 10.1002/ana.410180203. PMID:2412485.
209. Hays AP, Lee SS, Latov N. Immune reactive C3d on the surface of myelin sheaths in neuropathy. *J Neuroimmunol* 1988;18:231-44. 10.1016/0165-5728(88)90101-4. PMID:2452830.
210. Mendell JR, Sahenk Z, Whitaker JN, et al. Polyneuropathy and IgM monoclonal gammopathy: studies on the pathogenetic role of anti-myelin-associated glycoprotein antibody. *Ann Neurol* 1985;17:243-54. 10.1002/ana.410170305. PMID:2581496.
211. Jacobs JM, Scadding JW. Morphological changes in IgM paraproteinaemic neuropathy. *Acta Neuropathol* 1990;80:77-84. 10.1007/BF00294225. PMID:2163186.
212. Latov N. Diagnosis and treatment of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Nat Rev Neurol* 2014;10:435-46. 10.1038/nrneuro.2014.117. PMID:24980070.
213. Wilczek HE, Larsson M, Ericzon B-G. FAPWTR. Long-term data from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (FAPWTR). *Amyloid* 2011;18(Suppl 1):193-5. 10.3109/13506129.2011.574354072. PMID:21838484.
214. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:11-21. 10.1056/NEJMoa1716153. PMID:29972753.
215. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:22-31. 10.1056/NEJMoa1716793. PMID:29972757.
216. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Diflunisal Trial Consortium. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2658-67. 10.1001/jama.2013.283815. PMID:24368466.
217. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012;79:785-92. 10.1212/WNL.0b013e3182661eb1. PMID:22843282.
218. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Hattori T. Intravenous immunoglobulin therapy for Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2007;68:1144-6. 10.1212/01.wnl.0000258673.31824.61. PMID:17404197.
219. Overall JR, Willison HJ. Recent developments in Miller Fisher syndrome and related disorders. *Curr Opin Neurol* 2005;18:562-6. 10.1097/01.wco.0000173284.25581.2f. PMID:16155441.
220. Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2012;78:1009-15. 10.1212/WNL.0b013e31824de293. PMID:22454268.
221. Siddiqui K, Cahalane E, Keogan M, Hardiman O. Chronic ataxic neuropathy with cold agglutinins: atypical phenotype and response to anti-CD20 antibodies. *Neurology* 2003;61:1307-8. 10.1212/WNL.61.9.1307. PMID:14610153.
222. Löscher WN, Woertz A, Wallnöfer M, Wanschitz JV, Luef G. Successful treatment of CANOMAD with IVIg and rituximab. *J Neurol* 2013;260:1168-70. 10.1007/s00415-013-6867-5. PMID:23400502.
223. Delmont E, Jeandel PY, Hubert AM, Marcq L, Boucraut J, Desnuelle C. Successful treatment with rituximab of one patient with CANOMAD neuropathy. *J Neurol* 2010;257:655-7. 10.1007/s00415-009-5412-z. PMID:19960199.
224. Kam C, Balaratnam MS, Purves A, et al. Canomad presenting without ophthalmoplegia and responding to intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve* 2011;44:829-33. 10.1002/mus.22167. PMID:22006700.
225. Dalakas MC. Rituximab in anti-MAG neuropathy: More evidence for efficacy and more predictive factors. *J Neurol Sci* 2017;377:224-6. 10.1016/j.jns.2017.04.016. PMID:28477700.
226. Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Ann Neurol* 2009;65:286-93. 10.1002/ana.21577. PMID:19334068.
227. Iancu Ferfoglia R, Guimarães-Costa R, Viala K, et al. Long-term efficacy of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy: RIMAG follow-up study. *J Peripher Nerv Syst* 2016;21:10-4. 10.1111/jns.12156. PMID:26748872.
228. Gazzola S, Delmont E, Franques J, et al. Predictive factors of efficacy of rituximab in patients with anti-MAG neuropathy. *J Neurol Sci* 2017;377:144-8. 10.1016/j.jns.2017.04.015. PMID:28477685.
229. Svahn J, Petiot P, Antoine J-C, et al. Francophone anti-MAG cohort Group. Anti-MAG antibodies in 202 patients: clinicopathological and therapeutic features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:499-505. 10.1136/jnnp-2017-316715. PMID:29070644.
230. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society—first revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:185-95. 10.1111/j.1529-8027.2010.00278.x. PMID:21040140.
231. Rakocevic G, Martinez-Outschoorn U, Dalakas MC. Obinutuzumab, a potent anti-B-cell agent, for rituximab-unresponsive IgM anti-MAG neuropathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018;5:e460. 10.1212/NXI.0000000000000460. PMID:29629397.
232. Antoine J-C, Robert-Varvat F, Maisonobe T, et al. French Neuromuscular Network FILNEMUS. Identifying a therapeutic window in acute and subacute inflammatory sensory neuronopathies. *J Neurol Sci* 2016;361:187-91. 10.1016/j.jns.2015.12.044. PMID:26810539.
233. Takahashi Y, Takata T, Hoshino M, Sakurai M, Kanazawa I. Benefit of IVIG for long-standing ataxic sensory neuropathy with Sjögren's syndrome. IV immunoglobulin. *Neurology* 2003;60:503-5. 10.1212/01.WNL.0000046680.47883.7D. PMID:12578938.
234. Chen WH, Yeh JH, Chiu HC. Plasmapheresis in the treatment of ataxic sensory neuropathy associated with Sjögren's syndrome. *Eur Neurol* 2001;45:270-4. 10.1159/000052142. PMID:11385268.

235. Santosa A, Lim AYN, Vasoo S, Lau TC, Teng GG. Neurosjögren: early therapy is associated with successful outcomes. *J Clin Rheumatol* 2012;18:389-92. 10.1097/RHU.0b013e318277369e. pmid:23188203.
236. Pertovaara M, Korpela M. Sustained response to rituximab in a patient with Sjögren's syndrome and severe refractory polyneuropathy. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:808-9. pmid:22992382.
237. Martinez ARM, Nunes MB, Nucci A, França MC Jr. Sensory neuronopathy and autoimmune diseases. *Autoimmune Dis* 2012;2012:873587. 10.1155/2012/873587. pmid:22312482.
238. Caroyer J-M, Manto MU, Steinfeld SD. Severe sensory neuronopathy responsive to infliximab in primary Sjögren's syndrome. *Neurology* 2002;59:1113-4. 10.1212/WNL.59.7.1113. pmid:12370480.
239. Oh SJ, Dropcho EJ, Claussen GC. Anti-Hu-associated paraneoplastic sensory neuropathy responding to early aggressive immunotherapy: report of two cases and review of literature. *Muscle Nerve* 1997;20:1576-82. 10.1002/(SICI)1097-4598(199712)20:12<1576::AID-MUS13>3.0.CO;2-Z. pmid:9390671.
240. Rosenfeld MR, Dalmau J. Diagnosis and management of paraneoplastic neurologic disorders. *Curr Treat Options Oncol* 2013;14:528-38. 10.1007/s11864-013-0249-1. pmid:23900965.
241. Uchuya M, Graus F, Vega F, Reñé R, Delattre JY. Intravenous immunoglobulin treatment in paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:388-92. 10.1136/jnnp.60.4.388. pmid:8774401.
242. Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A, et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:479-82. 10.1136/jnnp.68.4.479. pmid:10727484.
243. Graus F, Vega F, Delattre JY, et al. Plasmapheresis and antineoplastic treatment in CNS paraneoplastic syndromes with antineuronal autoantibodies. *Neurology* 1992;42:536-40. 10.1212/WNL.42.3.536. pmid:1312683.
244. Shams'ili S, de Beukelaar J, Gratama JW, et al. An uncontrolled trial of rituximab for antibody associated paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol* 2006;253:16-20. 10.1007/s00415-005-0882-0. pmid:16444604.
245. de Jongste AH, van Gelder T, Bromberg JE, et al. A prospective open-label study of sirolimus for the treatment of anti-Hu associated paraneoplastic neurological syndromes. *Neuro Oncol* 2015;17:145-50. 10.1093/neuonc/nou126. pmid:24994790.
246. Singleton JR, Smith AG, Marcus RL. Exercise as therapy for diabetic and prediabetic neuropathy. *Curr Diab Rep* 2015;15:120. 10.1007/s11892-015-0682-6. pmid:26538074.
247. Singleton JR, Marcus RL, Jackson JEK, K Lessard M, Graham TE, Smith AG. Exercise increases cutaneous nerve density in diabetic patients without neuropathy. *Ann Clin Transl Neurol* 2014;1:844-9. 10.1002/acn3.125. pmid:25493275.
248. Kluding PM, Pasnoor M, Singh R, et al. The effect of exercise on neuropathic symptoms, nerve function, and cutaneous innervation in people with diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications* 2012;26:424-9. 10.1016/j.jdiacomp.2012.05.007. pmid:22717465.
249. van Velzen M, Heij L, Niesters M, et al. ARA 290 for treatment of small fiber neuropathy in sarcoidosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2014;23:541-50. 10.1517/13543784.2014.892072. pmid:24555851.
250. Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, et al. Intravenous immunoglobulin treatment for painful sensory neuropathy associated with Sjögren's syndrome. *J Neurol Sci* 2009;279:57-61. 10.1016/j.jns.2008.12.018. pmid:19168191.
251. Mori K, Koike H, Misu K, Hattori N, Ichimura M, Sobue G. Spinal cord magnetic resonance imaging demonstrates sensory neuronal involvement and clinical severity in neuronopathy associated with Sjögren's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:488-92. 10.1136/jnnp.71.4.488. pmid:11561032.
252. Wakasugi D, Kato T, Gono T, et al. Extreme efficacy of intravenous immunoglobulin therapy for severe burning pain in a patient with small fiber neuropathy associated with primary Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol* 2009;19:437-40. 10.3109/s10165-009-0180-2. pmid:19458906.
253. Dib-Hajj SD, Binshtok AM, Cummins TR, Jarvis MF, Samad T, Zimmermann K. Voltage-gated sodium channels in pain states: role in pathophysiology and targets for treatment. *Brain Res Rev* 2009;60:65-83. 10.1016/j.brainresrev.2008.12.005. pmid:19150627.
254. Dib-Hajj SD, Waxman SG. Translational pain research: lessons from genetics and genomics. *Sci Transl Med* 2014;6:249. 10.1126/scitranslmed.3007017. pmid:25122641.
255. de Greef BTA, Merckies ISJ, Geerts M, Faber CG, Hoeijmakers JGJ. Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide in patients with gain-of-function Nav1.7 mutation-related small fiber neuropathy: study protocol of a randomized controlled trial—the LENSS study. *Trials* 2016;17:306. 10.1186/s13063-016-1430-1. pmid:27363506.
256. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162-73. 10.1016/S1474-4422(14)70251-0. pmid:25575710.
257. Waldfogel JM, Nesbit SA, Dy SM, et al. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: A systematic review. *Neurology* 2017;88:1958-67. 10.1212/WNL.0000000000003882. pmid:28341643.
258. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"—a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2013;154:2616-25. 10.1016/j.pain.2013.05.043. pmid:23732189.
259. Roy MK, Kuriakose AS, Varma SK, Jacob LA, Beegum NJ. A study on comparative efficacy and cost effectiveness of Pregabalin and Duloxetine used in diabetic neuropathic pain. *Diabetes Metab Syndr* 2017;11:31-5. 10.1016/j.dsx.2016.07.003. pmid:27484440.
260. Ballantyne JC. Opioids for the treatment of chronic pain: mistakes made, lessons learned, and future directions. *Anesth Analg* 2017;125:1769-78. 10.1213/ANE.0000000000002500. pmid:29049121.
261. Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, et al. Opioids for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;320:2448-60. 10.1001/jama.2018.18472. pmid:30561481.



АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ

ВМЕСТЕ УВИДИМ ЦЕЛОЕ

[INTERMEDA.RU](https://intermeda.ru)



ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЕКТ



ЭКОЛОГИЯ МОЗГА

Нейробиологические механизмы действия и клиническая эффективность витаминов группы В при боли

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

В феврале 2022 г. коллектив авторов из группы нейробиологических исследований колумбийского университета опубликовал в журнале *Nutritional Neuroscience* обзор, обобщающий данные о механизмах действия витаминов группы В при болевых синдромах различной этиологии [1]. Основное внимание авторов обзора было уделено нейротропной роли витаминов группы В в качестве модуляторов воспаления и боли. Растущий интерес мирового научного сообщества к обезболивающему действию витаминов связан с все более широким распространением клинического термина «смешанная боль», который может включать в себя ноцицептивный, нейропатический и воспалительный компоненты, встречающиеся в различных сочетаниях и действующие одновременно и/или последовательно. Из этого следует, что фармакотерапия смешанной боли, острой или хронической, требует сочетания препаратов, направленных на все механизмы возникновения боли.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В

Витамины В₁, В₆ и В₁₂ биохимически не связаны между собой, но объединяются в одну группу, обладая свойством водорастворимости и встречаясь в одних и тех же продуктах питания. Они жизненно необходимы для аксонального транспорта, возбудимости нейронов и синтеза нейромедиаторов [2–6]. Витамины В₁, В₆ и В₁₂ важны для синтеза нуклеиновых кислот, белков и фосфатидилхолина [7–9]. Организм млекопитающих неспособен к синтезу витаминов группы В, поэтому они должны поступать из пищевых источников [10–11]. Витамины В₁ и В₆ присутствуют в растительной пище, витамин В₁₂ содержится в животных продуктах. С биохимической точки зрения витамины В₁, В₆ и В₁₂ взаимодействуют в метиониновом цикле и косвенно в цикле лимонной кислоты. Это подчеркивает важность сбалансированного питания, которое должно содержать необходимые количества этих витаминов для корректной работы всех метаболических процессов в организме.

Недостаток витаминов В ассоциирован с периферической нейропатией и, как следствие, нейропатической болью [12, 13]. С дефицитом витаминов В связано несколько воспалительных состояний. Например, описаны активный артрит, чрезмерный гидролиз пиридоксаль-5-фосфата во время воспаления из-за снижения содержания альбумина и повышенной активности щелочной фосфатазы [14]. В ряде экспериментов на животных и моделях *in vitro* показано, что витамины В (включая тиамин, пиридоксин, рибофлавин и кобаламин) оказывают антиноцицептивное, антигипералгезическое и противовоспалительное действие, снижают механическую аллодинию [4, 15–19]. Доступны достоверные данные из клинической практики, свидетельствующие о том, что витамины группы В усиливают терапевтическое действие обезболивающих средств, реализуя эффект синергии, позволяя снижать дозы и уменьшать число нежелательных явлений [20, 21]. Витамины группы В можно применять как в профилактических, так и в терапевтических целях. Новые эксперименталь-

ные и клинические данные указывают на их терапевтический потенциал при болевых синдромах различной этиологии: острая и хроническая боль в спине, переломы, послеоперационная боль, остеоартрит коленного сустава, периферические нейропатии [1].

ВИТАМИН В₁ — ТИАМИН

Витамин В₁ (тиамин) действует в организме как кофермент, называемый тиаминфосфатом и участвующий в важных функциях метаболизма углеводов, особенно в нервных клетках. Это кофермент пируватдекарбоксилазы, транскетолазы и альфа-кетоглутаратдегидрогеназы, участвующий в синтезе ацетилхолина (рис. 1). Кроме того, способствуя блокированию потенциалзависимых натриевых каналов, он регулирует возбудимость в поврежденных нейронах ганглиев дорсальных корешков (ГДК), подавляя температурную гипералгезию и влияя на степень обезболивания [22].

В работе Moallem S.A. и соавт. было показано, что тиамин удлинял время реакции мышей при испытании на горячей пластине, с лигированием седалищного нерва или без, в зависимости от дозы. В эксперименте витамин В₁ обладал антиноцицептивным действием и контролировал как ноцицептивную боль, так и нейропатическую [18].

Позднее Song X.-S. и соавт. показали, что внутрибрюшинное введение витамина В₁ подавляло гипер-

возбудимость нервов из-за компрессии ГДК у крыс, а также уменьшало температурную гипералгезию. В экспериментах *in vitro* было обнаружено дозозависимое подавление гипервозбудимости нейронов ГДК при перфузии ГДК разными концентрациями витамина В₁. Кроме того, была показана разная чувствительность нейронов ГДК к воздействию В₁ в зависимости от своего размера (более мелкие нейроны были чувствительнее). По наблюдениям авторов, тиамин модулировал токи Na⁺ и снижал гипервозбудимость и температурную гипералгезию в поврежденных нейронах ГДК [4].

Более раннее исследование, проведенное Itokawa Y. и Cooper J.R. на крысах, показало, что В₁ участвует в ионном транспорте через клеточную мембрану. Предполагается, что тиамин трифосфат (или тиамин пирофосфат) связывается с конкретным участком клеточной мембраны нервных волокон в месте Na⁺ канала или рядом с ним [23]. Есть данные, что тиамин снижает индуцированные капсаицином кальциевые токи в клетках, экспрессирующих рецепторы TRPV1 [24, 25]. Этот рецептор представляет собой катионный канал, экспрессирующийся в ноцицептивных нейронах, который опосредует температурные и химические болевые раздражители в периферических тканях.

Zylka M.J. и соавт. обнаружили, что тиаминмонофосфатаза (ТМФаза) молекулярно эквивалентна

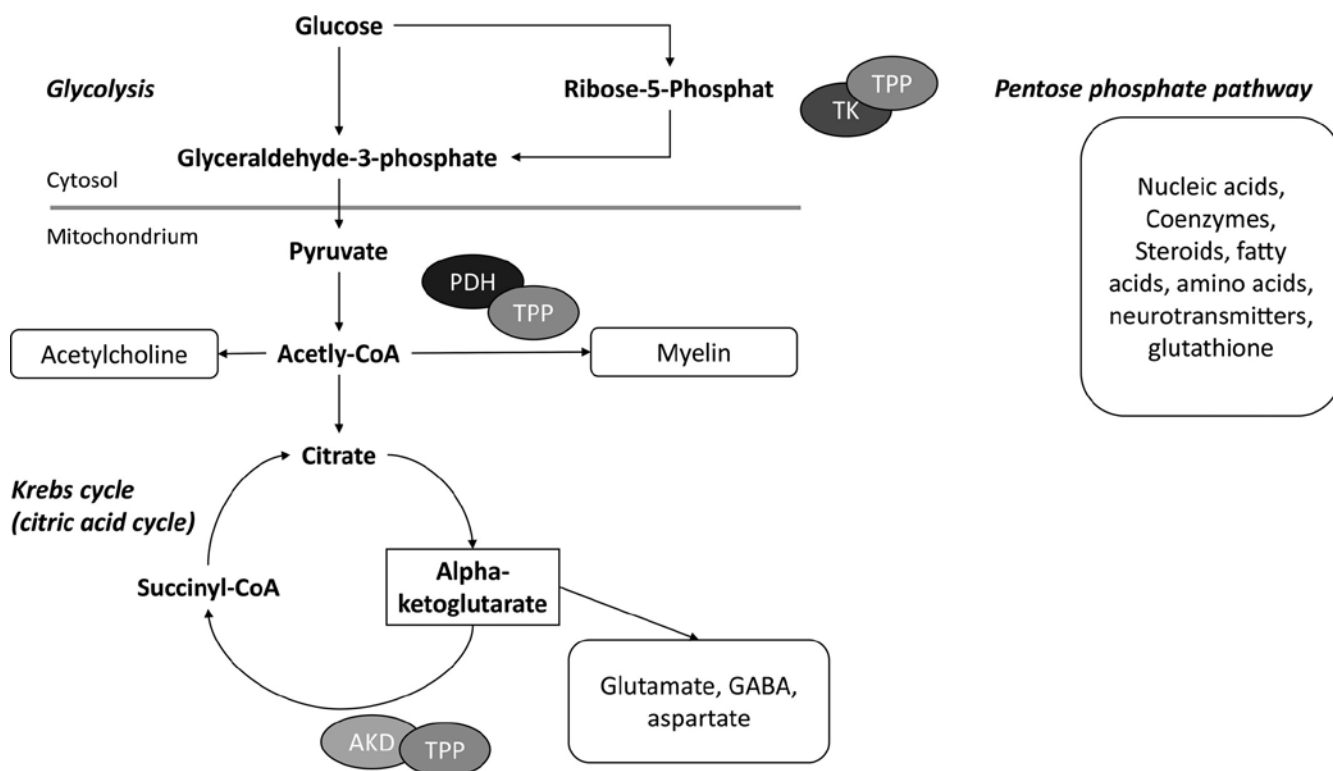


Рис. 1. Биохимический механизм действия витамина В₁ (тиамина). TPP — тиаминпирофосфат; ТК — транскетолаза; PDH — пируват дегидрогеназа; АКД — альфа-кетоглутарат дегидрогеназа; CoA — коэнзим; GABA — гамма-аминомасляная кислота [10].

трансмембранной изоформе простатической кислот фосфатазы (ПКФ) в чувствительных нейронах ГДК. Этот фермент участвует в превращении АТФ в аденозин, антиноцицептивную молекулу у млекопитающих [26]. Кроме того, он участвует в превращениях биологически активных форм тиамин [27]. ПКФ также в большом количестве экспрессируется в дорсальных рогах спинного мозга, таким образом, ее роль в контроле опосредованной АТФ передачи болевых импульсов неоспорима. Влияние тиамин в форме облегчения боли сильно зависит от ПКФ, так как при оценке температурной чувствительности задней лапы у мышей с «выключенным» геном этого фермента тиамин не проявлял антиноцицептивного действия, тогда как у мышей с присутствием этого гена отмечено увеличение латентности отдергивания лапы [27–29]. Предполагают, что ПКФ может преобразовывать тиамин в активную молекулу посредством новой каталитической реакции, либо действовать как рецептор тиамин / аналога тиамин. Другое альтернативное объяснение — ПКФ является важной субъединицей этого рецептора тиамин / аналога тиамин, либо облегчает связывание аналога тиамин с этим рецептором [27].

Moallem S.A. и соавт. проанализировали противовоспалительное и ноцицептивное действие витамина B₁ у мышей при гранулема, вызванной имплантацией сжатого ватного тампона, и отеке ушей, вызванном ксилолом, соответственно. Показано, что тиамин предотвращал воспаление (острое и хроническое), индуцированное ксилолом [18]. Предполагают, что этот противовоспалительный эффект можно объяснить меньшей выработкой воспалительных цитокинов, таких как интерлейкина 6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) [15].

На основании приведенных данных можно сделать вывод, что тиамин обладал противовоспалительными и антиноцицептивными свойствами в экспериментах на мышах с моделированием ноцицептивной и нейропатической боли.

ВИТАМИН B₆ — ПИРИДОКСИН

Пиридоксаль-5-фосфат (PLP) в качестве кофермента участвует во многих биохимических реакциях, играющих роль в разных физиологических процессах (рис. 2), например: метаболизм жирных кислот, синтез нейромедиаторов, иммунная функция, глюконеогенез, метаболизм фолата, синтез кофермента Q и синтез гема [10]. Метаболизм фолиевой кислоты, в свою очередь, способствует превращению гомоцистеина в S-аденозилметионин, который действует как донор метильной группы для образования нуклеиновых кислот, миелина, катехоламинов и не только [11].

PLP действует как кофермент, включая превращение триптофана в ниацин, трансаминирование и декарбоксилирование аминокислот, деаминирование цистеина и гидроксикаминокислот [10]. Таким образом, PLP необходим для синтеза нейромедиаторов, таких как серотонин, дофамин, норадреналин и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Этот эффект, способствующий синтезу нейромедиаторов, вместе со стимуляцией синтеза миелина и других необходимых соединений для нервных волокон, является основанием для отнесения пиридоксина к нейротропным витаминам B [10].

Что касается антиноцицептивных свойств, ранние исследования на крысах подтвердили, что пиридоксина были способны ингибировать соматогенный ноцицептивный путь в эксперименте с горячей пластиной, а также при моделировании нейропатической боли в результате сдавливания ГДК или лигирования седалищного нерва у крыс [2]. Этот эффект можно объяснить, как минимум частично, меньшим распространением болевых импульсов за счет подавления эффекта двух катионных каналов, экспрессируемых в нервных волокнах, управляемых посредством глутамата или АТФ.

Результаты исследований показали, что пиридоксин и пиридоксамин заметно снижали перекисное окисление липидов и образование гликозилированного гемоглобина в эритроцитах в обогащенной глюкозой среде. Таким образом, витамин B₆ мог препятствовать образованию кислородных радикалов, мешая пероксидному окислению липидов и гликозилированию белков, связанному с гипергликемией [30]. Эти данные дают основания полагать, что витамин B₆ обладает антиоксидантными свойствами и может играть важную роль в защите от повреждений нервов при диабетической нейропатии, которая в свою очередь может привести к нейропатической боли [31, 32].

Центральная сенситизация — ключевой механизм при хронической боли, аллодинии и вторичной гипералгезии. Она вызывается усилением реакции на болезненные и безболезненные чувствительные раздражители в результате чрезмерной реакции нейронов центральной нервной системы (ЦНС) [33]. Периферическое воспаление и последующая непрерывная ноцицептивная стимуляция ведет к усилению высвобождения нейромедиаторов (например, вещества P и глутамата) из первичных афферентных центральных окончаний в спинном мозге и ядре тройничного нерва. Высокая концентрация этих нейромедиаторов ведет к состоянию гипервозбудимости нейронов, известному как центральная сенситизация. Активация постсинаптического рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) глутамата — критический процесс для инициации и поддержания центральной сенситизации [34, 35].

Исходя из моделей *in vitro* было предложено, что пиридоксин может снижать внутриклеточные концентрации глутамата, индуцируя фермент глутаматдекарбоксилазу, превращающую глутамат в ГАМК, нейромедиатор-антагонист глутамата, тем самым препятствуя одному из наиболее важных механизмов центральной сенсibilизации [36].

Кроме того, подтверждено, что пиридоксин подавляет высвобождение глутамата, вызванное деполяризацией, в глутаматергических нервных окончаниях коры головного мозга крыс [85]. Этот механизм

не только подтверждает контролирующее действие витамина В₆ при центральной сенсibilизации, важное для облегчения боли, но и возможное нейропротективное действие [11].

Несколько исследований дают основания предполагать, что противовоспалительное и обезболивающее действие пиридоксина может быть опосредовано рецептором P2X. Он присутствует в гладкомышечной ткани сосудов, сердце и центральной и периферической нервной системе [19]. P2X, его гомомерная (P2X (3)) и гетеромерная (P2X (2/3))

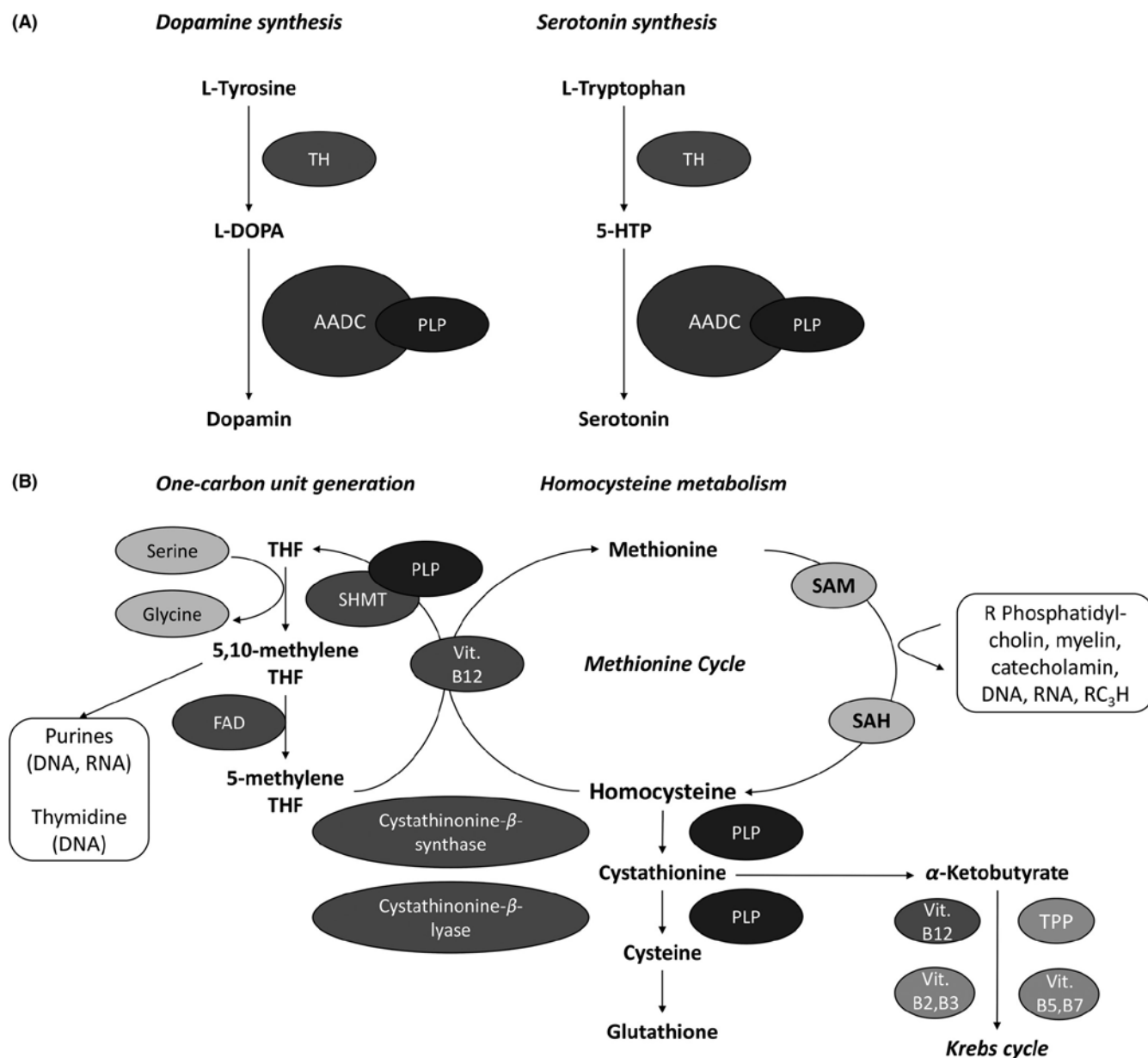


Рис. 2. Биохимический механизм действия витамина В₆ (пиридоксина).

А. Роль PLP в синтезе дофамина и серотонина. В. Роль PLP и витамина В₁₂ в метаболизме одноуглеродных единиц и гомоцистеина. Роль витаминов группы В во взаимосвязанных циклах метионина и лимонной кислоты. TH — тирозин гидроксилаза; AADC — декарбоксилаза ароматических L-аминокислот; PLP — пиридоксаль-5-фосфат; 5-HTP — 5-гидрокситриптофан; THF — тетрагидрофолат; SHMT — серин-гидроксиметилтрансфераза; FAD — флавин аденин динуклеотид; SAM, S-аденозилметионин; SAH — S-аденозилгомоцистеин; R — акцептор метильной группы [10].

формы относятся к семейству пуриnergических мембранных рецепторов P2. Они находятся на первичных афферентных нейронах ГДК, активирующих ноцицептивный эффект. Его активация вместе с действием посредников воспаления и прямых агонистов способствует возникновению острой боли и переходу в хроническую форму [38, 39]. Показано, что витамин B₆ и его производные действуют антагонистически на разные изоформы рецепторов P2X, такие как P2X1, P2X2 и P2X3, что объясняет их ноцицептивные свойства, а также избирательное действие на афферентную систему боли и снижение центральной гипервозбудимости [19, 40, 41].

Подводя итог, витамин B₆ модулирует содержание глутамата, тем самым контролируя нервную возбудимость. Кроме того, описано антагонистическое действие на разные изоформы рецепторов P2X. Комбинация этих механизмов дает основания предполагать преимущественную роль этого витамина B₆ в подавлении центральной сенсibilизации, которая является отличительным патофизиологическим признаком хронической боли.

ВИТАМИН B₁₂ — КОБАЛАМИН

Несколько исследований показали, что витамин B₁₂ имеет различные механизмы действия, включающие антиноцицептивное действие в процессах

регенерации нейронов и синтеза миелина, индукцию роста аксонов и дифференциации шванновских клеток [42–45]. Сходным образом он участвует в метилировании ДНК и транскрипции генов, способствующих повышению синтеза белков, необходимых для регенерации нейронов [45, 46]. Кроме того, он играет необходимую роль в репликации клеток во время синтеза пурина и пиримидина, а также в активации экспрессии мозгового нейротрофного фактора. Механизмы действия витамина B₁₂, связанные со уменьшением повреждения нервных волокон, обусловлены снижением концентрации конечных продуктов гликозилирования белков, ингибированием пути диацилглицерин-протеинкиназы C (ДАГ — PKC) и регуляции путей гексозамина и пентозы [5, 22].

Гистологические и морфологические данные пациентов с диабетической нейропатией и экспериментальных животных с нейропатией, индуцированной акриламидом, и диабетом, индуцированным стрептозотоцином, показали улучшение нервной функции и регенерации миелина при высоких дозах цианокобаламина при длительных периодах лечения [46–48]. В частности, витамин B₁₂ может индуцировать регенерацию поврежденных нервов за счет включения лейцина в белковую фракцию поврежденного седалищного нерва [48, 49]. Кроме того, после введения витамина B₁₂ в высокой дозе в моделях с поврежде-

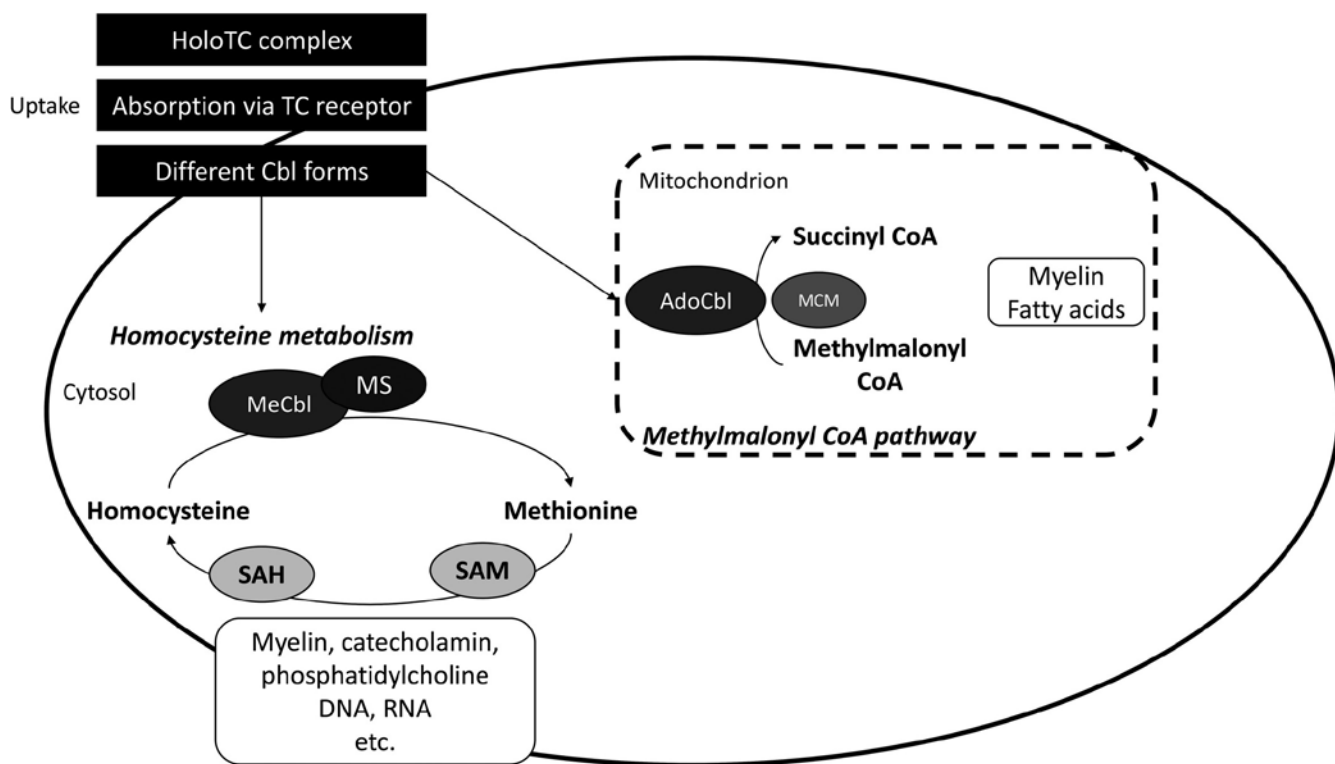


Рис. 3. Биохимический механизм действия витамина B₁₂ (кобаламина). HoloTC — голотранскобаламин; TC — транскобаламин; Cbl — кобаламин; MeCbl — метилкобаламин; MS — метионин синтаза; SAH — S-аденозилгомоцистеин; SAM — S-аденозилметионин; AdoCbl — аденозилкобаламин; MCM — метилмалонил-КоА-мутаза; КоА — коэнзим А [10].

ниями седалищного нерва и нейропатии, индуцированной акриламидом, было очевидно значительное повышение числа регенерирующих двигательных волокон [48, 49], дополнительно к повышению нейронной плотности на поверхности икроножной мышцы при сочетании с L-метилфолатом и пиридоксин-5-фосфатом [50]. Некоторые из этих эффектов также можно объяснить нейропротективными эффектами кобаламина. Например, эпителиальный фактор роста участвует в сигнальном пути витамина В₁₂ в ЦНС крыс, показывая, что недостаток этого нейротропного фактора, по отношению к недостаточности кобаламина, частично ответственен за развитие нейродегенеративной центральной нейропатии (интерстициальный и внутримиелиновый отек белого вещества спинного мозга) [52]. И наконец, также показано, что цианокобаламин повышал скорость проведения по чувствительным и двигательным нервам, что улучшало регенеративные процессы в периферических нервах [49, 53].

В экспериментах на мышцах описано снижение интенсивности второй воспалительной фазы, опосредованной ЦОГ, при введении В₁₂, что дает основания предполагать центральные и периферические ингибирующие свойства, связанные с этим ферментом [17]. Изученные противовоспалительное и антиноцицептивное действие цианокобаламина при острой и хронической боли, оценивавшиеся в экспериментах с горячей пластиной и введением уксусной кислоты, а также с индукцией отека уха уксусом и гранулемы ватным тампоном, показали зависимость от дозы подавление боли и снижение формирования гранулемы. По этим результатам авторы предполагают, что простагландины (PGE₂ и PGF₂) и ЦОГ, гистамин и/или лейкотриены могут играть важную роль в качестве ноцицептивных медиаторов, ингибируемых В₁₂, наряду со связью с центральной серотонинергической ингибирующей активностью [17].

Что касается влияния на нейропатическую и воспалительную боль, Imitiaz M. и соавт. в проспективном экспериментальном исследовании на крысах [54] оценили эффективность витамина В₁₂ и фолиевой кислоты в снижении этих переменных. Результаты тестов с формалином и теста отдергивания хвоста показали, что введение этих добавок способствовало облегчению нейропатической боли и значительно снижало воспалительную боль. Сходным образом, авторы предположили, что низкая выработка (ФНО-α), ИЛ-6 и ИЛ-8, С-реактивного белка, свободных радикалов и/или ядерного фактора κВ (NF-κВ) может объяснить эти противовоспалительные действия [54]. В связи с этим, Хи и соавт. [5] провели исследование для оценки эффективности в/б введения

метилкобаламина для лечения механической аллодинии, индуцированной винкристином, и температурной гипералгезии у крыс. Результаты показали, что этот витамин ингибирует НАДФН-оксидазу и путь NF-κВ, тем самым препятствуя чрезмерной выработке ФНО-α и также усиливая экспрессию ИЛ-10 в дорсальном роге спинного мозга, что может регулировать несколько посредников воспаления [5].

В экспериментах на крысах с длительной компрессией ГДК также описано подавление спонтанных эктопических разрядов в волокнах дорсального корешка, связанное с цианокобаламином [3, 55]. Эктопические разряды в первичных афферентных нейронах играют основную роль в развитии нейропатической боли. Полагают, что аксоны с поврежденными концевыми разветвлениями могут стать причиной аномальных спонтанных разрядов. Возможное ингибирующее действие витамина В₁₂ на активацию НАДФН-оксидазы и последующую регуляцию пути NF-κВ может способствовать модуляции противовоспалительных и воспалительных цитокинов в ГДК спинного мозга [5]. Усиление антиаллодинического и обезболивающего действия при периферических болевых сигналах также может быть связано с подавлением гиперполяризации активированных катионных токов и гипервозбудимости поврежденных нейронов ГДК [49, 55].

Подводя итог, витамин В₁₂ играет основные роли в разных механизмах действия, что улучшает регенерацию нервов, снижает аллодинию и гипералгезию, модулирует возбудимость и скорость проведения по нервам, подавляет эктопические спонтанные разряды в периферических нервах и регулирует посредники воспаления, ответственные за сигнализацию боли. Клинические благоприятные эффекты кобаламина зависят от типа болевого синдрома.

НЕЙРОБИОН® — ОРИГИНАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В

В российской клинической практике оригинальный препарат Нейробион® применяется в двух лекарственных формах, содержащих терапевтические дозы витаминов группы В — таблетки п/о (200 мг В₆, 100 мг В₁, 0,2 мг В₁₂) и раствор для внутримышечных инъекций 3 мл (100 мг В₆, 100 мг В₁, 1 мг В₁₂). Препарат применяется в комплексной терапии невритов, невралгий и болевого синдрома, вызванного заболеваниями позвоночника (люмбоишиалгия, плексопатия, корешковый синдром). Курс лечения — 4–6 недель по 1 таблетке 3 раза в день во время или после еды с небольшим количеством воды. После 4-х недель терапии возможна коррекция дозы. При острой боли в спине рекомендуется ступенчатая терапия —

в течение первых трех дней назначается Нейробион® в виде внутримышечных инъекций один раз в сутки, а затем *per os* по 1 табл. 3 раза в день 4–6 недель.

Действие Нейробиона® в комплексной терапии пациентов с острой болью в спине было оценено в российском исследовании, проведенном в 2021 г. на базе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова [56]. Целью исследования было сравнение клинической эффективности и профиля безопасности препаратов Нейробион® / Тексаред и Мильгамма / Амелотекс у пациентов с острой дорсалгией. В открытом, наблюдательном, ретроспективно-проспективном исследовании приняли участие 70 пациентов с острой поясничной дорсалгией. Было сформировано две группы по 35 пациентов, которым назначена ступенчатая терапия (сочетание в/м и перорально-го введения) препаратами Нейробион® и Тексаред (1-я группа) и Мильгамма и Амелотекс (2-я группа).

Пациенты 1-й группы (n = 35) в течение 3 дней получали Нейробион® по 3,0 мл в/м и Тексаред 20 мг в/м 1 раз в сутки, с 4-го дня — таблетированные формы препаратов: Нейробион® перорально по 1 табл. 3 раза в сутки, Тексаред 20 мг 1 раз в сутки и в течение 7 дней. Больные 2-й группы (n = 35) — получали Мильгамму по 2,0 мл в/м 1 раз в сутки (в течение 10 дней) и ежедневно в/м Амелотекс 1,5 мл (10 мг, в течение 3-х дней), а с 4-го дня — таблетки Амелотекс 15 мг 1 раз в сутки *per os* (7 дней).

По итогам исследования в двух группах выявлено сопоставимое улучшение состояния после лечения по опросникам Освестри (Oswestry Disability Index, ODI) и Роланда — Морриса (Roland — Morris Disability Questionnaire, RDQ) и повышение качества сна к 10-му дню наблюдения. В 1-й группе снижение болевого синдрома по ВАШ более выражено: к 3-му визиту снижение на 7,5 балла больше, чем во 2-й группе (p < 0,05). В 1-й группе ко 2-му визиту медиана интенсивности боли по ВАШ снизилась на 10 баллов (p < 0,05), к 3-му — на 30 баллов (p < 0,05). В 1-й группе улучшение общего самочувствия по оценке пациента и врача оказалось более выражено (p < 0,05). В 1-й группе отмечена меньшая болезненность внутримышечного введения препарата. Положительно оценили удобство применения предложенной схемы лечения 32 (91 %) пациента 1-й группы.

После завершения исследования пациенты обеих групп оказались удовлетворены результатами проведенного лечения и положительно оценили удобство применения предложенных схем лечения. В обеих группах к 3-му визиту имело место сопоставимое улучшение результатов по опросникам ODI и RDQ, также наблюдалось улучшение качества сна к окончанию периода наблюдения. Оценка эф-

фективности каждого из режимов терапии показала сопоставимые результаты по мнению как врача, так и пациента. К 3-му визиту в группе Нейробион® / Тексаред наблюдалось статистически значимое более выраженное снижение интенсивности болевого синдрома по ВАШ, по сравнению с группой Мильгамма / Амелотекс. Также в группе Нейробион® / Тексаред имело место более выраженное улучшение общего самочувствия по оценке как пациента, так и врача [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая концепцию смешанной боли, важно разработать новые терапевтические подходы, включающие несколько мишеней, синергию между обезболивающими средствами и различные механизмы действия для контроля ноцицепции. Данные исследований, полученные на клинических и животных моделях (*in vivo* и *in vitro*), предоставляют свидетельства значимой роли витаминов группы В при применении отдельно или в сочетании при разных болевых синдромах.

В настоящее время имеются достоверные доказательства, позволяющие рекомендовать сочетание тиамина, пиридоксина и цианокобаламина в качестве дополнения к обезболивающим средствам пациентам с острой болью в поясничной области.

Литература

1. Paez-Hurtado A.M., Calderon-Ospina C.A., Nava-Mesa M.O. Mechanisms of action of vitamin B1 (thiamine), B6 (pyridoxine), and B12 (cobalamin) in pain: a narrative review. *Nutritional Neuroscience*. Feb 2022. Pages 235-253.
2. Wang Z-B, Gan Q, Rupert RL, Zeng Y-M, Song X-J. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury. *Pain*. 2005;114(1-2):266-77.
3. Zhang M, Han W, Zheng J, Meng F, Jiao X, Hu S, et al. Inhibition of hyperpolarization-activated cation current in medium-sized DRG neurons contributed to the antiallodynic effect of methylcobalamin in the rat of a chronic compression of the DRG. *Neural Plast*. 2015;2015.
4. Song X-S, Huang Z-J, Song X-J. Thiamine suppresses thermal hyperalgesia, inhibits hyperexcitability, and lessens alterations of sodium currents in injured, dorsal root ganglion neurons in rats. *Anesthesiology*. 2009;110 (2):387-400.
5. Xu J, Wang W, Zhong XX, Feng Y, Wei X, Liu XG. EXPRESS: methylcobalamin ameliorates neuropathic pain induced by vincristine in rats: effect on loss of peripheral nerve fibers and imbalance of cytokines in the spinal dorsal horn. *Mol Pain*. 2016;12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27306413>.
6. Yu CZ, Liu YP, Liu S, Yan M, Hu SJ, Song XJ. Systematic administration of B vitamins attenuates neuropathic hyperalgesia and reduces spinal neuron injury following temporary spinal cord ischaemia in rats. *Eur J Pain*. 2014;18(1):76-85.
7. Geller M, Oliveira L, Nigri R, Mezitis S, Ribeiro M, Fonseca A, et al. B vitamins for neuropathy and neuropathic pain. *Vitam Miner*. 2017;6(2):161.
8. Gazoni FM, Malezan WR, Santos FC. B complex vitamins for analgesic therapy. *Rev Dor. São Paulo*. 2016;17(1):52-56.
9. Ponce-Monter HA, Ortiz MI, Garza-Hernandez AF, Monroy-Maya R, Soto-Rios M, Carrillo-Alarcon L, et al. Effect of diclofenac with B vitamins on the treatment of acute pain originated by lower-limb fracture and surgery. *Pain Res Treat*. 2012;2012:104782.
10. Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B vitamins in the nervous system: current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther*. 2020;26(1):5-13.

11. Kennedy DO. B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy – a review. *Nutrients*. 2016;8(2):68.
12. Staff NP, Windebank AJ. Peripheral neuropathy due to vitamin deficiency, toxins, and medications. *Continuum*. 2014;20(5):1293–306.
13. Koike H, Takahashi M, Ohyama K, Hashimoto R, Kawagashira Y, Iijima M, et al. Clinicopathologic features of folate-deficiency neuropathy. *Neurology*. 2015;84(10):1026–33.
14. Chiang EP, Smith DE, Selhub J, Dallal G, Wang YC, Roubenoff R. Inflammation causes tissue-specific depletion of vitamin B6. *Arthr Res Ther*. 2005;7(6): R1254–62.
15. Menezes RR, Godin AM, Rodrigues FF, Coura GME, Melo ISF, Brito AMS, et al. Thiamine and riboflavin inhibit production of cytokines and increase the anti-inflammatory activity of a corticosteroid in a chronic model of inflammation induced by complete Freund's adjuvant. *Pharmacol Rep*. 2017;69(5):1036–43.
16. Onk D, Mammadov R, Suleyman B, Cimen FK, Cankaya M, Gul V, et al. The effect of thiamine and its metabolites on peripheral neuropathic pain induced by cisplatin in rats. *Exp Anim*. 2018;67(2):259–69.
17. Hosseinzadeh H, Moallem SA, Moshiri M, Sarnavazi MS, Etemad L. Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of cyanocobalamin (vitamin B12) against acute and chronic pain and inflammation in mice. *Arzneim Forsch*. 2012;62(7):324–29.
18. Moallem SA, Hosseinzadeh H, Farahi S. A study of acute and chronic anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of thiamine in mice. *Iran Biomed J*. 2008;12(3):173–78.
19. Theriault O, Poulin H, Thomas GR, Friesen AD, Al-Shaqha WA, Chahine M. Pyridoxal-5'-phosphate (MC-1), a vitamin B6 derivative, inhibits expressed P2X receptors. *Can J Physiol Pharmacol*. 2014;92(3):189–96.
20. Alemanno F, Ghisi D, Westermann B, Bettoni A, Fanelli A, La Colla L, et al. The use of vitamin B1 as a perineural adjuvant to middle interscalene block for postoperative analgesia after shoulder surgery. *Acta Biomed*. 2016;87(1):22–27.
21. Chiu CK, Low TH, Tey YS, Singh VA, Shong HK. The efficacy and safety of intramuscular injections of methylcobalamin in patients with chronic nonspecific low back pain: a randomised controlled trial. *Sing Med J*. 2011;52(12):868–73.
22. Alvarado AM, Navarro SA. Complex B vitamins: physiology and therapeutic effect on pain. *Am J Pharmacol Sci*. 2016;4(2):20–27.
23. Itokawa Y, Cooper JR. Ion movements and thiamine. II. The release of the vitamin from membrane fragments. *Biochim Biophys Acta*. 1970;196(2):274–84.
24. Kopruszinski CM, Reis RC, Bressan E, Reeh PW, Chichorro JG. Vitamin B complex attenuated heat hyperalgesia following infraorbital nerve constriction in rats and reduced capsaicin in vivo and in vitro effects. *Eur J Pharmacol*. 2015;762:326–32.
25. Buesing S, Costa M, Schilling JM, Moeller-Bertram T. Vitamin B12 as a treatment for pain. *Pain Phys*. 2019;22(1):E45–E52.
26. Zylka MJ. Pain-relieving prospects for adenosine receptors and ectonucleotidases. *Trends Mol Med*. 2011;17(4):188–96.
27. Hurt JK, Coleman JL, Fitzpatrick BJ, Taylor-Blake B, Bridges AS, Vihko P, et al. Prostatic acid phosphatase is required for the antinociceptive effects of thiamine and benfotiamine. *PLoS One*. 2012;7(10):e48562.
28. Taylor-Blake B, Zylka MJ. Prostatic acid phosphatase is expressed in peptidergic and nonpeptidergic nociceptive neurons of mice and rats. *PLoS One*. 2010;5(1):e8674.
29. Zylka MJ, Sowa NA, Taylor-Blake B, Twomey MA, Herrala A, Voikar V, et al. Prostatic acid phosphatase is an ectonucleotidase and suppresses pain by generating adenosine. *Neuron*. 2008;60(1):111–22. doi:10.1016/j.neuron.2008.08.024.
30. Jain SK, Lim G. Pyridoxine and pyridoxamine inhibits superoxide radicals and prevents lipid peroxidation, protein glycosylation, and (Na⁺+K⁺)-ATPase activity reduction in high glucose-treated human erythrocytes. *Free Radic Biol Med*. 2001;30(3):232–37.
31. Reyes-García JG, Medina-Santillan R, Flores-Murrieta FJ, Caram-Salas NL, Granados-Soto V. Analgesic effects of B vitamins. *Curr Top Pharmacol*. 2006;10(1):1–31.
32. Mascolo E, Verni F. Vitamin B6 and diabetes: relationship and molecular mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2020;21:10.
33. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:365–91.
34. Bennett GJ. Update on the neurophysiology of pain transmission and modulation: focus on the NMDA receptor. *J Pain Symp Manage*. 2000;19(Suppl. 1):S2–S6.
35. Ji RR, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W. Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain. *Anesthesiology*. 2018;129(2):343–66.
36. Huang Y, Su L, Wu J. Pyridoxine supplementation improves the activity of recombinant glutamate decarboxylase and the enzymatic production of gamma-aminobutyric acid. *PLoS One*. 2016;11(7):e0157466.
37. Yang TT, Wang SJ. Pyridoxine inhibits depolarization-evoked glutamate release in nerve terminals from rat cerebral cortex: a possible neuroprotective mechanism? *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;331(1):244–54.
38. Jarvis MF. Contributions of P2X3 homomeric and heteromeric channels to acute and chronic pain. *Expert Opin Ther Targets*. 2003;7(4):513–22.
39. Zheng JH, Chen J. Modulatory roles of the adenosine triphosphate P2x-purinoceptor in generation of the persistent nociception induced by subcutaneous bee venom injection in the conscious rat. *Neurosci Lett*. 2000;278(1–2):41–44.
40. Brown SG, Kim YC, Kim SA, Jacobson KA, Burnstock G, King BF. Actions of a series of PPADS analogs at P2X1 and P2X3 receptors. *Drug Dev Res*. 2001;53(4):281–91.
41. North RA, Jarvis MF. P2x receptors as drug targets. *Mol Pharmacol*. 2013;83(4):759–69.
42. Suzuki K, Tanaka H, Ebara M, Uto K, Matsuoka H, Nishimoto S, et al. Electrospun nanofiber sheets incorporating methylcobalamin promote nerve regeneration and functional recovery in a rat sciatic nerve crush injury model. *Acta Biomater*. 2017;53:250–59.
43. Okada K, Tanaka H, Tempurin K, Okamoto M, Kuroda Y, Moritomo H, et al. Methylcobalamin increases Erk1/2 and Akt activities through the methylation cycle and promotes nerve regeneration in a rat sciatic nerve injury model. *Exp Neurol*. 2010;222(2):191–203.
44. Tamaddonfar E, Farshid AA, Samadi F, Eghdami K. Effect of vitamin B12 on functional recovery and histopathologic changes of tibial nerve-crushed rats. *Drug Res*. 2014;64(9):470–5.
45. Zhang M, Han W, Hu S, Xu H. Methylcobalamin: a potential vitamin of pain killer. *Neural Plast*. 2013;2013:424651.
46. Okada K, Tanaka H, Tempurin K, Okamoto M, Kuroda Y, Moritomo H, et al. Methylcobalamin increases Erk1/2 and Akt activities through the methylation cycle and promotes nerve regeneration in a rat sciatic nerve injury model. *Exp Neurol*. 2010;222(2):191–203.
47. Sonobe M, Yasuda H, Hatanaka I, Terada M, Yamashita M, Kikkawa R, 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):717–18.
48. Watanabe T, Kaji R, Oka N, Bara W, Kimura J. Ultrahigh dose methylcobalamin promotes nerve regeneration in experimental acrylamide neuropathy. *J Neurosci*. 1994;12(2):140–43.
49. Zhang M, Han W, Hu S, Xu H. Methylcobalamin: a potential vitamin of pain killer. *Neural Plast*. 2013;2013:424651.
50. Jacobs AM, 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.
51. Scalabrino G, Tredici G, Buccellato FR, Manfredi A. Further evidence for the involvement of epidermal growth factor in the signaling pathway of vitamin B12 (cobalamin) in the rat central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2000;59(9):808–14.
52. Hong L, Zhang J, Shen J. Clinical efficacy of different doses of lipo-prostaglandin E1 in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Compl*. 2015;29(8):1283–86.
53. Sun H, Yang T, Li Q, Zhu Z, Wang L, Bai G, et al. Dexamethasone and vitamin B(12) synergistically promote peripheral nerve regeneration in rats by upregulating the expression of brain-derived neurotrophic factor. *Arch Med Sci*. 2012;8(5):924–30.
54. Imtiaz M, Begum N, Ali T, Gomes RR, Saha S, Tasfi RF, et al. Pain & inflammation: effects of short term daily administration of vitamin B12 & folic acid in long evans rats. *Bangl Crit Care J*. 2016;4(1):33–37.
55. Chaplan SR, Guo HQ, Lee DH, Luo L, Liu C, Kuei C, et al. Neuronal hyperpolarization-activated pacemaker channels drive neuropathic pain. *J Neurosci*. 2003;23(4):1169–78.
56. Баранцевич. Е.Р., Яковлев А.А., Гаврилова Е.А. и соавт. Исследование эффективности и безопасности ступенчатой терапии нестероидными противовоспалительными препаратами и витаминами группы В у пациентов с острой дорсалгией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2021, т. 121, №10, с. 53-57.

Боль в спине: Тандем классики и новизны

А. В. Наумов¹, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией.

Н. О. Ховасова¹, канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории.

¹ Кафедра болезней старения ФДПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, лаборатория заболеваний костно-мышечной системы ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова Минздрава России.

ВВЕДЕНИЕ

Терапия боли представляет из себя одну из самых трудных задач реальной клинической практики, как с точки зрения эффективности, так и безопасности. Оказание медицинской помощи пациентам с болевыми синдромами представляется самой простой медицинской технологией, с точки зрения методологии и наличия рекомендательных пособий, и самой сложной — с практической точки зрения.

Круг лекарственных средств, применяемый в терапии боли очевиден: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антидепрессанты, антиконвульсанты, центральные анальгетики и пр. Однако, несмотря на разработанные алгоритмы, проблема выбора препаратов остается весьма актуальной в каждом клиническом случае. Следует обратить внимание, что на выбор препаратов влияет и известная индивидуальная чувствительность к средствам из группы НПВП, полиморбидность пациента, риски полипрагмазии, особенности восприятия боли (т. н. катастрофизация), а также менталитет, характер и другие личностные особенности пациента.

Более того, важно изучение патогенетических процессов формирования и поддержания болевых ощущений, их взаимосвязь с фундаментальными патобиологическими процессами, такими, как старение, коморбидные состояния и пр. Последние годы мы отчетливо представили био-психо-социальную модель хронической боли [1], которая расширила понимание формирования болевого поведения, формирующегося под влиянием совокупности социальных факторов пациента, его психологического и ментального статуса, определяющих субъективную окраску биологических патологических процессов.

Наиболее важным клиническим вопросом выбора обезболивающей терапии является выбор эффективного НПВП и ряда интервенций, направленных на сокращение сроков и доз приема лекарственных средств указанной группы. Выбор адьювантных средств терапии боли также является не простой задачей, с точки

зрения оценки эффективности и целесообразности, в зависимости от характеристики болевого синдрома и его патогенетических составляющих.

ВЫБОР НПВП

Индивидуальная чувствительность к препаратам группы НПВП, обусловленная полиморфизмом цитохрома P₄₅₀, персонифицированный риск возникновения нежелательных эффектов — самые главные проблемы при выборе конкретного средства.

Известно, что молекулярные особенности оксикамов позволяют снизить число «не ответчиков» на терапию данными препаратами. Так, для молекулы лорноксикама характерно: более прочная связь с ЦОГ-2: множественные гидрофобные и дополнительные Н+ связи; дополнительная конформация ЦОГ-2 («гидрофобный карман»); структурное сходство с бензотиопиран S-диоксидами (блокада м-ПГЕ2 синтетазы), а также маленькая степень ионизации, которая влияет на большее число достижений молекулой лорноксикама целей в ЦОГ-2 [2].

Лорноксикам — не селективный НПВП, у которого достигнут баланс в ингибировании ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Лорноксикам характеризуется значительным анальгетическим потенциалом, который не опосредуется опиатоподобным действием на центральную нервную систему и не связан с формированием зависимостей [3].

Это обусловлено целым рядом фармакодинамических особенностей лорноксикама: помимо ингибции простагландинов за счет снижения активности ЦОГ, лорноксикам тормозит синтез свободных радикалов кислорода из активированных лейкоцитов, что усиливает его противовоспалительную и анальгезирующую активность [4]. Работы последних лет продемонстрировали, что лорноксикам ингибирует цитокининдуцибельную синтетазу оксида азота, причем отмечен дозозависимый эффект. В то же время, другие НПВП (например, ибупрофен, кеторолак, пироксикам, диклофенак и напроксен) в значительно

* Статья подготовлена при поддержке АО «Нижфарм». Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

меньшей степени влияют на образование NO-соединений.

Очень важным аргументом, влияющим на выбор именно лорноксикама, является доказанный эффект в отношении уменьшения продукции провоспалительных цитокинов. На стимулированных моноцитарных клетках лорноксикам демонстрирует сильное угнетение образования интерлейкина (ИЛ) — 6 и умеренное — фактора некроза опухоли α , ИЛ-1 β и ИЛ-8, что обуславливает более сильную анальгезию при его применении в сравнении с некоторыми другими НПВП [5]. Данный факт подтвердился и в мета-анализе, в котором в сравнении с диклофенаком натрия, пироксикамом, напроксеном, ибупрофеном и индометацином, лорноксикам показал большую степень анальгезии [6].

Лорноксикам увеличивает синтез эндогенного динорфина и эндорфина, что является дополнительным механизмом действия, опосредующим активность физиологического механизма антиноцицептивной системы [7]. Этот эффект обусловлен тем, что лорноксикам не угнетает активность 5-липоксигеназы и, таким образом, не влияет на синтез лейкотриенов, шунтируя метаболизм арахидоновой кислоты на 5-липоксигеназный путь, что и позволяет увеличить синтез эндогенных морфинов.

Серии экспериментальных исследований демонстрируют лучший показатель сбалансированности ингибиции изоферментов ЦОГ у лорноксикама [8], что влияет на переносимость препарата.

Упомянутый выше мета-анализ [6] убедительно доказал, что кардиоваскулярные нежелательные эффекты лорноксикама отмечены в 0,5 % случаев (это существенно меньше в сравнении с другими НПВП), в виде повышения АД и нарушения ритма сердца, при этом, данных о тромбоэмболических осложнениях не обнаружено. Более того, исследования случай-контроль, проведенные в нескольких европейских странах, показали, что именно с лорноксикамом связано самое наименьшее число госпитализаций по поводу дестабилизации хронической сердечной недостаточности: отношение рисков (ОР) 1,06; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,80–1,41 против ОР 1,19; 95 % ДИ 1,17–1,22, характерных для большинства НПВП [3].

Частота нарушений функции почек при использовании лорноксикама составляет 0,2 %, при этом серьезные нежелательные явления (НЯ) не выявлены. Авторами мета-анализа [6] отмечено, что частота НЯ не выше, чем на плацебо, а реакции были дозозависимыми. Риск побочных эффектов со стороны ЖКТ на 22 % меньше, чем при приеме других НПВП ($p = 0,017$).

Приведенные факты свидетельствуют о хорошем профиле переносимости лорноксикама, при высокой

эффективности препарата. Стоит отметить, что именно стартовая терапия боли лорноксикамом, в связи с высокой эффективностью, позволяет на более короткой временной траектории получить достаточный уровень обезболивания, что сокращает суммарную дозу, риск кумуляции, и, как следствие, риски НЯ.

СТРАТЕГИИ ПРИМЕНЕНИЯ АДЬЮВАНТОВ

Несмотря на оптимальный профиль переносимости, лорноксикам, как и другие НПВП, в т. ч. из группы оксикамов, не лишены риска возникновения нежелательных эффектов. Поэтому стратегической задачей терапии боли является достижение обезболивающего эффекта на минимальных дозах и сроках приема НПВП, достаточных для контроля боли.

Данная задача решается использованием адьювантных средств, к которым относятся антидепрессанты, антиконвульсанты и пр. Отечественная клиническая практика накопила достаточный опыт использования комплексных витаминов группы В, нуклеотидов — как средств, помогающих достичь критерии эффективного лечения боли и сократить потребность в НПВП.

Наиболее интересной стратегией представляется использование комбинированных средств нуклеотидов с витаминами группы В. В последние годы накопилось достаточно убедительных данных, что уридин и цитидин обладают, собственно, антиноцицептивным эффектом [10–12].

Антиноцицептивный эффект уридина обусловлен его сродством к рецепторам P2Y, активация которых связана с инактивацией рецепторов P2X на чувствительных терминалях [13] по типу обратной связи, ответственных за синтез глутамата и субстанции P (медиаторы боли).

Последние годы внимание мировых экспертов в проблеме боли привлечено к пуринергической системе, включающей семейство P2 — рецепторов, участвующих в формировании болевой импульсации, как наиболее подходящей мишени в терапии боли.

Кроме того, прямое антиноцицептивное действие уридина связано с ингибированием синтеза провоспалительных цитокинов глиальными клетками. Опосредованный антиноцицептивный эффект уридина реализуется за счет эффекта нейропластичности (стимуляции нейрогенеза и синаптогенеза) [14].

В исследовании М.А. Mibielli [15] показано, что при использовании комбинации уридина, цитидина и витамина В₁₂, уже к 5 дню отмечается снижение интенсивности боли на 28,6 %, а к 10 дню — на 49 %. Этот эффект объяснен в ряде экспериментальных работ, показавших антиноцицептивный эффект уридина и его возможность повышать базовый порог чувствительности к боли [16, 17].

В работе М.Л. Кукушкина [18] представлены наиболее значимые клинические исследования, доказавшие клиническую эффективность комплексных средств, содержащих уридин, цитидин и витамины В. Большинство данных накоплены об эффективности уридинсодержащих средств при боли в спине.

В настоящее время, в отечественной клинической практике стало доступно средство Ксефомиелин, содержащее уридин 300 мг, цитидин 100 мг, витамин В₁ 1,1 мг, витамин В₁₂ 2,4 мкг. Стоит отметить, что в Ксефомиелине представлено беспрецедентно высокое содержание уридина, что отличает данное средство от других уридинсодержащих препаратов, где содержание уридина не превышает 150 мг.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ БОЛИ В СПИНЕ

Следует признать, что реализация стратегических возможностей по достижению приемлемого уровня обезболивания с повышением профиля безопасности назначаемых средств — «краеугольный камень» терапии боли.

Интересным с данной точки зрения представляется комбинированное использование лорноксикама (Ксефокам) с уридинсодержащим средством Ксефомиелин. Назначение данной комбинации будет связано, с одной стороны, с повышением антиноцицептивного потенциала (суммация антиноцицептивных эффектов лорноксикама, уридина и витамина В₁₂), с другой — повышением безопасности терапии за счет сокращения потребности в НПВП, в т. ч. при проведении повторных курсов приема Ксефомиелина, и за счет вероятного сокращения числа обострений боли в спине, обусловленном и антиноцицептивным эффектом уридина, и его влиянием на нейропластичность, синаптогенез и возможностями стимуляции ремиелинизации. Известно, что стимуляция ремиелинизации при использовании уридина связана с его способностью увеличивать активность Шванновских клеток [19].

Рекомендуется использование лорноксикама (Ксефокам) вместе с Ксефомиелином с первого дня инициации терапии боли, причем вне зависимости от предшествующих интервенций. Стоит продолжать терапию Ксефомиелином до 30 дней, а при необходимости возможно повторение курса лечения. Ксефомиелин относится к категории БАД, что не мешает его назначению в официальной медицинской документации, поскольку назначение БАД рассматривается, как оптимизация диеты пациента. Однако, это дает основание предполагать, что препарат не будет «участвовать» в полипрагмазии, поскольку фармакокинетика уридина не зависит от активности системы цитохрома печени. Удобный режим дозирования —

1 раз в день — связан и с увеличением приверженности к терапии.

При необходимости стоит рассмотреть возможность использования рапидной формы лорноксикама (Ксефокам Рапид), поскольку фармакокинетические особенности высвобождения лорноксикама из данной формы препарата сопоставимы с его парентеральной формой, что обеспечит более быстрое наступление обезболивающего эффекта [20].

Литература

1. Голубев В.Л., Данилов А.Б., Вейн А.М. Психосоциальные факторы, гендер и боль // Журнал неврологии и психиатрии. — 2004. — Т. 104 (11). — С. 70–73.
2. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. Oxycams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond. *IUBMB Life*. 2014 Dec;66(12):803-11. doi: 10.1002/iub.1334. Epub 2014 Dec 23. PMID: 25537198; PMCID: PMC5300000
3. Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016;354:4857
4. Berg J, Fellier H, Christoph T, Garup J, Stimmer D. The analgesic NSAID lornoxicam inhibits cyclooxygenase (COX)-1/-2, inducible nitric oxide synthase (iNOS), and the formation of interleukin (IL)-6 in vitro // *Inflamm. Res.* — 1999. — 48(7). — P. 369-379.
5. Bjordal J.M., Klovning A., Ljunggren A.E. et al. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials // *Eur. J. Pain.* — 2007. — 11. — P. 125-138. — doi: 10.1016/j.ejpain.2006.02.013
6. Parada L, Marstein JP, Danilov A. Tolerability of the COX-1/COX-2 inhibitor lornoxicam in the treatment of acute and rheumatic pain. *Pain Manag.* 2016 Oct;6(5):445-54. doi: 10.2217/pmt.16.7. Epub 2016 Apr 18. PMID: 27086708.
7. Kullich W, Klein G. Influence of the nonsteroidal antiinflammatory drug lornoxicam. v. on the secretion of the endogenous opiate peptides dynorphin and β -endorphin // *Aktuel. Rheumatol.* — 1992. — 17(4). — P. 128-132
8. Radhofer-Welte S., Rabassada X. Lornoxicam, a new potent NSAID with an improved tolerability profile // *Drugs Today (Barc.)*. — 2000. — 36(1). — P. 55-76
9. Parada L, Marstein JP, Danilov A. Tolerability of the COX-1/COX-2 inhibitor lornoxicam in the treatment of acute and rheumatic pain. *Pain Manag.* 2016 Oct;6(5):445-54. doi: 10.2217/pmt.16.7. Epub 2016 Apr 18. PMID: 27086708
10. Pizzorno G., Cao D., Leffert J.J., et al. Homeostatic control of uridine and the role of uridine phosphorylase: a biological and clinical update. *Biochim Biophys Acta*. 2002; 1587(2-3): 133–44.;
11. Neary J.T., RathboneM., Cattabeni F., et al. Trophic actions of extracellular nucleotides and nucleosides on glial and neuronal cells. *Trends Neurosci.* 1996, 19, Issue 1, 13–18.;
12. Lauretti G.C., Omals M., Pereira A.C. et al. Clinical evaluation of the analgesic effect of the cytidine-uridine-hydroxocobalamin complex as a coadjuvant in the treatment of chronic neuropathic low back pain. *Column.* 2004. 3(2): 73–6
13. Nakatsuka T., Mena N., Ling J., Gu J.G., Depletion of substance P from rat primary sensory neurons by ATP, an implication of P2X receptor-mediated release of substance P. *Neuroscience*, 2001; 107 (2): 293–300.
14. Якупов Э.З. Адыювантная терапия болевых синдромов: возможности использования нуклеотидов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10):141-145. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119101141>
15. Antonio Mibielli, M., Pereira Nunes, C., Scussel Jr., A., Suchmacher Neto, M., Oliveira, L. and Geller, M. (2014) Symptomatic improvement in an acute, non-traumatic spine pain model with a combination of uridine triphosphate, cytidine monophosphate, and hydroxocobalamin. *Pain Studies and Treatment*, 2, 6-10. doi: 10.4236/pst.2014.21002
16. Okada, M., Nakagawa, T., Minami, M. and Satoh, M. (2002) Analgesic Effects of Intrathecal Administration of P2Y Nucleotide Receptor Agonists UTP and UDP in Normal and Neuropathic Pain Model Rats *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 303, 66-73.
17. Ando, R.D.; Mehesz, B.; Gyires, K.; Illes, P.; Sperlgh, B., A comparative analysis of the activity of ligands acting at P2X and P2Y receptor subtypes in models of neuropathic, acute and inflammatory pain. *British journal of pharmacology*, 2010, 159, (5), 1106-1117
18. Кукушкин М.Л., Решетняк В.К. Пуринергические механизмы боли и обезболивания. *Российский журнал боли*. 2019; 17 (1): 51–56
19. Burnstock G, Arnett TR, Orriss IR. Purinergic signalling in the musculoskeletal system. *Purinergic Signal*. 2013 Dec;9(4):541-72. doi: 10.1007/s11302-013-9381-4. Epub 2013 Aug 14. PMID: 23943493; PMCID: PMC3889393
20. Radhofer-Welte S, Dittrich P, Simin M, Branebjerg PE. Comparative bioavailability of lornoxicam as single doses of quick-release tablet, standard tablet and intramuscular injection: a randomized, open-label, crossover phase I study in healthy volunteers. *Clin Drug Investig.* 2008;28(6):345-51. doi: 10.2165/00044011-200828060-00002. PMID: 18479176

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЬЮ В СПИНЕ И ШЕЕ!

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД

ксЕфокамрапид
лорноксикам

Сбалансированное ингибирование
ЦОГ-1 и ЦОГ-2¹



Эффективность,
проверенная временем

КСЕФОМИЕЛИН[®]

Активация P2Y-рецепторов и
естественная защита от обострений^{**2-4}



Инновационный^{***}
нуклеотидный комплекс

ВОЗДЕЙСТВИЕ НА 2 ПУТИ ФОРМИРОВАНИЯ БОЛИ!⁵

*Ксефокам рапид является
лекарственным средством



1
день

ПРИМЕНЕНИЕ С ПЕРВОГО ДНЯ ЛЕЧЕНИЯ⁵

30
день

Материал предназначен исключительно для сотрудников здравоохранения

** компоненты комплекса; *** Согласно данным базы ООО «АЙКЬЮВИА Солюшнс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ» за период январь-май 2023 года на российский розничном фармацевтическом рынке биологически активных добавок, содержащих в своем составе цитидин, в продаже отсутствовал продукт с комбинацией активных компонентов уридинмонофосфат+цитидинмонофосфат+витамин В1+витамин В12

1. Инструкция Ксефокам Рапид (лорноксикам): https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=02c4db51-1dc4-45cb-a4e1-75b0648f54af
2. Амелин А. В. и др. Место пиримидиновых нуклеотидов в практике лечения боли. Результаты консенсуса международной группы специалистов // Russian Journal of Pain. – 2023. – Т. 21. – № 1. – С. 78-84. 3. Баринов Э.Ф., Статинова Е.А., Сохина В.С., Фабер Т.И. Риски прогрессирования цереброваскулярной патологии, связанные с активностью пуринергической системы мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. 2020;120(10):118-124. 4. Якулов Э.З. Адыювантная терапия болевых синдромов: возможности использования нуклеотидов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(10):141-145. 5. Листок-вкладыш для БАД Ксефомиелин (СГР № АМ.01.07.01.003.Р.001280.12.22 от 01.12.2022 г.)

АО «Нижфарм», 603105, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7. Тел. +7 831 278 80 88, +7 800 250 50 00. E-mail: med@stada.ru
Дата выпуска материала: август 2023. POS-20251024-1695

Имеются противопоказания. Необходимо ознакомиться с инструкцией

STADA



КСЕФОМИЕЛИН - БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

14-16 февраля
2024 года



БЦ «Центр международной торговли» (Краснопресненская наб., д. 12, подъезд 4)

Междисциплинарная Конференция «Вейновские чтения» посвящена актуальным вопросам неврологии и вот уже на протяжении 20 лет успешно объединяет ведущих специалистов и учёных стран ближнего и дальнего зарубежья.

Созданная учениками легендарного академика Александра Моисеевича Вейна, Конференция несёт в себе задачу не только повысить уровень знаний и профессионализм врачей, но и создать условия для междисциплинарного диалога.

**УЧАСТИЕ БЕСПЛАТНОЕ.
ОБЯЗАТЕЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ НА МЕРОПРИЯТИЕ
И ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО QR-КОДУ**



Темы и направления Конференции:

- Превентивная персонализированная неврология.
- Ранняя диагностика и предотвращение нейродегенеративных заболеваний.
- Неврология детского, среднего и пожилого возраста. Гендерная неврология.
- Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения.
- Рассеянный склероз. Эпилепсия. Когнитивные нарушения. Деменция. БАС. Головокружение.
- Болезнь Паркинсона и другие расстройства движений.
- Спинальная мышечная атрофия, другие нервно-мышечные заболевания.
- Полинейропатии и другие заболевания периферической нервной системы.
- Нейроинфекции. Нервные болезни и Covid-19.
- Редкие генетические заболевания. Болезнь Фабри. Болезнь Помпе.
- Междисциплинарная неврология. Нейроревматология.
- Нейрохирургия. Взаимодействие неврологов и нейрохирургов.
- Нейрореабилитация. Взаимодействие неврологов и специалистов функциональной реабилитационной медицины.
- Взаимодействие неврологов и психиатров, терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов, эндокринологов, ревматологов, акушеров, гинекологов и др. специалистов.
- Функциональные расстройства в неврологической практике.
- Болевые синдромы в неврологической и общей врачебной практике.
- Нейронутрициология. Нутриенты, микроэлементы и нервные болезни. Нутритивная поддержка. Микробиота и болезни нервной системы.
- Нейропсихиатрия. Стресс и болезни нервной системы. Вегетативные нарушения. Тревога. Депрессия. Нарушения сна и бодрствования.
- Фармакотерапия нервных болезней. Фармакогенетика.
- Нелекарственные методы профилактики и лечения нервных болезней. Психотерапия болезней нервной системы. Арт терапия и болезни мозга.
- Инновационные технологии для диагностики и лечения нервных болезней.

Важность сна для людей с хронической болью: современные данные и доказательства

Реферативный перевод

Источник: JBMR® Plus (WOA), Vol. 6, No. 7, July 2022, e10658. DOI: 10.1002/jbm4.10658

Katie Whale^{1,2} и Rachael Gooberman-Hill^{1,2}

¹ Бристольская медицинская школа, Бристольский Университет, Бристоль, Великобритания

² Национальный институт медицинских исследований, Бристольский центр биомедицинских исследований, Бристольский университетский госпиталь и целевой фонд национальной службы здравоохранения, Уэстон и Бристольский Университет, Бристоль, Великобритания

В настоящее время кризис сна находится в разгаре. Из-за нашего современного стиля работы и жизни плохой сон становится нормой, оказывая существенные отрицательные последствия для здоровья. Исследования сна показали связь между нарушением сна и ухудшением психического здоровья, ожирением, онкологическими заболеваниями, диабетом, заболеваниями сердца и множеством других нарушений. Для людей с заболеваниями опорно-двигательного аппарата и хронической болью недостаток сна представляет еще большую проблему. От 67 до 88 % людей с хронической болью испытывают нарушения сна и бессонницу, и как минимум 50 % людей с бессонницей жалуются на хроническую боль. Связь между сном и болью хорошо описана. Экспериментальные, когортные и долговременные исследования показали, что ограничение сна связано с усилением боли. Таким образом, плохой сон не только сказывается на общем состоянии здоровья, но и непосредственно влияет на воспаление, реакцию на боль и восприятие. Улучшение сна у людей с заболеваниями опорно-двигательного аппарата и с хронической болью потенциально способно принести огромную пользу многим. В этой статье описана доказательная база, подкрепляющая такую работу, в том числе исследования связи между болью и сном, а также теории и подходы к лечению, которые могут помочь.

ВВЕДЕНИЕ

Хорошее качество сна необходимо для здоровья и благополучия на протяжении всей жизни. Недостаток сна связан с нарушениями психического здоровья [1], ожирением [2, 3], онкологическими заболеваниями [4, 5], диабетом 2 типа [6], заболеваниями сердца [7] и многими другими нарушениями. И наоборот, хорошее качество сна способствует физическому восстановлению, улучшению памяти, обучению и хорошему настроению [8]. Плохой сон часто встречается среди людей с болезненными нарушениями опорно-двигательного аппарата (ОДА) и может оказывать серьезное негативное влияние на их жизнь и возможности облегчения боли. Меры против нарушений сна и способы поддержания и улучшения сна могут принести пользу многим. По нашему мнению, очевидна необходимость в разработке, оценке и внедрении мер по нормализации сна у людей, живущих с болью, обусловленной заболеваниями ОДА. В этой статье описана доказательная база, подкрепляющая такую работу, в том числе исследования связи между болью и сном, а также теории и подходы к лечению, которые могут помочь.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАРУШЕНИЙ СНА И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ

Нарушения сна и прерывающийся сон — значительные проблемы для людей с хронической болью (болью, длящейся более 3 месяцев). Недавний систе-

матический обзор распространенности нарушений сна у людей с нераковой болью показывает, что от 72 до 75 % этой выборки страдает от нарушений сна [9], при этом в других исследованиях эта цифра достигает 88 % [10, 11]. Нарушения ОДА часто связаны с нарушениями сна, распространенность которых достигает 65 % при ревматоидном артрите, 70 % при остеоартрите (ОА) и 95 % при фибромиалгии [9]. У людей, испытывающих как хроническую боль, так и нарушения сна, вероятно более сильная и длительная боль, большая степень нетрудоспособности и меньшая физическая активность, чем у людей без нарушений сна [12]. Кроме того, у людей, испытывающих как боль, так и нарушения сна, выше вероятность депрессии, «катастрофизации», тревожности и мыслей о самоубийстве [12].

СВЯЗЬ МЕЖДУ СНОМ И БОЛЬЮ

Существует прочная доказательная база связи между сном и болью. Экспериментальные, когортные и долговременные исследования показали, что ограничение сна связано с усилением боли. В экспериментальных исследованиях изучалось кратковременное влияние ограничения сна на боль, часто с помощью способов оценки болевой порога, таких как холодное давление. Эти исследования неизменно показывали, что лишение здоровых субъектов сна, в особенности медленноволнового сна (глубокого восстановительного), связано с усилением реакции на болевой раздражитель [10, 13]. Однако возможность обобщения этих результатов на людей с хронической болью ограничена, поскольку они не отражают их опыт. Люди, живущие с хронической болью, часто просыпаются несколько раз за ночь, а также страдают от длительного ухудшения качества сна. В нескольких исследованиях применялась техника «принудительного пробуждения», когда участников будят несколько раз за ночь. Smith с сотрудниками [14] провели исследование, в котором женщин, в остальном здоровых, будили 8 раз за ночь на протяжении 8-часового периода сна. Это ограничило общее время сна 280 минутами (чуть более 4,5 ч). По сравнению с группой с сокращенным сном (то же общее время сна, но без перерывов) и контрольной группой, спавшей 8 ч, принудительное пробуждение было связано с большей частотой жалоб на спонтанную боль на следующий день и сниженной условной модуляцией боли (снижение способности организма обрабатывать болевые импульсы, приводящее к усилению восприятия боли).

В проспективных долговременных исследованиях, посвященных влиянию сна на боль в будущем, сообщаются сходные результаты. Исследования с участием людей, страдающих от головных болей

и мигрени, показали, что усиление симптомов бессонницы повышает риск усугубления имеющейся головной боли и появления новых симптомов головной боли в период долговременного наблюдения от 1 до 12 лет [15, 16]. Качество сна также изучалось в связи с послеоперационной болью: качество сна до операции влияет на послеоперационную боль [17–19], в том числе после артропластики [20]. Это представляет особый интерес в исследованиях хронической боли, так как эндопротезирование суставов проводится преимущественно для облегчения симптомов хронической боли при таких заболеваниях, как ОА.

ВРЕМЕННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ СНОМ И БОЛЬЮ

В недавнем исследовании изучалась временная связь между сном и болью и прогностические связи день за днем. Двухсторонний характер взаимоотношений широко известен [10, 21], плохой сон ведет к усилению боли, а боль отрицательно влияет на сон; однако сила и направление связи менее ясны. Появляется все больше доказательств, что нарушения сна предшествуют появлению боли, то есть нарушение сна является более сильным прогностическим показателем боли, чем наоборот [12, 13]. Исследование с участием подростков с рядом состояний, сопровождающихся хронической болью, показало, что общее время сна и пробуждение после засыпания (пробуждение ночью) связаны с жалобами на боль на следующий день; однако уровень боли не позволял прогнозировать качество или эффективность сна [22].

Проблемы сна известны как фактор риска развития костно-мышечной боли. Шведское проспективное популяционное исследование показало, что проблемы с засыпанием, поддержанием сна, ранним пробуждением и сном, не приводящим к восстановлению, позволяют прогнозировать возникновение хронической генерализованной боли в течение 5 и 18 лет у людей без боли в исходный момент, независимо от состояния психического здоровья. Кроме того, проблемы со сном и усталость были независимыми прогностическими показателями хронической неспецифической боли 5 лет спустя [23]. Исследования дают основания полагать, что в основе этой связи лежит системное воспаление [24]. Новое исследование по изучению этого взаимоотношения обнаружило, что данная связь опосредована позитивным или негативным настроением (состоянием настроения / эмоций) [25]. Недостаток положительных эмоций и нарушения сна были связаны с усилением воспаления, а значительные положительные эмоции оказывали защитное действие.

ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЙ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ

Состояния, сопровождающиеся хронической костно-мышечной болью, различаются по характеру боли, и сон может зависеть от состояния. Понимание природы взаимодействия между сном и болью при ряде состояний может дать ключевую информацию для планирования подходов к лечению.

Как и определение боли исходя из состояния или диагноза, рассмотрение типа боли безотносительно связанного состояния дает ключевую информацию, которая может иметь значение для сна. Ноцицептивная и воспалительная боль связана с повреждением ткани, например, повреждением суставов в результате ОА [26]. Ноцицептивную боль (боль, вызванная повреждением тканей организма) часто лечат традиционными обезболивающими и противовоспалительными средствами [27]. Нейропатическая боль связана с изменениями самих нервов и влияет на способ отправки болевых сигналов назад в головной мозг [28]. Препараты, которые могут принести пользу людям с ноцицептивной болью, могут почти не действовать на симптомы нейропатической боли. Из 20 % людей, живущих в Великобритании с хронической болью, примерно 8–9 % испытывают хроническую нейропатическую боль [29]; это подчеркивает, что в значительной популяции людей традиционные фармакологические средства облегчения боли могут не принести пользы.

В 2017 г. Международная Ассоциация изучения боли (International Association for the Study of Pain [IASP]) ввела новую категорию боли: «ноципластическая» боль [30]. Ноципластическая боль определяется как «боль, возникающая в результате изменения функции связанных с болью сенсорных путей в периферической или центральной нервной системе, приводящей к повышенной чувствительности» [31]. Этот тип боли может возникнуть отдельно или вместе с состояниями, сопровождающимся хронической болью, которая преимущественно ноцицептивная или нейропатическая. Ноципластическая боль часта при фибромиалгии и, как полагают, частично обусловлена способом обработки боли нервной системой, например, центральной сенсibilизацией (усиленной реакцией на боль / гиперчувствительностью к внешним раздражителям) [32].

Нефармакологические подходы к облегчению боли — рекомендация первой линии при ноципластической боли, и они включают гигиену сна (здоровые привычки сна). Меры, направленные на улучшение сна, могут стать хорошим подходом к лечению не только при нейропатической, но и при ноципластической боли.

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Способы улучшения сна у людей, испытывающих боль, включают фармакологический и ряд других подходов. Хотя фармакологическая терапия может стать кратковременным решением проблем, таких как латентность сна (длительное время, требующееся для засыпания), она может привести к нежелательным побочным явлениям и не рекомендуется для длительного применения [33]. Поведенческие и психологические методы в качестве способов улучшения сна без побочных явлений, подходящие для длительного применения, получили широкое распространение в последние годы.

В нашем недавнем систематическом обзоре нефармакологических способов нормализации сна при хронической боли показан большой диапазон существующих способов, включая релаксацию, тренировки осознанности, физиотерапию и физические упражнения [34]. Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) дала наибольшую доказательную базу, включая КПТ при бессоннице, КПТ при боли и комбинированные подходы. КПТ при бессоннице можно применять индивидуально или в группе; она состоит из курса занятий, сосредоточенных на психологическом просвещении и информации о гигиене сна, ограничении сна, расслаблении, контроле раздражителей и поведенческой терапии.

Доказательства эффективности КПТ для улучшения сна говорят о том, что по своей пользе КПТ может не уступать фармакологической терапии или превосходить ее [35]. Систематические обзоры методов КПТ показывают значительное улучшение качества сна в кратко- и среднесрочной перспективе в случаях бессонницы [34] и улучшение общих параметров сна [36]. Обзоры, посвященные конкретным состояниям, включавшие пациентов с болью в поясничной области, фибромиалгией и ОА, показали сходные результаты КПТ в виде улучшения параметров сна в краткосрочной перспективе [36–39].

КПТ может быть особенно подходящей для людей с хронической болью, так как подобные подходы позволяют воздействовать на боль и сон в тандеме. Некоторые люди, живущие с хронической болью, могут быть склонны к «катастрофизации боли». Люди, склонные к катастрофизации боли, испытывают больший страх, связанный с болью (страх, что движения и физическая активность вызовут боль), что может привести к избеганию действий, способных вызвать боль, и сверхбдительности [40]. Цикл страха-избегания боли означает, что таким людям очень сложно сконцентрироваться на чем-то другом, кроме своей боли, или разорвать этот цикл [66, 67]. Кроме того, катастрофизация боли отрицательно влияет на проблемы сна, связанные с болью, так как посто-

янные мысли о боли способствуют нарушению сна [41, 42]. Показано, что КПТ, направленная на облегчение бессонницы и бессонницы / боли, повышает способность справиться с болью, снижает катастрофизацию и повышает способность принять боль [43].

До недавнего времени поведенческая и психологическая терапия обычно применялись на индивидуальной или групповой основе. Сейчас такая терапия все чаще проводится удаленно с помощью видеозвонков, веб-сайтов или цифровых приложений. Веб-сайты и приложения позволяют проводить КПТ автоматически, и исследования, в которых оценивались такие подходы, показали их эффективными и приемлемыми [44, 45]. С ростом онлайн-индустрии здоровья набор приложений для смартфона, дающих цифровой доступ к техникам релаксации и тренировкам осознанности, значительно расширился в последние годы. В отличие от доказательной базы для автоматизированной КПТ, доказательства в пользу релаксации и тренировки осознанности менее разработаны; однако исследования коммерческого приложения для релаксации показали, что большинство пользователей сообщает об улучшении сна, в том числе засыпания и поддержания сна, и общего качества сна [46, 47]. Однако данные были ограничены выборкой преимущественно из женщин с высоким уровнем образования. При планировании и оценке влияния цифровых методов улучшения сна важно учитывать социально-экономические факторы; хотя цифровые способы могут стать доступным путем для многих, люди, не имеющие доступа к цифровому оборудованию, могут оказаться лишены такой возможности. Необходимо учитывать доступность устройств, компьютерную грамотность, доступ в интернет в сельских и городских местностях, а также степень доступности языка [48].

ПОДДЕРЖКА ИЗМЕНЕНИЯ: РОЛЬ ТЕОРИЙ ИЗМЕНЕНИЯ ПОВЕДЕНИЯ

Убеждения индивидуума относительно состояния своего здоровья или его восприятие могут значительно повлиять на участие в терапии — такой как КПТ — требующей изменений поведения. С точки зрения психологии здоровья, разумная модель представлений о здоровье, впервые предложенная Leventhal, Meyer и Nerenz, сосредоточивается на зависимости между представлением о болезни (индивидуальные убеждения и ожидания относительно болезни), способности к преодолению и исходами, относящимися к здоровью [49]. Эта модель дает основания полагать, что причины состояния или возможность излечения или контроля по восприятию пациента образуют часть индивидуального восприятия болезни. Это восприятие влияет на то, как че-

ловек отвечает на рекомендации по лечению. Хотя заболевания ОДА могут быть связаны с разными типами сложностей со сном, также вероятно, что восприятие причин состояния, его излечимости и контролируемости играет большую роль в убеждениях относительно сна. Кроме того, в современном обществе, хотя сон все чаще становится предметом вмешательств, направленных на оздоровление, плохой сон (в особенности его недостаточная длительность) часто воспринимается как норма или принимается как часть жизни [50]. Люди, живущие с болезненными нарушениями ОДА, могут считать плохой сон неизбежным следствием жизни с болью [51], не поддающимся контролю с их стороны [52]. Воздействие на эти глубоко укоренившиеся убеждения по поводу сна и болезни могут быть важным элементом способов улучшения сна.

Люди с хронической болью могут страдать от нарушений сна много месяцев или лет, что означает, что меры по улучшению сна должны быть долгосрочными. Несмотря на отсутствие оценок долгосрочной эффективности мер, направленных на нормализацию сна, для людей с хронической болью, психология здоровья предлагает руководство, как закрепить изменение поведения надолго. Например, теории мотивации — такие как теория самодетерминации [53, 54] — утверждает, что внутренняя мотивация является ключом к долгосрочным изменениям. Внутренняя мотивация — это личная мотивация, которую можно развить и поддерживать, поддерживая чувство независимости, компетентности и связи с другими людьми у индивидуума. Иными словами, у людей выше вероятность мотивации к изменениям, если они уверены, что могут контролировать изменения, считают, что способны добиться изменений, а также чувствуют поддержку и связь с другими людьми. Убеждения по поводу сна и боли могут подорвать чувство независимости и уверенности в себе. Ослабление этих чувств может повлиять на мотивацию к содействию и активному участию в программах активного лечения или изменению поведения. Перенос внимания на пользу для здоровья и мотивацию подчеркивает важность просвещения на тему сна и боли помимо или в рамках мер, способствующих самостоятельной мотивации и компетенции.

ВЫВОДЫ

Людям с болью, связанной с заболеваниями ОДА, важно улучшать качество сна. Существующие подходы, применению которых мешают укоренившиеся теории, позволяют решить ряд проблем со сном. Поиск подходящего подхода, когда и для кого его применять, требует полного понимания убежде-

ний индивидуума по поводу его здоровья, связанных со сном, а также идентификацию препятствий для изменений поведения. Прогресс в нашем понимании сложных взаимоотношений между сном и болью дает многообещающую основу для методов, которые могут улучшить сон, помочь облегчить

боль и улучшить качество жизни, связанное со здоровьем. Будущие исследования для разработки и оценки индивидуальных мер по нормализации сна должны установить, следует ли включить поддержку сна в программы самопомощи и здравоохранения.

От редакции

В 2023 году вышел специальный выпуск Journal of Clinical Medicine «Образ жизни и хроническая боль». Составители спецвыпуска уделили особое внимание проблеме взаимосвязи сна и хронической боли. Law E. F. и соавт. привели убедительные доказательства не только того, что хроническая боль может нарушать сон, но и того, что нарушения сна способствуют возникновению боли: описана двунаправленная связь между сном и болью. Во включенных исследованиях, в которых оценивалось однонаправленное влияние сна на последующую боль, был достигнут общий консенсус и сделаны следующие выводы.

Нарушение сна может:

- увеличить риск новых случаев хронической боли у людей, не испытывающих боли;
- ухудшить долгосрочный прогноз при существующей головной боли и хронической скелетно-мышечной боли;
- влиять на ежедневные колебания клинической боли.

Также были получены дополнительные доказательства того, что хороший сон улучшает долгосрочный прогноз для людей с головными болями напряжения, мигренью и хронической скелетно-мышечной болью. В работах, оценивавших двунаправленное взаимное влияние сна и боли, результаты показали, что влияние качества сна на хроническую боль выражено сильнее, чем боли на сон (рис.). Например, у подростков с нарушенным сном в данный день боль усиливалась на следующий день, однако обратная направленность этой зависимости не была значимой. Использование авторами термина «здоровье сна» подчеркивает важность вклада качественного сна в здоровье и благополучие. «Здоровье сна» определяется как «многомерная модель сна-бодрствования, адаптированная к индивидуальным, социальным и экологическим требованиям, способствующая физическому и психическому благополучию. Хороший сон характеризуется субъективным удовлетворением, подходящим временем, адекватной продолжительностью, высокой эффективностью и устойчивой бдительностью в часы бодрствования*».

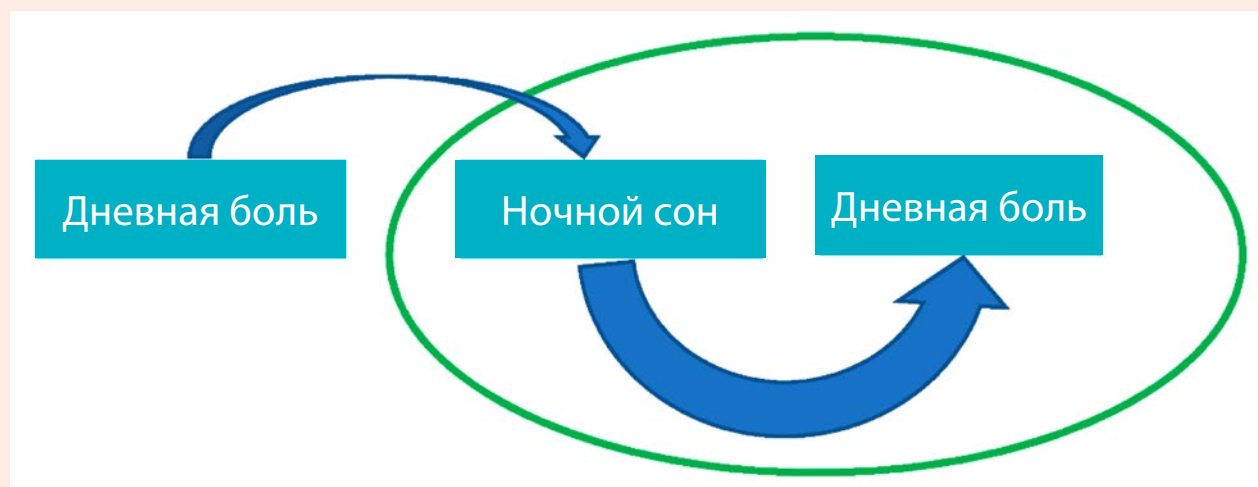


Рисунок. Взаимосвязь сна и боли

* Law E.F., Kim A., Ickmans K., Palermo T.M. Sleep Health Assessment and Treatment in Children and Adolescents with Chronic Pain: State of the Art and Future Directions. Journal JCM, 2023, V. 11, issue 6.

Литература

- Freeman D, Sheaves B, Goodwin GM, et al. The effects of improving sleep on mental health (OASIS): a randomised controlled trial with mediation analysis. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(10):749-758.
- Fatima Y, Doi SA, Mamun AA. Sleep quality and obesity in young subjects: a meta-analysis. *Obes Rev*. 2016;17(11):1154-1166.
- St-Onge MP. Sleep-obesity relation: underlying mechanisms and consequences for treatment. *Obes Rev*. 2017;18(Suppl 1):34-39.
- Wang P, Ren FM, Lin Y, et al. Night-shift work, sleep duration, daytime napping, and breast cancer risk. *Sleep Med*. 2015;16(4):462-468.
- Zhao H, Yin JY, Yang WS, et al. Sleep duration and cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(12):7509-7515.
- Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010;33(2):414-420.
- Wang D, Li W, Cui X, et al. Sleep duration and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol*. 2016;219:231-239.
- Herrero Babiloni A, De Koninck BP, Beetz G, De Beaumont L, Martel MO, Lavigne GJ. Sleep and pain: recent insights, mechanisms, and future directions in the investigation of this relationship. *J Neural Transm*. 2020;127(4):647-660.
- Sun Y, Laksono I, Selvanathan J, et al. Prevalence of sleep disturbances in patients with chronic non-cancer pain: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2021;57:101467.
- Smith MT, Haythornthwaite JA. How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep Med Rev*. 2004;8(2):119-132.
- Morin CM, LeBlanc M, Daley M, Gogroire JP, Merette C. Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors. *Sleep Med*. 2006;7(2):123-130.
- Husak AJ, Bair MJ. Chronic pain and sleep disturbances: a pragmatic review of their relationships, comorbidities, and treatments. *Pain Med*. 2020;21(6):1142-1152.
- Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain*. 2013;14(12):1539-1552.
- Smith M, Edwards RR, McCann UD, Haythornthwaite JA. The effects of sleep deprivation on pain inhibition and spontaneous pain in women. *Sleep*. 2007;30(4):494-505.
- Boardman HF, Thomas E, Millson DS, Croft PR. The natural history of headache: predictors of onset and recovery. *Cephalalgia*. 2006;26(9):1080-1088.
- Odegard SS, Sand T, Engstrom M, Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K. The long-term effect of insomnia on primary headaches: a prospective population-based cohort study (HUNT-2 and HUNT-3). *Headache*. 2011;51(4):570-580.
- Wang JP, Lu SF, Guo LN, Ren CG, Zhang ZW. Poor preoperative sleep quality is a risk factor for severe postoperative pain after breast cancer surgery: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(44):e17708.
- Orbach-Zinger S, Fireman S, Ben-Haroush A, et al. Preoperative sleep quality predicts postoperative pain after planned caesarean delivery. *Eur J Pain*. 2017;21(5):787-794.
- Raymond I, Nielsen TA, Lavigne G, Manzini C, Choiniere M. Quality of sleep and its daily relationship to pain intensity in hospitalized adult burn patients. *Pain*. 2001;92:381-388.
- Luo ZY, Li LL, Wang D, Wang HY, Pei FX, Zhou ZK. Preoperative sleep quality affects postoperative pain and function after total joint arthroplasty: a prospective cohort study. *J Orthop Surg Res*. 2019;14(1):378.
- Roberts MB, Drummond PD. Sleep problems are associated with chronic pain over and above mutual associations with depression and catastrophizing. *Clin J Pain*. 2016;32(9):792-799.
- Lewandowski AS, Palermo TM, De la Motte S, Fu R. Temporal daily associations between pain and sleep in adolescents with chronic pain versus healthy adolescents. *Pain*. 2010;151(1):220-225.
- Aili K, Andersson M, Bremander A, Haglund E, Larsson I, Bergman S. Sleep problems and fatigue as predictors for the onset of chronic widespread pain over a 5- and 18-year perspective. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2018;19(1):390.
- Irwin MR, Olmstead R, Carroll JE. Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation. *Biol Psychiatry*. 2016;80(1):40-52.
- Zagaría A, Lombardo C, Balleisio A. Longitudinal association between sleep disturbance and inflammation, and the role of positive affect. *J Sleep Res*. Published online ahead of print February 8, 2022. doi: 10.1111/jsr.13560.
- Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain*. 2019;160(1):28-37.
- Schnitzer TJ. Update on guidelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain. *Clin Rheumatol*. 2006;25(Suppl 1):S22-S29.
- Schol J, Finnerup NB, Attal N, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019;160(1):53-59.
- Fayaz A, Croft P, Langford RM, Donaldson LJ, Jones GT. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. *BMJ Open*. 2016;6(6):e010364.
- (IASP) IASoP. Pain Terminology. <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>.
- Fitzcharles M-A, Cohen SP, Clauw DJ, Littlejohn G, Usui C, Häuser W. Nociplastic pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet*. 2021;397(10289):2098-2110.
- Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, et al. AAPT diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Pain*. 2019;20(6):611-628.
- NICE. Managing long-term insomnia (more than 3 months duration). 2021. <https://cks.nice.org.uk/topics/insomnia/management/managinglong-term-insomnia-greater-3-months/>
- Whale K, Dennis J, Wylde V, Beswick A, Gooberman-Hill R. The effectiveness of non-pharmacological sleep interventions for people with chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2022;23(1):440.
- Silversten B, Omvik S, Pallesen S, et al. Cognitive behavioral therapy vs Zopiclone for treatment of chronic primary insomnia in older adults a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295(24):2851-2858.
- Selvanathan J, Pham C, Nagappa M, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia in patients with chronic pain—a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med Rev*. 2021;60:101460.
- Papaconstantinou E, Cancelliere C, Verville L, et al. Effectiveness of non-pharmacological interventions on sleep characteristics among adults with musculoskeletal pain and a comorbid sleep problem: a systematic review. *Chiropr Man Ther*. 2021;29(1):23.
- Climent-Sanz C, Valenzuela-Pascual F, Martínez-Navarro O, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia (CBT-i) in patients with fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Disabil Rehabil*. 2021;23:1-14.
- Ho KKN, Ferreira PH, Pinheiro MB, et al. Sleep interventions for osteoarthritis and spinal pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthr Cartil*. 2019;27(2):196-218.
- Crombez G, Eccleston C, Van Damme S, Vlaeyen JW, Karoly P. Fearavoidance model of chronic pain: the next generation. *Clin J Pain*. 2012;28(6):475-483.
- Buenaver LF, Quartana PJ, Grace EG, et al. Evidence for indirect effects of pain catastrophizing on clinical pain among myofascial temporomandibular disorder participants: the mediating role of sleep disturbance. *Pain*. 2012;153(6):1159-1166.
- Campbell CM, Buenaver LF, Finan P, et al. Sleep, pain catastrophizing, and central sensitization in knee osteoarthritis patients with and without insomnia. *Arthritis Care Res*. 2015;67(10):1387-1396.
- Lami MJ, Martínez MP, Miró E, et al. Efficacy of combined cognitive behavioral therapy for insomnia and pain in patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Cognit Ther Res*. 2017;42(1):63-79.
- Luik AI, Kyle SD, Espie CA. Digital cognitive behavioral therapy (dCBT) for insomnia: a state-of-the-science review. *Curr Sleep Med Rep*. 2017;3(2):48-56.
- Zachariae R, Lyby MS, Ritterband LM, O'Toole MS. Efficacy of internetdelivered cognitive-behavioral therapy for insomnia - a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med Rev*. 2016;30:1-10.
- Huberty J, Puzia ME, Larkey L, Vranceanu AM, Irwin MR. Can a meditation app help my sleep? A cross-sectional survey of Calm users. *PLoS One*. 2021;16(10):e0257518.
- Huberty JL, Green J, Puzia ME, et al. Testing a mindfulness meditation mobile app for the treatment of sleep-related symptoms in adults with sleep disturbance: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2021;16(1):e0244717.
- Honeyman M, Maguire D, Evans H, Davies A. Digital Technology and Health Inequalities: A Scoping Review. Cardiff; 2020.
- Leventhal H, Diefenbach M, Leventhal EA. Illness cognition: using common sense to understand treatment adherence and affect cognition interactions. *Cognit Ther Res*. 1992;16(2):143-163.
- Robbins R, Grandner MA, Buxton OM, et al. Sleep myths: an expert-led study to identify false beliefs about sleep that impinge upon population sleep health practices. *Sleep Health*. 2019;5(4):409-417.
- Kleinman L, Mannix S, Arnold LM, et al. Assessment of sleep in patients with fibromyalgia: qualitative development of the fibromyalgia sleep diary. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:111.
- Theadom A, Cropley M. 'This constant being woken up is the worst thing' - experiences of sleep in fibromyalgia syndrome. *Disabil Rehabil*. 2010;32(23):1939-1947.
- Deci EL, Ryan RM. Self-determination theory: a macrotheory of human motivation, development, and health. *Can Psychol*. 2008;49(3):182-185.
- Deci EL, Ryan RM. The "what" and "why" of goal pursuits: human needs and the self-determination of behavior. *Psychol Inq*. 2000;11(4):227-268.

ВАЛОКОРДИН®-ДОКСИЛАМИН

немецкий препарат доксиламина
в форме капель для приёма внутрь

для крепкого сна...



РУ ЛП-000013 от 15.10.2010



Возможность выбора индивидуальной дозы способствует повышению комплаентности



Удобная запатентованная капельница упрощает дозирование



Начало действия – в течение 30 минут после приёма, продолжительность сна 3-6 часов

РЕКЛАМА ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Нейромидин®

возвращает радость прикосновений

Способствует восстановлению чувствительности при различных нейропатиях^{1-4*}

Ступенчатая терапия, 2 месяца^{1**}

Первые 10 дней
15 мг/мл 1 р/д



Затем до 2 месяцев
Табл. 20 мг 3 р/д



* В составе комплексного лечения.

** Дозировка и длительность курса лечения подбираются индивидуально в зависимости от тяжести заболевания.

1. Дзяк Л.А. с соавт. // Український вісник психоневрології. - 2007. - Т. 15. - № 2. - С. 135-138. 2. Ромейко Д.И. с соавт. // Медицинские новости. - 2009. - № 6. - С. 82-85. 3. Живолупов С.А. с соавт. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2014. - Т. 114. - № 8. - С. 25-31. 4. ИМП Нейромидин® табл. 20 мг от 20.01.2022; ИМП Нейромидин® р-р 5 и 15 мг/мл от 31.01.2022.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.
RUNEU2426 от 28.08.2023

СОЗДАНО OLAINFARM

ПРОИЗВЕДЕНО В ЛАТВИИ

125212, г. Москва,
Головинское ш., д. 5, корп. 1, эт. 2, пом. 2137А
Тел./факс +7 499 551 51 10
olainfarmrus@olainfarm.com, ru.olainfarm.com

Ознакомьтесь
с инструкцией
по применению

