Поражение периферической нервной системы у лиц пожилого возраста

д.м.н. Колоколов О.В.
ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ
им. В.И. Разумовского» МЗ РФ

20.10.2016
Нижний Новгород

В организме человека происходят возрастные изменения:

- снижение плотности серого вещества мозга,
- уменьшение количества нейромедиаторов,

- гипоталамо-гипофизарная недостаточность,
- изменение уровня гормонов и обмена веществ…

Мозолевский Ю.В. Возрастные особенности невропатий. 1995; 253-266.
3. Cowen T., Ulfhake B. Aging in the peripheral neurous system. Philadelphia. 2005; 1: 483-508.

Теории старения

Организменный уровень интеграции

Теория изнашивания - Sacher, 1966
Теория катастрофы ошибок - Orgel, 1963
Теория стрессового повреждения - Stlye, 1970
Теория аутоинтоксикации - Metchnikoff, 1904
Эволюционная теория (теория программированного старения) - Williams, 1957
Теория сохранения информации (теория программированного старения)

Органный уровень интеграции

Эндокринная теория - Korenchevsky, 1961
Иммунологическая теория - Walford, 1969
Торможение головного мозга

Клеточный уровень интеграции

Теория клеточных мембран - Zg-Nagy, 1978
Теория соматических мутаций - Szillard, 1959
Митохондриальная теория - Miquel et al., 1980
Митохондриально-лизосомальная теория - Brunk, Terman, 2002
Теория пролиферативного лимита клетки (теория программированного старения) - Hayflick, Moorhead, 1961

Молекулярный уровень интеграции

Теория накопление повреждений ДНК - Vilenchik, 1970
Теория следовых элементов - Eichhorn, 1979
Свободно-радикальная теория - Harman, 1956
Теория поперченных сшивок - Bjorksten, 1968
Теория окислительного стресса - Sohal, Allen, 1990; Yu, Yang, 1996
Теория неэнзиматической гликозиляции - Cerami, 1985
Теория карбонильной интоксикации - Yin, Brunk, 1995
Теория катастрофы загрязнения - Terman, 2001
Теория генных мутаций
Теория укорочения теломер (теория программированного старения) - Оловников, 1971

Прочие подходы

Старение как энтропия - Sacher, 1967; Bortz, 1986
Математические теории и различные унифицированные теории - Sohal, Alle, 1990;
Zg-Nagy, 1991; Kowald, Kirkwood, 1994

http://sciencevsaging.org/

Теории старения

- **свободнорадикальная** теория старения (Harman, 1956, 1998);
- теория **клеточного** (репликативного) старения (Hayflick, Moorhead, 1961; Hayflick, 1998);
- **теломерная** теория (Оловников, 1971; Olovnikov, 1996);
- **элевационная** теория старения (Dilman, 1971, 1994);
- теория **расходуемой сомы** (Kirkwood, 1997, 2002).

Системная Схема Старения Человека

Russian English Français

ПРОЕКТ

Схема старения

Актуальность

Методология

Визуализация

Этапы проекта

Хронология проекта

Авторский коллектив

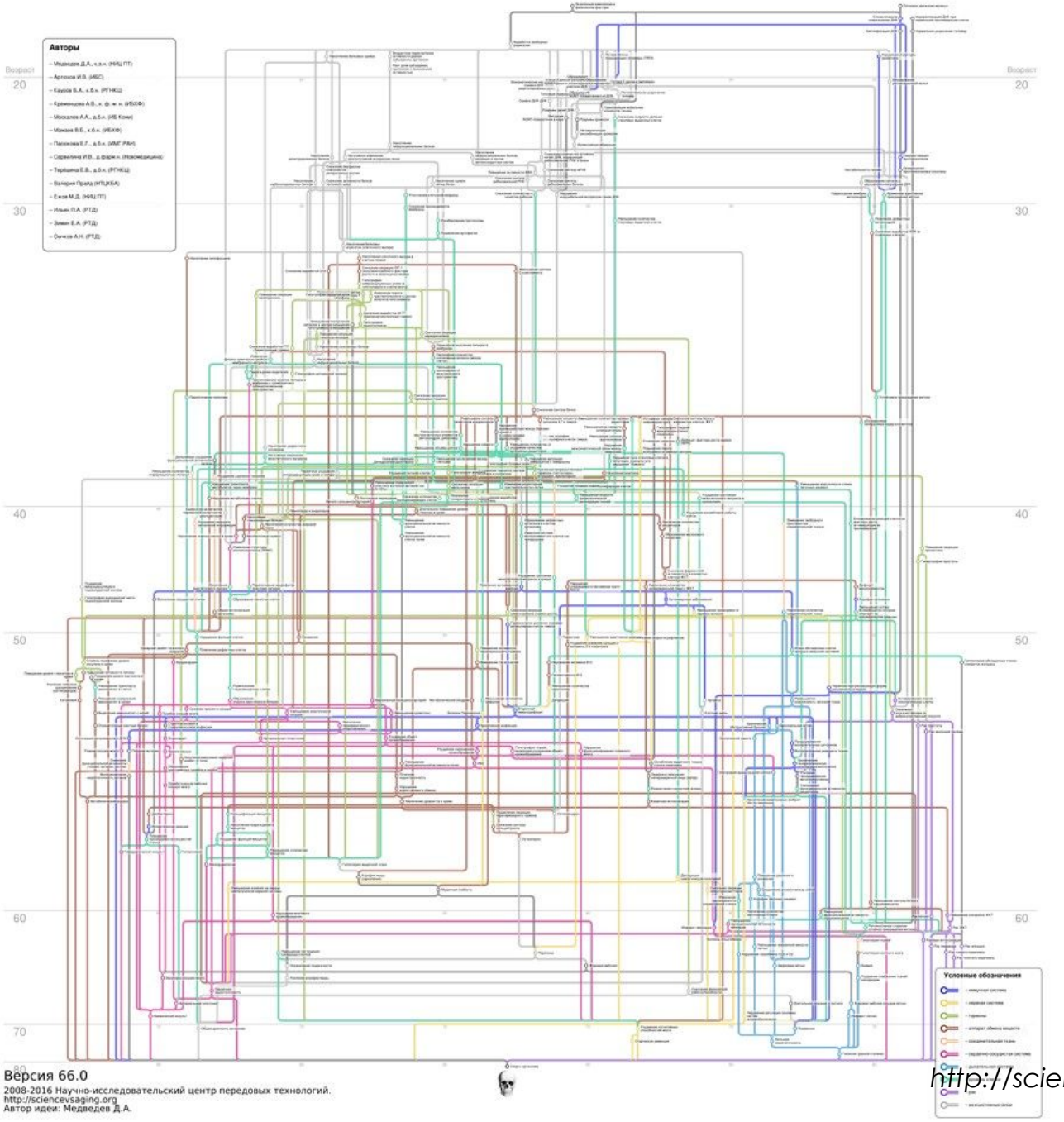
Приглашение к сотрудничеству

Партнеры и спонсоры

МЫ НА НАУЧНЫХ КОНФЕРЕНЦ

Gordon Research Conferences 2012

7TH EUROPEAN CONGRESS OF BIOGERONTOLOGY



2015 год

ма про схему

ения человека на Moscow

Архив

ce discussions in Aging Model

одца": ...мой
years ago

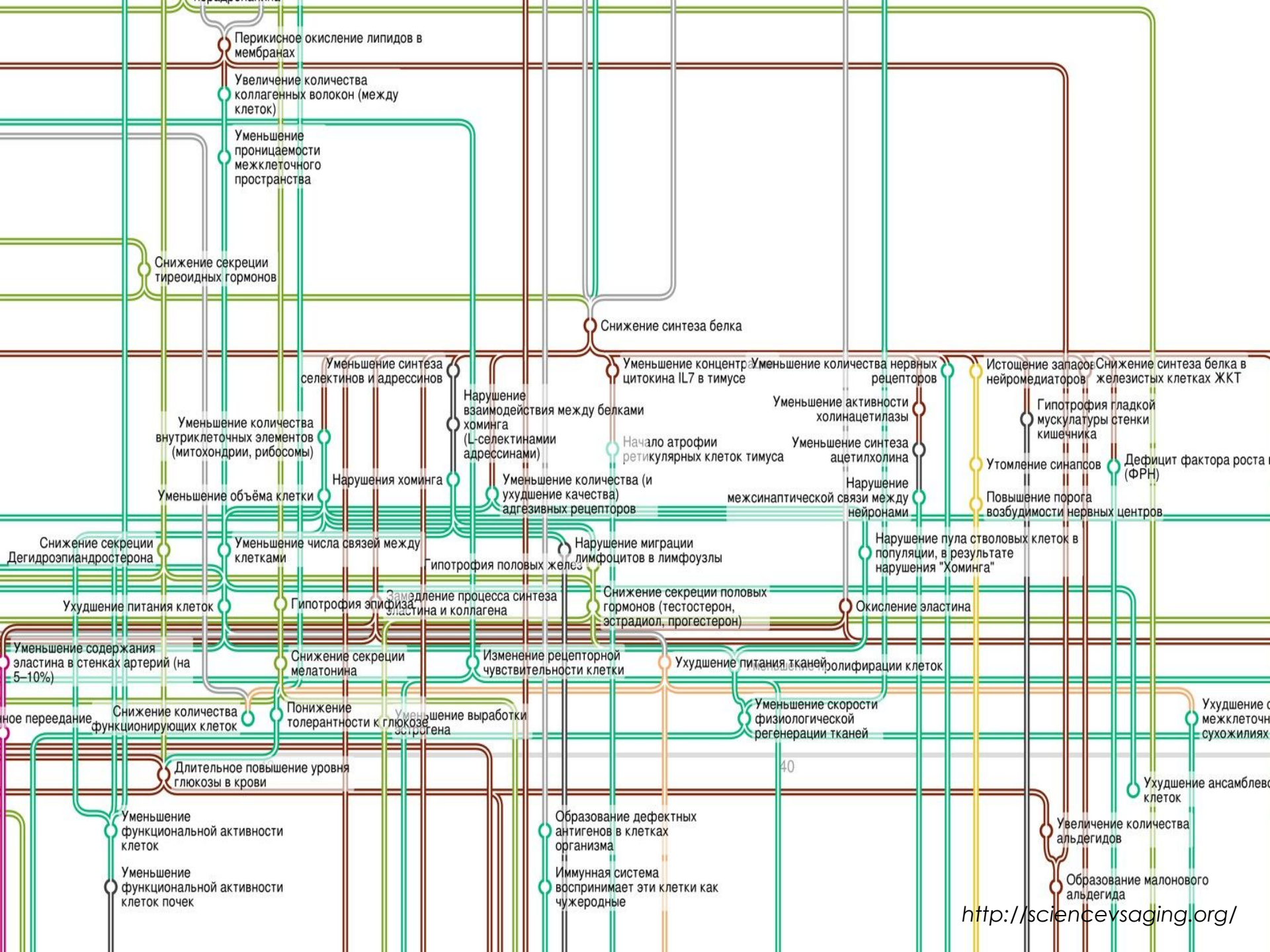
на - убрать из схемыalmost

з причинover 4 years ago

изменения в печени": ...мой
years ago

повреждений в миоцитах":
ost 2 years ago

http://sciencevsaging.org/


Перикисное окисление липидов в мембранах
Увеличение количества коллагенных волокон (между клеток)
Уменьшение проницаемости межклеточного пространства
Снижение секреции тиреоидных гормонов
Снижение синтеза белка
Уменьшение синтеза селектинов и адрессинов
Уменьшение концентр цитокина IL7 в тимусе
Уменьшение количества нервных рецепторов
Истощение запасов нейромедиаторов
Снижение синтеза белка в железистых клетках ЖКТ
Нарушение взаимодействия между белками хоминга (L-селектинами адрессинами)
Уменьшение активности холинацетилазы
Гипотрофия гладкой мускулатуры стенки кишечника
Уменьшение количества внутриклеточных элементов (митохондрии, рибосомы)
Начало атрофии ретикулярных клеток тимуса
Уменьшение синтеза ацетилхолина
Утомление синапсов
Дефицит фактора роста (ФРН)
Нарушения хоминга
Уменьшение количества (и ухудшение качества) адгезивных рецепторов
Нарушение межсинаптической связи между нейронами
Уменьшение объёма клетки
Повышение порога возбудимости нервных центров
Снижение секреции Дегидроэпиандростерона
Уменьшение числа связей между клетками
Нарушение миграции лимфоцитов в лимфоузлы
Нарушение пула стволовых клеток в популяции, в результате нарушения "Хоминга"
Гипотрофия половых желез
Замедление процесса синтеза эластина и коллагена
Снижение секреции половых гормонов (тестостерон, эстрадиол, прогестерон)
Ухудшение питания клеток
Гипотрофия эпифиза
Окисление эластина
Уменьшение содержания эластина в стенках артерий (на 5–10%)
Снижение секреции мелатонина
Изменение рецепторной чувствительности клетки
Ухудшение питания тканей
Уменьшение пролифирации клеток
Снижение количества функционирующих клеток
Понижение толерантности к глюкозе
Уменьшение выработки эстрогена
Уменьшение скорости физиологической регенерации тканей
Ухудшение с межклеточн сухожилиях
Длительное повышение уровня глюкозы в крови
40
Ухудшение ансамблево клеток
Уменьшение функциональной активности клеток
Образование дефектных антигенов в клетках организма
Увеличение количества альдегидов
Уменьшение функциональной активности клеток почек
Иммунная система воспринимает эти клетки как чужеродные
Образование малонового альдегида
http://sciencevsaging.org/

1. В периферической нервной системе (ПНС) происходят **возрастные изменения,** которые напоминают патологические изменения при **полиневропатии (ПНП):**

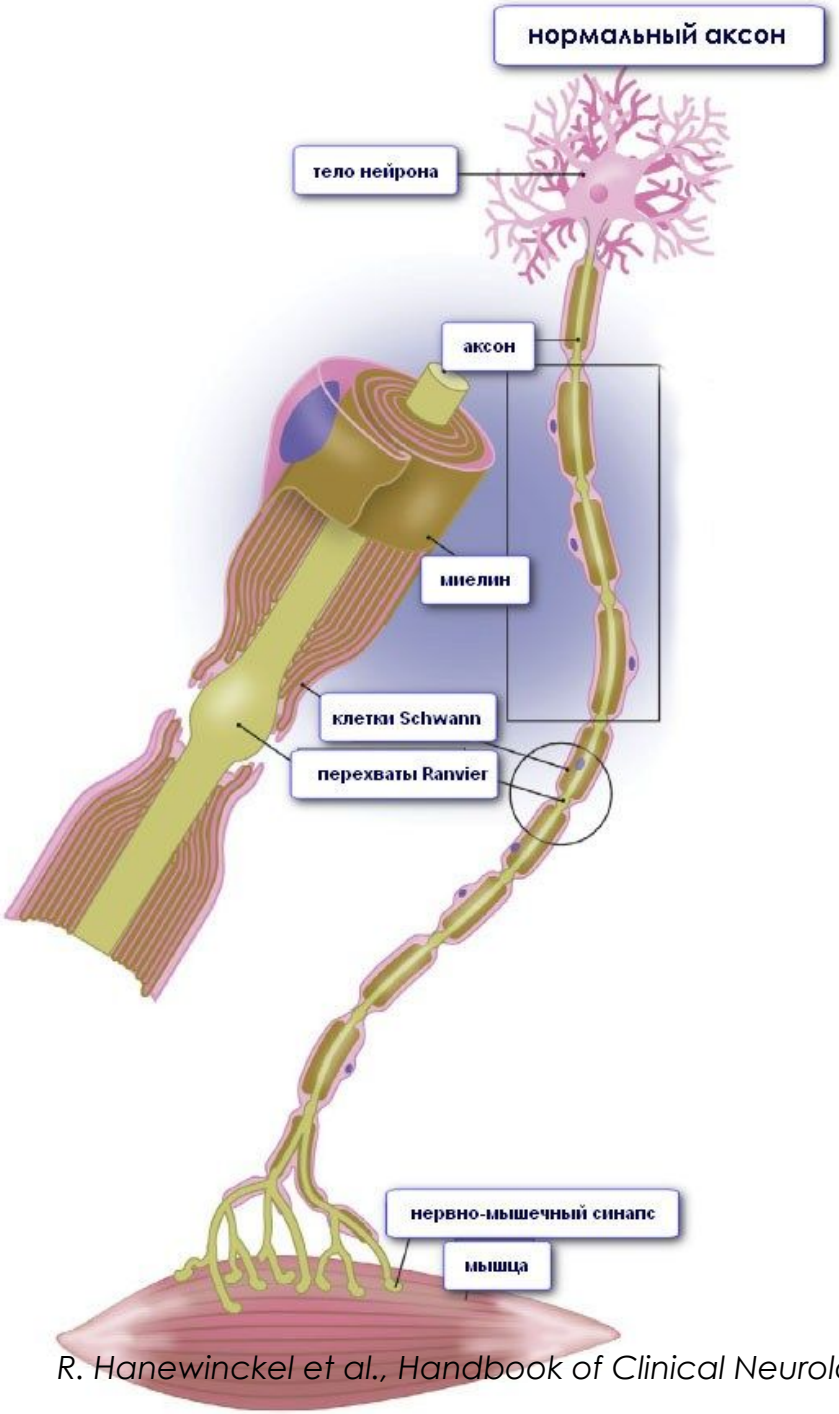
- частичная демиелинизация,
  уменьшение расстояния между перехватами Ранвье;

- валлеровское перерождение,
  замедление аксоплазматического тока →
  нарушение трофики мышц;

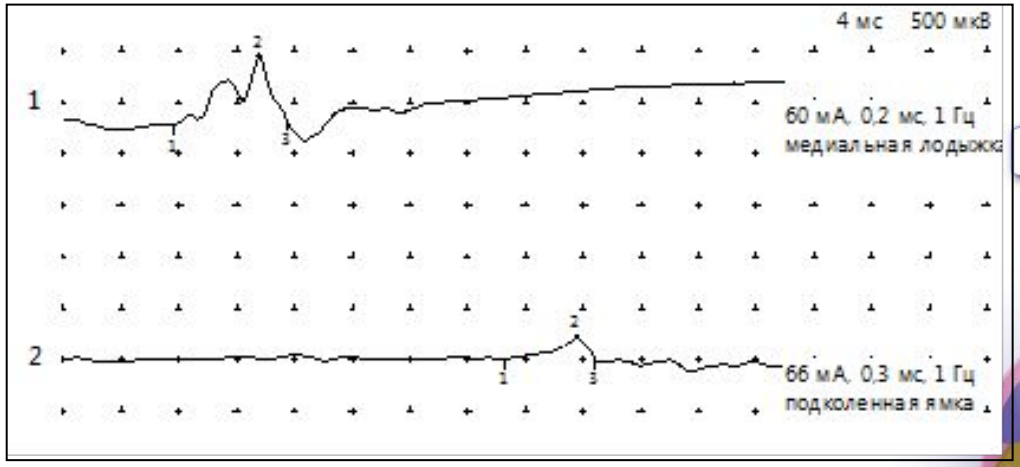
- уменьшение числа нервных волокон (в основном, толстых миелинизированных, обеспечивающих вибрационную чувствительность);

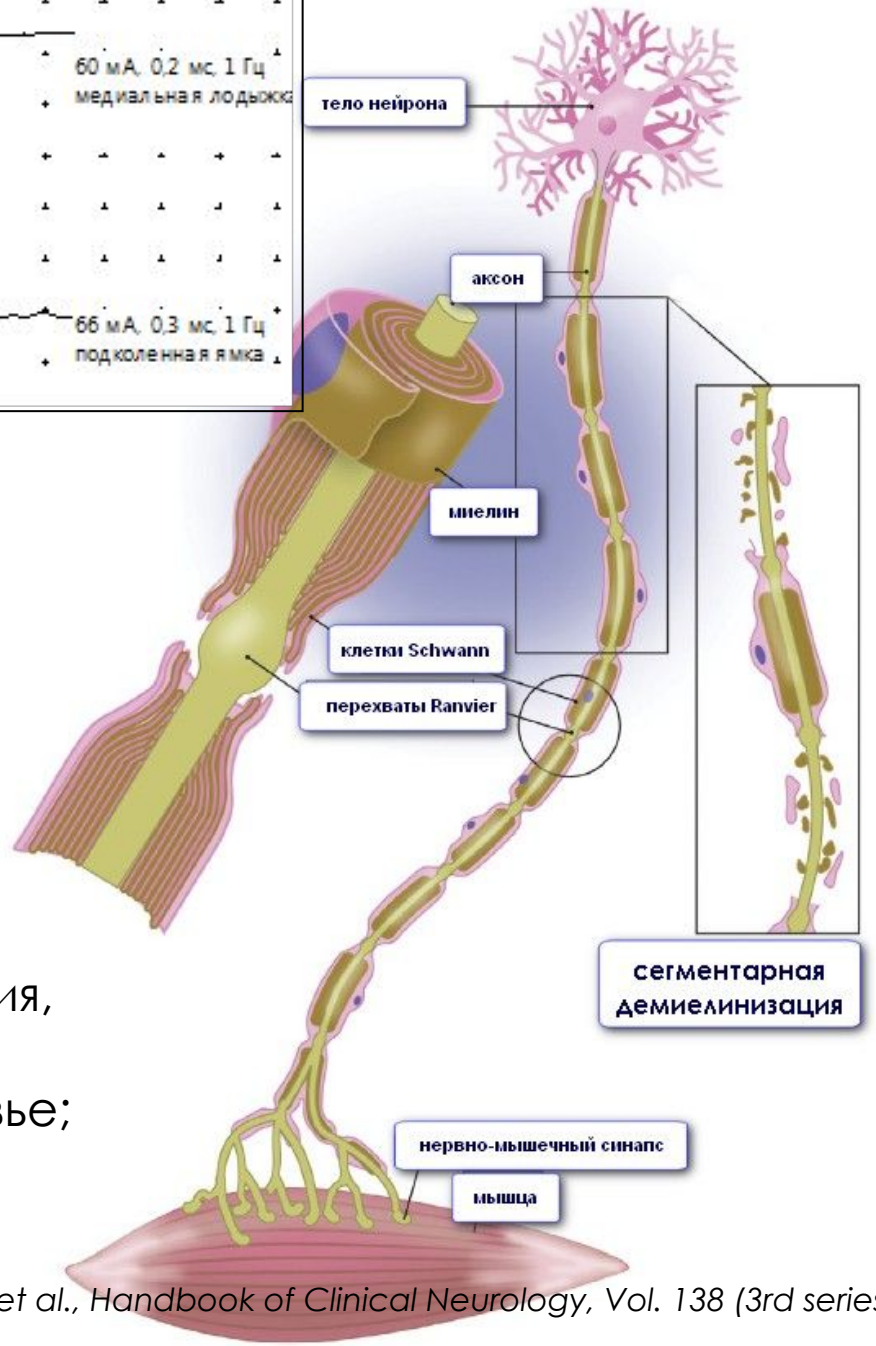
- уменьшение числа и размера сенсорных нейронов в ганглиях задних корешков.

Мозолевский Ю.В. Возрастные особенности невропатий. 1995; 253-266.
Л.Т. Ахмеджанова, А.Н. Баринов Полинейропатии в пожилом возрасте doi: 10.17116/jnevro201511531101-105



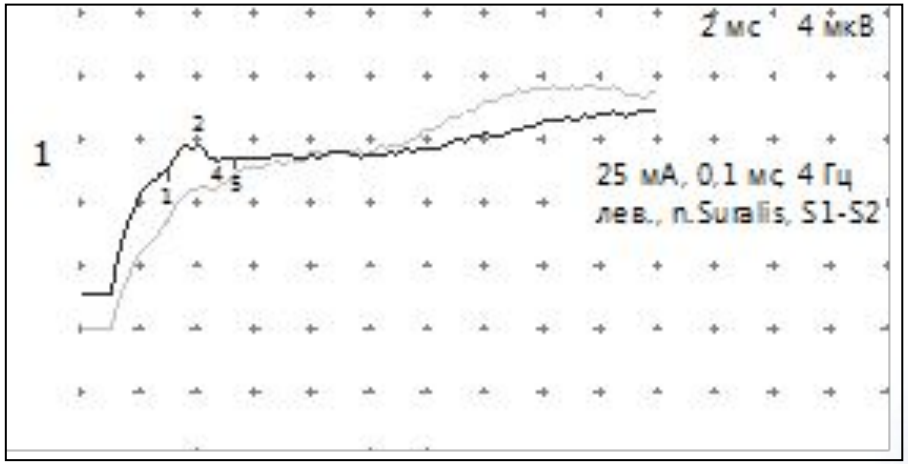
R. Hanewinckel et al., Handbook of Clinical Neurology, Vol. 138 (3rd series), 2016: 263-282.

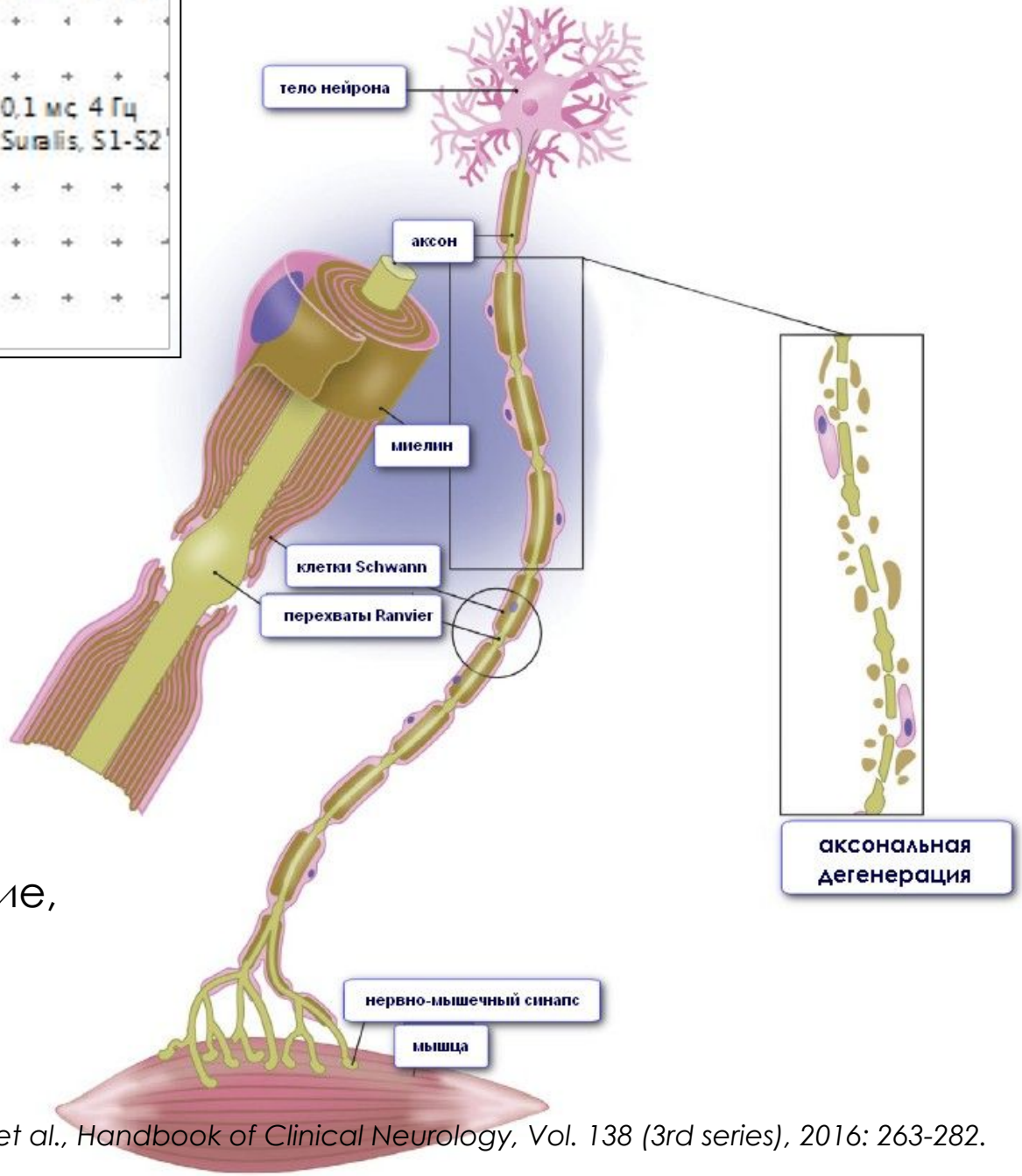




частичная демиелинизация, уменьшение расстояния между перехватами Ранвье;

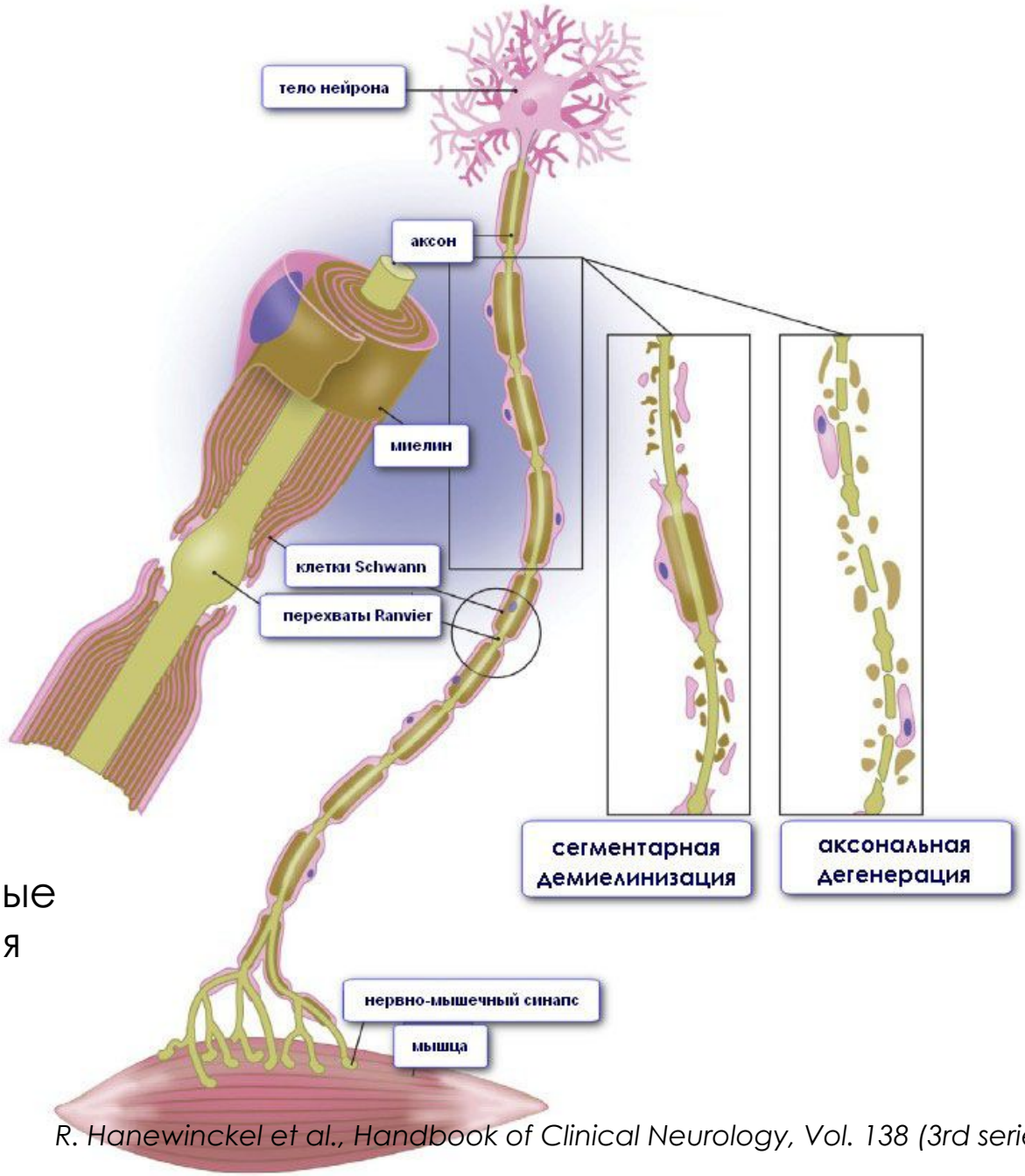
R. Hanewinckel et al., Handbook of Clinical Neurology, Vol. 138 (3rd series), 2016: 263-282.





валлеровское перерождение,
замедление
аксоплазматического тока

R. Hanewinckel et al., Handbook of Clinical Neurology, Vol. 138 (3rd series), 2016: 263-282.



смешанные изменения

R. Hanewinckel et al., Handbook of Clinical Neurology, Vol. 138 (3rd series), 2016: 263-282.

В периферической нервной системе (ПНС) происходят **возрастные изменения,** которые напоминают патологические изменения при **полиневропатии (ПНП):**

- частичная демиелинизация,
  уменьшение расстояния между перехватами Ранвье;

- валлеровское перерождение,
  замедление аксоплазматического тока →
  нарушение трофики мышц;

- уменьшение числа **нервных волокон** (в основном, толстых миелинизированных, обеспечивающих вибрационную чувствительность);

- уменьшение числа и размера **сенсорных нейронов** в ганглиях задних корешков.

Мозолевский Ю.В. Возрастные особенности невропатий. 1995; 253-266.
Л.Т. Ахмеджанова, А.Н. Баринов Полинейропатии в пожилом возрасте doi: 10.17116/jnevro201511531101-105

В возрасте старше 70 лет по сравнению с результатами оценки в возрасте 30 лет:

- снижение ахилловых **рефлексов**,
- снижение порога вибрационной **чувствительности** в стопах,

- снижение **физической силы** и выносливости на 40% (на 10% каждые последующие десять лет);
- снижение **работоспособности** мышц;

- снижение на 15-25% **скорости проведения импульсов** (СПИ) при ЭНМГ,
- увеличение на 15-20% **длительности потенциалов действия двигательных единиц** (ПДДЕ) при ЭМГ.

Мозолевский Ю.В. Возрастные особенности невропатий. 1995; 253-266.
Л.Т. Ахмеджанова, А.Н. Баринов Полинейропатии в пожилом возрасте doi: 10.17116/jnevro201511531101-105

Скорость проведения импульсов (СПИ) при ЭНМГ.

Nerve tested	Age	NCV (m/s)	Reference
Median (sensory)	16–36 yr	46.1 ± 6.8	*Drechler 1975*
	67–91 yr	39.2 ± 7.4	
Ulnar (sensory)	16–36 yr	45.7 ± 5.9	*Drechler 1975*
	67–91 yr	37.3 ± 6.8	
Median (motor)	18–45 yr	59.4 ± 2.6	*Dorfman and Bosley 1979*
	60–86 yr	52.6 ± 4.0	
Median (sensory)	18–45 yr	64.3 ± 3.2	*Dorfman and Bosley 1979*
	60–86 yr	56.9 ± 5.0	
Median (motor)	21–29 yr	61.0 ± 2.9	*Bouche et al 1993*
	60–80 yr	54.7 ± 4.0	
	81–103 yr	53.0 ± 5.6	
Median (sensory)	21–29 yr	47.8 ± 4.3	*Bouche et al 1993*
	60–80 yr	42.7 ± 6.0	
	81–103 yr	42.0 ± 7.8	
Sural (sensory)	21–29 yr	43.0 ± 4.3	*Bouche et al 1993*
	60–80 yr	39.7 ± 6.4	
	81–103 yr	37.6 ± 5.2	

E. Verdy et al. Influence of aging on peripheral nerve function; 2000.

Длительности потенциалов действия двигательных единиц (ПДДЕ) при ЭМГ

Возраст	Gluteus maximus	Biceps femoris	Rectus femoris	Vastus medialis	Vastus lateralis	Tibialis anterior	Peroneus longus	Gast-rocnemius	Soleus	Extensor digitorum brevis	Abductor hallucis	Возраст
0	8,2	8,0	8,2	7,9	7,9	7,5	6,9	7,2	7,7	7,2	6,5	0
3	8,8	8,5	8,7	8,4	8,4	8,2	7,4	7,7	8,2	7,7	7,0	3
5	9,2	8,8	9,0	8,7	8,7	8,5	7,7	8,0	8,5	8,0	7,2	5
8	9,7	9,2	9,3	9,1	9,0	8,7	8,0	8,4	8,9	8,4	7,6	8
10	9,9	9,4	9,5	9,3	9,3	9,0	8,2	8,6	9,1	8,6	7,7	10
13	10,1	9,7	10,0	9,6	9,6	9,4	8,5	8,8	9,4	8,8	8,0	13
15	10,3	9,9	10,2	9,8	9,8	9,6	8,6	8,9	9,6	8,9	8,2	15
18	10,5	10,1	10,4	10,0	10,1	9,9	8,8	9,2	9,8	9,2	8,4	18
20	10,8	10,3	10,7	10,1	10,2	10,0	9,0	9,4	10,0	9,4	8,5	20
25	11,0	10,6	10,9	10,5	10,8	10,6	9,1	9,7	10,3	9,7	8,8	25
30	11,4	10,9	11,2	10,8	11,0	10,8	9,5	10,0	10,6	10,0	9,0	30
35	11,6	11,2	11,5	11,0	11,2	11,0	9,8	10,2	10,9	10,2	9,3	35
40	11,8	11,4	11,8	11,2	11,4	11,2	10,0	10,4	11,1	10,4	9,4	40
45	12,0	11,6	12,0	11,4	11,5	11,3	10,1	10,5	11,2	10,5	9,5	45
50	12,1	11,8	12,2	11,6	11,9	11,7	10,3	10,7	11,4	10,7	9,7	50
55	12,3	12,0	12,3	11,6	12,1	11,9	10,5	10,9	11,6	10,9	9,9	55
60	12,5	12,2	12,4	11,7	12,4	12,2	10,7	11,2	11,9	11,2	10,2	60
65	12,7	12,5	12,5	11,8	12,6	12,4	11,0	11,5	12,2	11,5	10,4	65
70	12,9	12,7	12,6	12,0	12,8	12,6	11,2	11,7	12,4	11,7	10,6	70
75	13,0	12,9	12,7	12,2	13,0	12,8	11,4	11,8	12,6	11,8	10,8	75
80	13,0	13,0	12,8	12,4	13,0	12,8	11,6	12,0	12,8	12,0	11,0	80

Buchthal F., 1957; Ludin H.P., 1980; Касаткина Л.Ф., 1980, 1996.

В ПНС происходят возрастные изменения, которые напоминают патологические изменения при формировании **хронического болевого синдрома:**

- изменение синтеза нейротрансмиттеров и экспрессии рецепторов в спинном мозге;
- нейропластические изменения на уровне заднего рога и функциональные нарушения нисходящих путей антиноцицептивной системы;
- механизмы, влияющие на функционирование сенсорных нейронов – снижение экспрессии генов, кодирующих нейротрофические факторы, нейропептиды, внутриклеточные мессенджеры, митохондриальные белки, ионные каналы и рецепторы мембран;
- снижение синтеза кальцитонин-ген-родственного пептида, субстанции Р, оксида азота в клетках задних рогов спинного мозга;
- уменьшение плотности и функциональной активности глиальных клеток спинного мозга, осуществляющих трофические функции.

Hughes K.A., Reynolds R.M. Evolutionary and mechanistic theories of aging. Ann Rev Entomol 2005; 55: 421-445.
Novak J., Lovell J. Aging and neuropathic pain. Brain Res 1999; 833: 308-310.
Riley III J.L. et al. The stages of pain processing across the adult lifespan. J Pain 2000; 1: 162—170.

Формирование **хронического болевого синдрома при ПНП в пожилом возрасте** может быть обусловлено нарушением функции **натриевых, кальциевых, калиевых, хлорных каналов** в мембране клетки.

Варианты каналопатий:

- **первичные** (генетически детерминированные),
- **вторичные** (вследствие нарушения функции ионных каналов при дисметаболических, токсических или аутоимунных заболеваниях).

Возникновение боли связывают с патологией основных натриевых каналов: Nav1.3, Nav1.7, Nav1.8 и Nav1.9.

Пример №1.

Мутация гена, кодирующая гликопротеин канала Nav1.7. →

Идиопатическая нейропатия тонких волокон:

- позднее начало (пожилой возраст),
- боль у большинства пациентов начинается с дистальных отделов конечностей, реже – генерализованный болевой синдром,
- вегетативные нарушения →

психомоторное возбуждение, повышение АД, рвота, гиперкоагуляция, гипергликемия →

декомпенсация тяжелых коморбидных заболеваний →

угроза жизни.

Пример №2.

Сахарный диабет → диабетическая ПНП →

подавление функции каналов Nav 1.6, Nav1.7 и Nav 1.9 →

аллодиния и гипералгезия.

2. Восстановление функций при поражении периферических нервов у **пожилых** пациентов происходит **медленнее.**

Причины:

- снижение метаболизма,
- замедление процессов регенерации в периферических нервах,
- ухудшение кровоснабжения и трофические нарушения (вследствие артериальной гипертензии, атеросклероза и др.),
- синдром падений.

Мозолевский Ю.В. Возрастные особенности невропатий. 1995; 253-266.
Л.Т. Ахмеджанова, А.Н. Баринов Полинейропатии в пожилом возрасте doi: 10.17116/jnevro201511531101-105

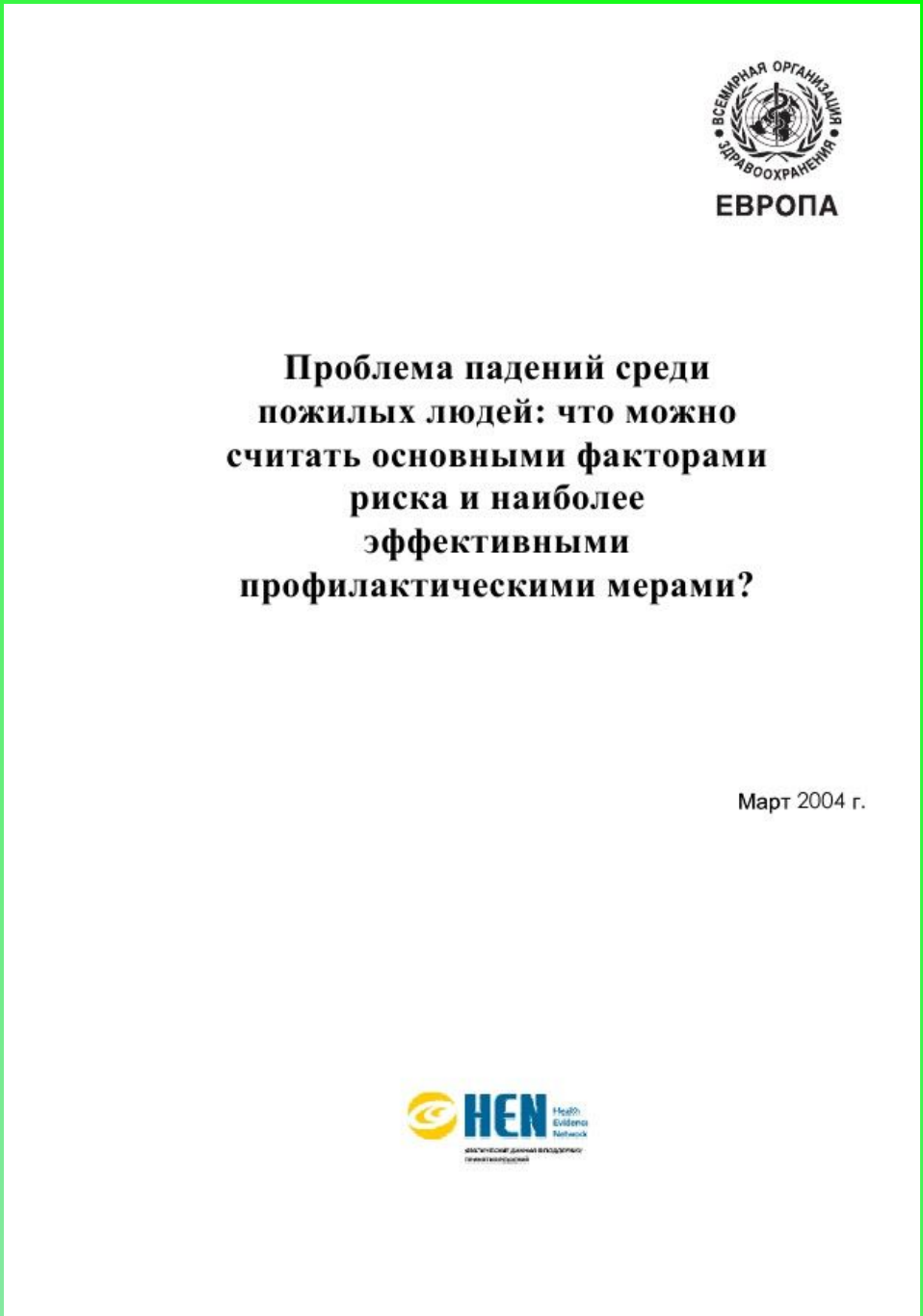
3. Для пациентов пожилого возраста характерны падения.

По данным ВОЗ,

падения – вторая по частоте причина травм и смерти в результате несчастных случаев.

В пожилом возрасте ухудшается состояние систем поддержания равновесия (лобная доля, вестибулярный аппарат, мозжечок, проприоцептивная система и связи этих структур).

При ПНП риск падений зависят от степени поражения толстых миелинизированных нервных волокон, приводящего к развитию сенситивной атаксии.


ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ЕВРОПА

Проблема падений среди пожилых людей: что можно считать основными факторами риска и наиболее эффективными профилактическими мерами?

Март 2004 г.

HEN Health Evidence Network

4. Для пациентов пожилого возраста характерна коморбидность

наличие у одного пациента

двух и более заболеваний,

патогенетически взаимосвязанных между собой или

совпадающих по времени

независимо от активности каждого из них.

Белялов Ф.И., 2009; Вёрткин А.Л., и соавт., 2008

Типы коморбидности:

– причинная

(одновременное поражение различных органов и систем, вызванное одним патологическим агентом);

– осложненная

(следствие основного заболевания);

– ятрогенная

(при вынужденном негативном воздействии на пациента лекарственными препаратами);

– неуточненная

(возможны единые патогенетические механизмы развития заболеваний);

– случайная.

Белялов Ф.И., 2009; Вёрткин А.Л., и соавт., 2008

12 тезисов коморбидности:

1. Коморбидные болезни чаще встречаются у пожилых пациентов.

2. Повышенная частота коморбидности не может объясняться только высокой распространенностью болезней.

3. У пациентов с коморбидными заболеваниями возрастает тяжесть состояния и ухудшается прогноз.

4. Коморбидность необходимо учитывать при диагностике болезней.

5. Лечение заболевания требует учета коморбидности.

6. Лечение нескольких заболеваний требует учета взаимовлияния медикаментов.

7. Коморбидные заболевания требуют значительного увеличения медицинских ресурсов.

Белялов Ф.И., 2009

12 тезисов коморбидности:

8. Повышение числа медикаментов увеличивает риск побочных эффектов.

9. Коморбидные болезни снижают приверженность пациентов к лечению.

10. Необходимо больше научных исследований диагностики и лечения сочетанных болезней.

11. Важно выработать оптимальную стратегию ведения сочетанных болезней.

12. В рекомендации по диагностике и лечению заболеваний целесообразно включать разделы коморбидных заболеваний и состояний.

Белялов Ф.И., 2009

Коморбидность хронических болезней
(Австралия, 1996-2007гг.) (n = 9226)

Артрит +

артериальная гипертензия – 50%,
сердечнососудистые заболевания – 20%,
сахарный диабет – 14%,
психические расстройства – 12%.

Бронхиальная астма +

артрит – 60%,
сердечнососудистые заболевания – 20%,
сахарный диабет – 16%.

Сердечнососудистые заболевания +

артрит – 60%,
сахарный диабет – 20%,
психические расстройства – 10%.
бронхиальная астма – 10%.

Caughey G.E. et al., 2008 http://www.biomedcentral.com.sci-hub.org/1471-2458/8/221

Примеры коморбидности:

– причинная

(боль в спине, обусловленная остеартрозом межпозвонковых (фасеточных) суставов пояснично-крестцового отдела позвоночника, возникшим у больного остеоатрозом коленных суставов);

– осложненная

(радикулопатия, возникшая у больного анкилозирующим спондилоартритом);

– ятрогенная

(полиневропатия, возникшая на фоне лечения псоратического спондилоартрита антагонистами ФНО-альфа).

5. При лечении пациентов пожилого возраста характерна полипрагмазия.

Выписной эпикриз.

Пациентка

Осн.: ИБС. Неста
Перенесенные ин
артерий. Артериа
Фон.:Сахарный
конституциональн
Соп.: Киста левой
уровнях. Вертебра
синдром. Аутоі
щитовидной жел
Подагра. Подагри
катаракта, ангио
Хронический рин
Осл.: ХСН: НК II
ангиопатия нижн
генеза.
Диагноз поставл
гипертонии (око
протяжении пос
приступы стенок
миокарда в 1986,
при физической
течение недели
дестабилизации А
органопатотопо
сетчатки, хронич
функциональны
риска и фоновым
анамнестические
длительно - пода
хронического кал
В стационаре па
архивными данн
хронического
многоузлового зо

1. Диувер
2. Конкор
3. Кардикет
4. Кораксан
5. Кардосал
6. ТромбоАСС
7. Клопидогрель
8. ОсмоАдалат
9. Физиотенз
10. Артезин
11. Аторвастатин
12. Аллопуринол
13. Нольпаза
14. Креон
15. Сиофор

мозга, рентгенологическое исследование ШЦН. Пациентка осмотрена неврологом, эндокринологом, окулистом, ЛОР-врачом, онкологом.

В связи с наличием симптомов холецистопанкреатита получала лечение блокаторами протонной помпы и полиферментами с положительным эффектом – боли не рецидивировали. Так как при обследовании выявлено образование левой молочной железы, было выполнена его пункция. Диагностирована киста левой молочной железы,

сохраняется необходимость в выполнении маммографии и повторной консультации онколога.

На фоне лечения антиагрегантами, β-блокаторами, альфа-блокаторами, антагонистами кальциевых каналов, нитратами, АРА II, диуретиками, кораксаном, антагонистами имидазолиновых рецепторов, статинами, калий-магниевой смеси, метаболическими препаратами, пероральными сахароснижающими препаратами, аллопуринолом, препаратами, улучшающими микроциркуляцию, состояние больной постепенно стабилизировалось, коронарные боли не рецидивировали, ХСН клинически компенсирована, увеличилась толерантность к физической нагрузке, показатели гемодинамики в нормотензивном диапазоне, уменьшилась общая слабость.

В удовлетворительном состоянии выписывается с рекомендациями:

1) наблюдение терапевта, кардиолога, ревматолога, гастроэнтеролога, эндокринолога, маммолога, ортопеда, гинеколога, невролога, ЛОР-врача, окулиста по месту жительства;

2) соблюдение диеты и режима питания (механически и химически щадящее питание, ограничение водно-солевого режима и приема легкоусвояемых углеводов, тугоплавких жиров – диета № 9);

3) Продолжить регулярный прием:

-Т. Диувер 2,5 мг утром;
-Т. Конкор 10 мг утром и 10 мг в 16.00;
-Т. Кардикет 20 мг 2 р/д утром и в обед;
-Т. Кораксан 5мг 2р/д утром и вечером;
-Т. Кардосал 20 мг утром и 20 мг в обед;
-Т. ТромбоАСС по 100 мг 1 р/д в обед;
-Т. Клопидогрель (Зилт) 75 мг 1 р/д – 1 месяц;
-Т. ОсмоАдалат 60 мг 1 р/д вечером;
-Т. Физиотенз 1/2 таб. 1 р/д вечером;
-Т. Артезин 1-2 мг 1 р/д на ночь;
-Т. Аторвастатин 20 мг 1 р/д на ночь (контроль липидного спектра, АЛТ, АСТ, КФК);
-Т. Аллопуринол 200 мг 1 р/д
-Т. Париет (Нольпаза) 20 мг 1 р/д на ночь (до 1-го месяца)
- К. Креон 10000 Ед 4 р/д во время еды и на ночь (до 1-го месяца)

4) назначения эндокринолога

-Т. Сиофор 500 мг 1 р/д утром после еды

5) назначения невролога

-Баклосан по 10-20 мг за 30 мин до сна – 20 дней.
-НПВП короткий курс (7 дней) (при выраженных болях) с комбинированным применением разных форм 1 препарата – мелоксикам в общей дозе 15 мг в сутки
-Вальдоксан 25 мг 1 р/д длительно

6) назначения ЛОР-врача

-Спрей АкваЛОР для горла – 3-4 р/день
-Персиковое масло в нос в горизонтальном положении по 3-4 капли 2 р/день

Эпидемиология заболеваний ПНС.

ation prevalence) –

) населения,

ra –

) населения.

–

аселения в год.

Clinical review

Regular review

Peripheral neuropathy

Richard A C Hughes

Department of Neuroimmunology, Guy's Campus, Guy's, King's, and St Thomas's School of Medicine, London SE1 1UL
Richard A C Hughes
professor of neurology
richard.a.hughes@kcl.ac.uk

BMJ 2002;324:466–9

Peripheral neuropathy is common, often distressing, and sometimes disabling or even fatal. The population prevalence is about 2400 per 100 000 (2.4%), rising with age to 8000 per 100 000 (8%).[1] In Europe the commonest cause is diabetes mellitus, which can produce painful neuropathy, disabling foot ulcers, and death from autonomic neuropathy. Leprosy is still prevalent in Africa, India, and South East Asia. This review explains how general practitioners can approach the first level of diagnosis and warn patients about what lies ahead after referral to a specialist.

Summary points

- Peripheral neuropathy can be into divided into acute and chronic forms, symmetrical polyneuropathy, and multiple mononeuropathy
- Acute neuropathies are diagnostic emergencies
- Neuropathy due to diabetes mellitus and alcohol misuse can be diagnosed in primary care
- Neurophysiological tests distinguish axonal from demyelinating neuropathies
- Demyelinating neuropathies are commonly inflammatory and treatable
- Axonal neuropathies have multiple causes
- Generic management includes foot care, ankle supports, and treatment of neuropathic pain

Methods

I searched Medline from January 1991 until September 2001 using the terms "peripheral neuropathy" and "guideline." The search yielded 11 references, including useful guidelines for the diagnosis and management of diabetic peripheral neuropathy,[2] but no guidelines on the diagnosis and management of generic peripheral neuropathy. This article offers a personal approach to the management of generalised peripheral neuropathy from the perspective of a neurologist with a special interest in the topic. The recommendations also take account of reviews published by authorities in peripheral neuropathy (see educational resources) and a recent audit of a Dutch departmental guideline that showed the value of investigating common causes before doing electrophysiological tests.[3]

Diagnosis

Patients with peripheral neuropathy may present with altered sensation, pain, weakness, or autonomic symptoms. The clinical features vary widely and may resemble myelopathy, radiculopathy, muscle disease, or even hyperventilation. Identifying a neuropathy in patients with coexistent problems can therefore be difficult. The symptoms usually begin in the toes before the fingers and spread proximally.

The classic picture of advanced polyneuropathy with distal wasting and weakness, absent tendon reflexes, and glove and stocking sensory loss should be easy to recognise. The clinical features allow acute symmetrical peripheral neuropathy, chronic symmetrical peripheral neuropathy, and multiple mononeuropathy to be distinguished, each with a different differential diagnosis.

Acute symmetrical peripheral neuropathy

Acute symmetrical peripheral neuropathy is rare but important because the commonest cause is Guillain-Barré syndrome, which can be fatal. The table gives other causes. Common early symptoms are distal paraesthesiae and proximal or distal weakness occurring one to two weeks after a respiratory or gastrointestinal infection. Traditionally, the reflexes are absent, but their retention during the first hours of the illness has led many patients to be dismissed as "hysterical." Once a patient loses the ability to walk and develops facial and bulbar weakness the diagnosis becomes obvious. The rapid progression of sensory or motor deficit requires emergency investigation. Patients usually have to be admitted to hospital because of the danger of respiratory failure. Early treatment should stop the pathological process before axonal dysfunction becomes irreversible.

Guillain-Barré syndrome is usually due to acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy caused by an autoimmune response directed against the Schwann cells or myelin. Some cases are due to acute axonal neuropathy, in which glycolipid in the axolemma is targeted. In both forms, treatment with intravenous

Hughes R.A. BMJ, 2002; 23;324(7335): 466-9.

Нозологическая форма	Распространённость ($\times 10^{-5}$)	Заболеваемость ($\times 10^{-5}$)
Мононевропатии		
Карпальный туннельный синдром	**~ 5000**	**100-376**
Поражение n. ulnaris	**7-14**	**20**
Поражение n. radialis	нет данных	**2**
Поражение n. peroneus	**19**	**17**
Парестетическая мералгия	**71**	**11-43**
Поражение черепных нервов (ЧН)		
Поражение VII ЧН	**28-143**	**12-40**
Поражение VI ЧН	нет данных	**10**
Поражение IV ЧН	нет данных	**6**
Поражение III ЧН	нет данных	**4**
Мультифокальные невропатии		
Множественная мононевропатия	нет данных	нет данных
Мультифокальная моторная невропатия	**1**	нет данных
Острая полиневропатия (ПНП)		
Синдром Guillain–Barre	нет данных	**1-2**
Хроническая полиневропатия (ПНП)	**1000**	**77**
Диабетическая ПНП	**~ 200-600**	**23-54**
Идиопатическая ПНП	**~ 200**	**32**
Наследственная ПНП	**40**	нет данных
ХВДП	**1-8**	**0,2-0,5**
Токсическая ПНП	**~ 100**	нет данных

R. Hanewinckel et al., Handbook of Clinical Neurology, Vol. 138 (3rd series), 2016: 263-282.

Нозологическая форма	М/Ж	Возраст
Мононевропатии		
Карпальный туннельный синдром	Ж>М	пик – 50-60 лет
Поражение n. ulnaris	М>Ж	пик – 50-70 лет
Поражение n. radialis	М>Ж	нет данных
Поражение n. peroneus	М>Ж	нет данных
Парестетическая мералгия	Ж=М	пик – 50-60 лет
Поражение черепных нервов (ЧН)		
Поражение VII ЧН	Ж=М	пик – 15-45 лет
Поражение VI ЧН	М>Ж	чаще в пожилом
Поражение IV ЧН	М>Ж	чаще в пожилом
Поражение III ЧН	М>Ж	чаще в пожилом
Мультифокальные невропатии		
Множественная мононевропатия	нет данных	нет данных
Мультифокальная моторная невропатия	М>Ж	пик – 20-50 лет
Острая полиневропатия (ПНП)		
Синдром Guillain–Barre	М>Ж	чаще в пожилом
Хроническая полиневропатия (ПНП)	М>Ж	чаще в пожилом
Диабетическая ПНП	противоречивые	чаще в пожилом
Идиопатическая ПНП	М>Ж	чаще в пожилом
Наследственная ПНП	нет данных	
ХВДП	М>Ж	чаще в пожилом
Токсическая ПНП	М>Ж	чаще в пожилом

R. Hanewinckel et al., Handbook of Clinical Neurology, Vol. 138 (3rd series), 2016: 263-282.

Этиология невропатий с учетом клинических проявлений.

;

ионно-ишемические.

атии:

торные нейропатии,

Peripheral Neuropathy: Differential Diagnosis and Management

HEND AZHARY, MD; MUHAMMAD U. FAROOQ, MD; MINAL BHANUSHALI, MD; ARSHAD MAJID, MD; and MOUNZER Y. KASSAB, MD, *Michigan State University College of Human Medicine, East Lansing, Michigan*

Peripheral neuropathy has a variety of systemic, metabolic, and toxic causes. The most common treatable causes include diabetes mellitus, hypothyroidism, and nutritional deficiencies. The diagnosis requires careful clinical assessment, judicious laboratory testing, and electrodiagnostic studies or nerve biopsy if the diagnosis remains unclear. A systematic approach begins with localization of the lesion to the peripheral nerves, identification of the underlying etiology, and exclusion of potentially treatable causes. Initial blood tests should include a complete blood count, comprehensive metabolic profile, and measurement of erythrocyte sedimentation rate and fasting blood glucose, vitamin B_{12}, and thyroid-stimulating hormone levels; specialized tests should be ordered if clinically indicated. Lumbar puncture and cerebrospinal fluid analysis may be helpful in the diagnosis of Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating neuropathy. Electrodiagnostic studies, including nerve conduction studies and electromyography, can help in the differentiation of axonal versus demyelinating or mixed neuropathy. Treatment should address the underlying disease process, correct any nutritional deficiencies, and provide symptomatic treatment.
(*Am Fam Physician*. 2010;81(7):887-892. Copyright © 2010 American Academy of Family Physicians.)

The peripheral nerves consist of bundles of long neuronal axons as they exit the central nervous system (CNS). Some peripheral nerves are wrapped in a myelin sheath generated by Schwann cells, whereas others are unmyelinated. Peripheral nerves serve different motor, sensory, and autonomic functions. The term peripheral neuropathy is usually used to describe symmetric and universal damage to adjacent nerves. The damage and clinical manifestations are usually located distally with a proximal progression. Several disorders can damage peripheral nerves and cause peripheral neuropathy; it is important to differentiate actual neuropathy from other disorders that can have a similar clinical presentation.

Epidemiology

One study estimated that the prevalence of peripheral neuropathy in the family medicine setting is 8 percent in persons 55 years and older.[1] The prevalence in the general population may be as high as 2.4 percent.[2] A community-based study estimated the prevalence of peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus to be 26.4 percent.[3]

Diagnosis

Peripheral neuropathy can be caused by a variety of systemic diseases, toxic exposures, medications, infections, and hereditary disorders (*Table 1*). The most common treatable causes are diabetes, hypothyroidism, and nutritional deficiencies.

HISTORY AND PHYSICAL EXAMINATION

When a patient presents with symptoms of distal numbness, tingling and pain, or weakness, the first step is to determine whether the symptoms are the result of peripheral neuropathy or of a lesion in the CNS, and whether a single nerve root, multiple nerve roots, or a peripheral nerve plexus is involved. CNS lesions may be associated with other features, such as speech difficulty, double vision, ataxia, cranial nerve involvement, or, in cases of myelopathy, impairment of bowel and bladder functions. Deep tendon reflexes are usually brisk, and muscle tone is spastic. Lesions of the peripheral nerve roots are typically asymmetric, follow a dermatomal pattern of sensory symptoms, and may have associated neck and low back pain. Lesions of the plexus are asymmetric with sensorimotor involvement of multiple nerves in one extremity.

Azhary H. et al. Am Fam Physician, 2010; 1;81(7): 887-92.

3. **Невропатии (полиневропатии) с вегетативными проявлениями:**
   - алкоголизм,
   - амилоидоз,
   - химиотерапия,
   - сахарный диабет,
   - интоксикация солями тяжелых металлов,
   - паранеопластический синдром,
   - порфирия,
   - первичные анемии,
   - дефицит витамина B_{12}

4. **Невропатии (полиневропатии) с выраженным болевым синдромом:**
   - алкоголизм,
   - амилоидоз,
   - химиотерапия,
   - интоксикация солями тяжелых металлов,
   - сахарный диабет,
   - идиопатическая полиневропатия,
   - порфирия.

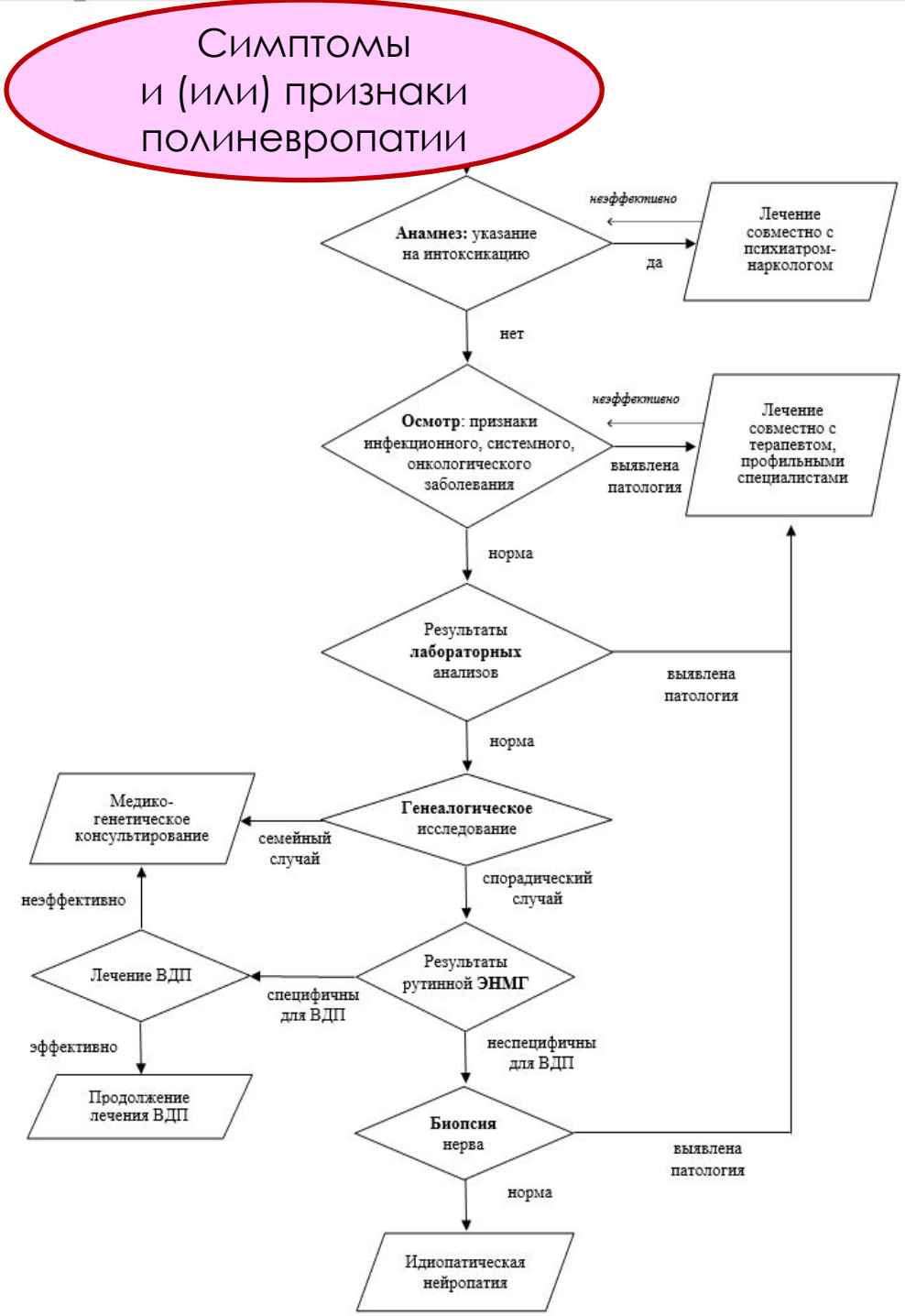
Azhary H. et al. Am Fam Physician, 2010; 1;81(7): 887-92.

Структура хронических полиневропатий (%)

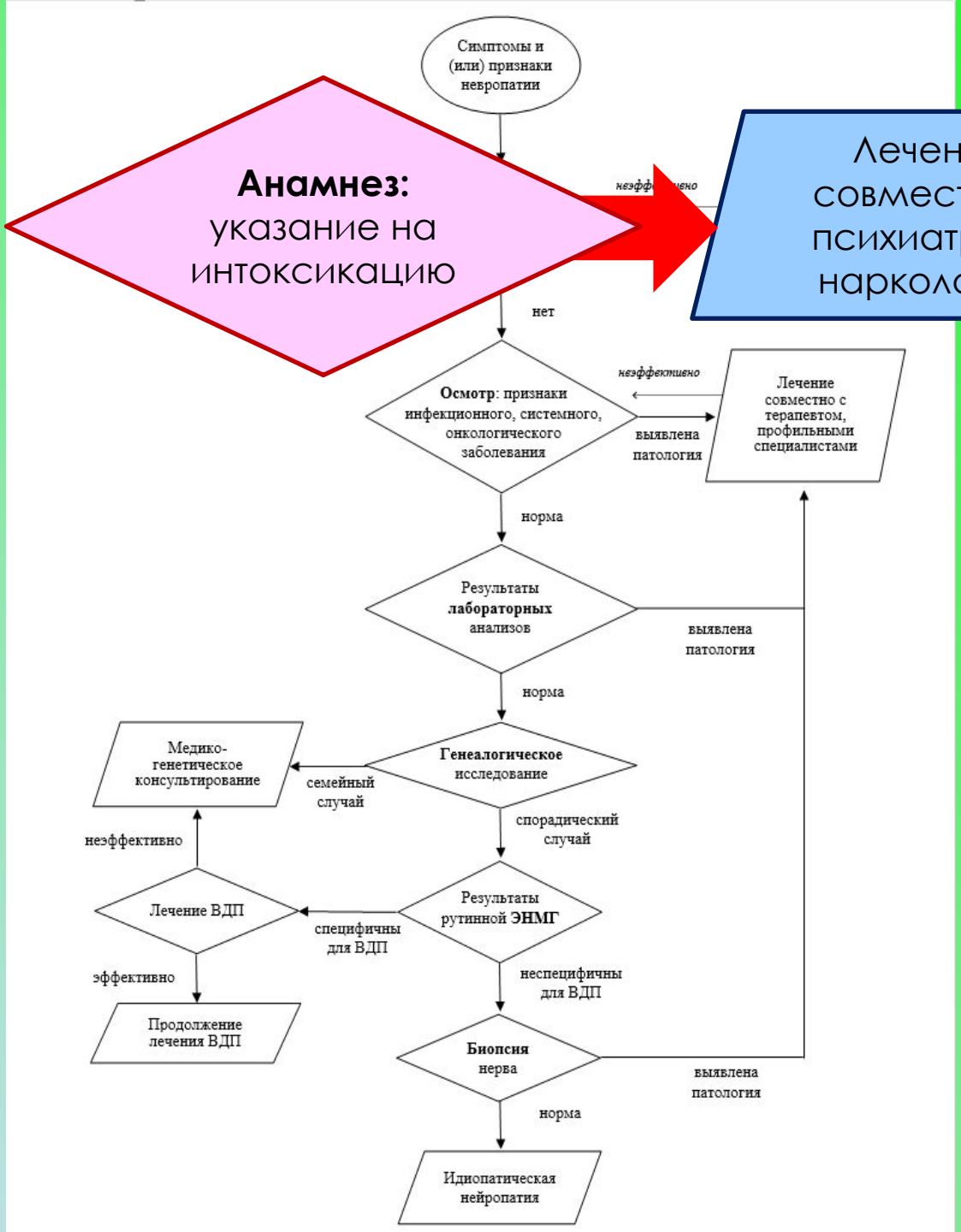
R. Hanewinckel et al., Handbook of Clinical Neurology, Vol. 138 (3rd series), 2016: 263-282.

АЛГОРИТМ

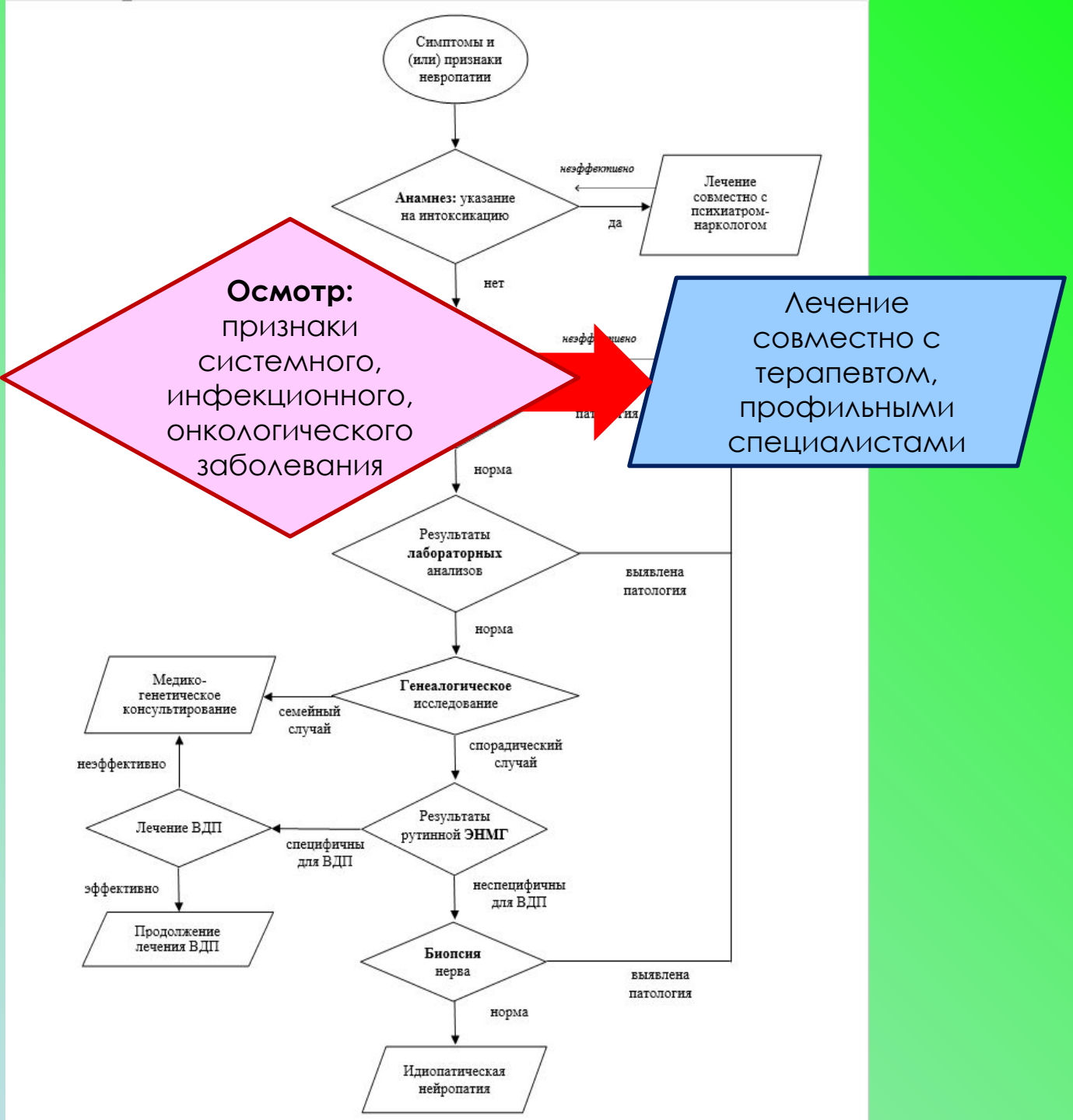
диагностики и лечения невропатий



ШАГ 1


Симптомы и (или) признаки невропатии
Анамнез: указание на интоксикацию
Лечение совместно с психиатром-наркологом
нет
Осмотр: признаки инфекционного, системного, онкологического заболевания
неэффективно
Лечение совместно с терапевтом, профильными специалистами
выявлена патология
норма
Результаты лабораторных анализов
выявлена патология
норма
Генеалогическое исследование
Медико-генетическое консультирование
семейный случай
спорадический случай
неэффективно
Лечение ВДП
специфичны для ВДП
Результаты рутинной ЭНМГ
эффективно
неспецифичны для ВДП
Продолжение лечения ВДП
Биопсия нерва
выявлена патология
норма
Идиопатическая нейропатия

ШАГ 2


Симптомы и (или) признаки невропатии
Анамнез: указание на интоксикацию
неэффективно
Лечение совместно с психиатром-наркологом
да
нет
Осмотр: признаки системного, инфекционного, онкологического заболевания
Лечение совместно с терапевтом, профильными специалистами
норма
Результаты лабораторных анализов
выявлена патология
норма
Генеалогическое исследование
Медико-генетическое консультирование
семейный случай
спорадический случай
неэффективно
Лечение ВДП
специфичны для ВДП
Результаты рутинной ЭНМГ
эффективно
неспецифичны для ВДП
Продолжение лечения ВДП
Биопсия нерва
выявлена патология
норма
Идиопатическая нейропатия

ШАГ 3

Симптомы и (или) признаки невропатии
Анамнез: указание на интоксикацию
неэффективно
Лечение совместно с психиатром-наркологом
да
нет
Осмотр: признаки инфекционного, системного, онкологического заболевания
неэффективно
выявлена патология
норма
Лечение совместно с терапевтом, профильными специалистами
Лабораторные анализы: выявлена патология
патология
норма
Генеалогическое исследование
Медико-генетическое консультирование
семейный случай
спорадический случай
неэффективно
Лечение ВДП
Результаты рутинной ЭНМГ
специфичны для ВДП
эффективно
неспецифичны для ВДП
Продолжение лечения ВДП
Биопсия нерва
выявлена патология
норма
Идиопатическая нейропатия

План обследования при невропатии.

Рутинные (обязательные):

- клинический анализ крови,
- комплексное биохимическое исследование,
- гликемия,
- ТТГ,
- витамин B_{12}.

Azhary H. et al. Am Fam Physician, 2010; 1;81(7): 887-92.

Если имеются клинически проявления,

типичные для определенного заболевания:

- HbA1C, тест на толерантность к глюкозе,
- АТ к ВИЧ,
- исследование функции печени,
- АТ к бореллиям,
- RPR и VDRL,
- общий анализ мочи,
- суточная экскреция тяжелых металлов с мочой,
- электрофорез белков сыворотки крови и мочи с иммунофиксацией (моноклональные гаммапатии),
- АПФ (саркоидоз),
- антинуклеарные АТ, P-ANCA, C-ANCA (васкулиты).

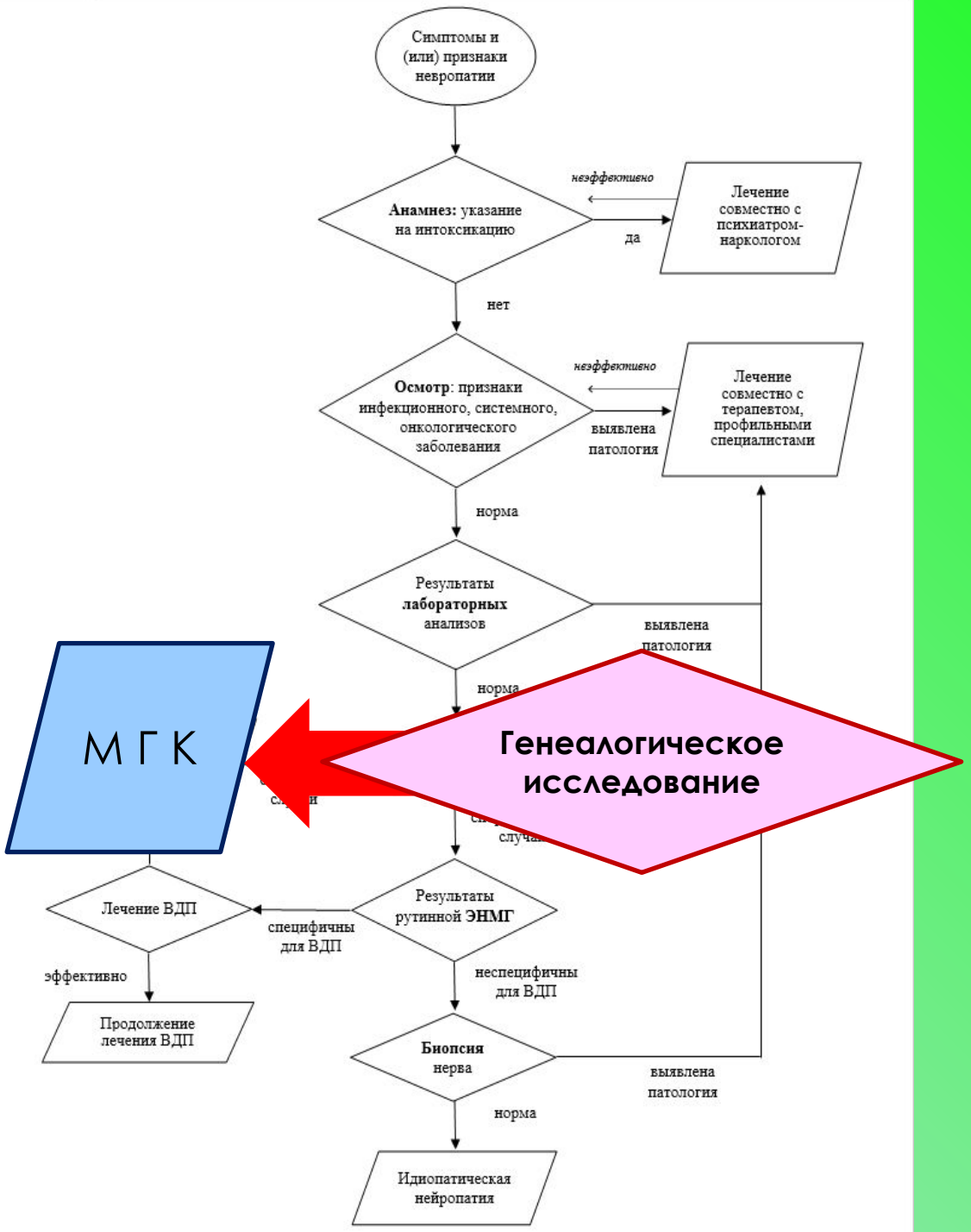
Azhary H. et al. Am Fam Physician, 2010; 1;81(7): 887-92.

Если имеются нетипичные проявления:

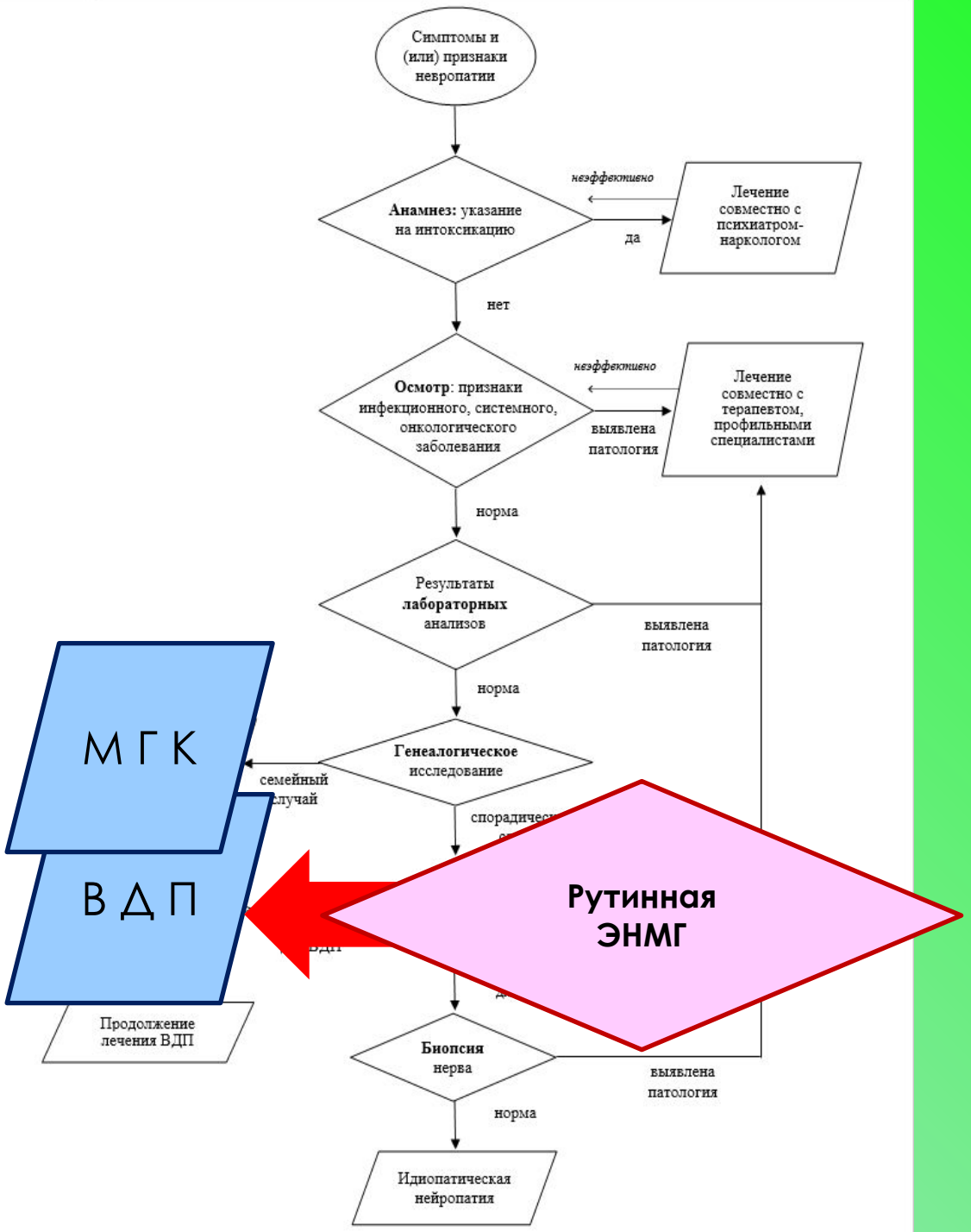
- АТ – anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-Tr, anti-Ma, anti-CV2 (паранеопластические),
- anti-MAG IgM (антимиелин-ассоциированный гликопротеин), АТ к ганглиозидам (ХВДП и др.),
- антисульфатидные АТ (аутоиммунные),
- криоглобулины,
- сиалография, тест Ширмера, окраска роговицы бенгальским розовым, биопсия малых слюнных желез (синдром Шегрена),
- исследование ЦСЖ (ОВДП, ХВДП и др.),
- молекулярно-генетические исследования.

Azhary H. et al. Am Fam Physician, 2010; 1;81(7): 887-92.

ШАГ 4


Симптомы и (или) признаки невропатии
Анамнез: указание на интоксикацию
неэффективно
Лечение совместно с психиатром-наркологом
да
нет
Осмотр: признаки инфекционного, системного, онкологического заболевания
неэффективно
Лечение совместно с терапевтом, профильными специалистами
выявлена патология
норма
Результаты лабораторных анализов
выявлена патология
норма
МГК
Генеалогическое исследование
Результаты рутинной ЭНМГ
специфичны для ВДП
Лечение ВДП
эффективно
Продолжение лечения ВДП
неспецифичны для ВДП
Биопсия нерва
выявлена патология
норма
Идиопатическая нейропатия

ШАГ 5


Симптомы и (или) признаки невропатии
Анамнез: указание на интоксикацию
неэффективно
Лечение совместно с психиатром-наркологом
да
нет
Осмотр: признаки инфекционного, системного, онкологического заболевания
неэффективно
Лечение совместно с терапевтом, профильными специалистами
выявлена патология
норма
Результаты лабораторных анализов
выявлена патология
норма
Генеалогическое исследование
семейный случай
МГК
ВДП
Рутинная ЭНМГ
Продолжение лечения ВДП
Биопсия нерва
выявлена патология
норма
Идиопатическая нейропатия

подозрение на невропатию
(клинические симптомы и признаки)

рутинные анализы позволяют диагностировать причину невропатии

да

лечение основного заболевания

нет

ЭНМГ

ЭНМГ

А

Д

норма

шаг 1

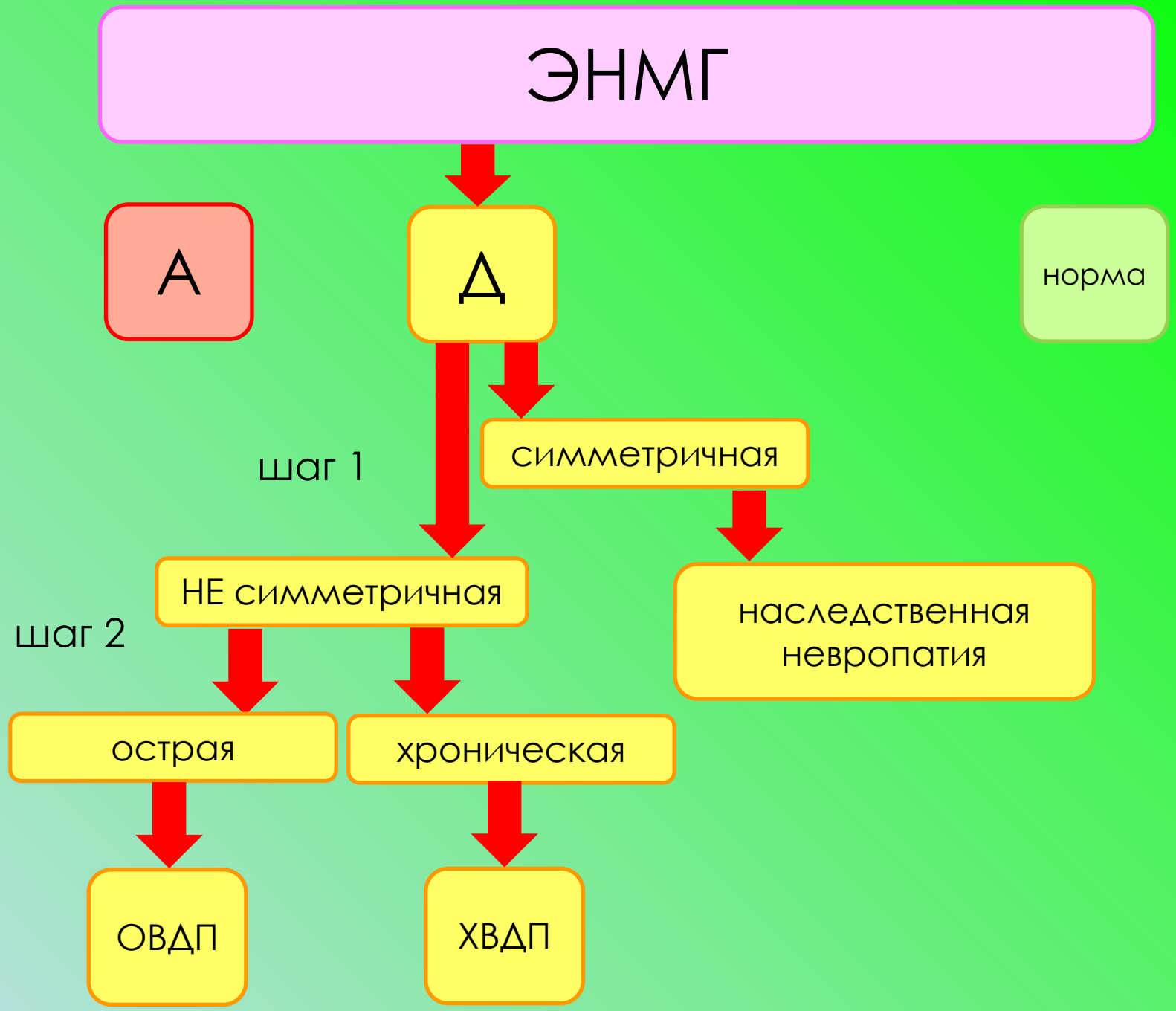
сахарный диабет,
интоксикация,
заболевания
щитовидной железы,
дефицит витаминов,
наследственные
заболевания,
васкулиты,
сифилис,
СПИД,
бореллиоз,
прием лекарств

шаг 2

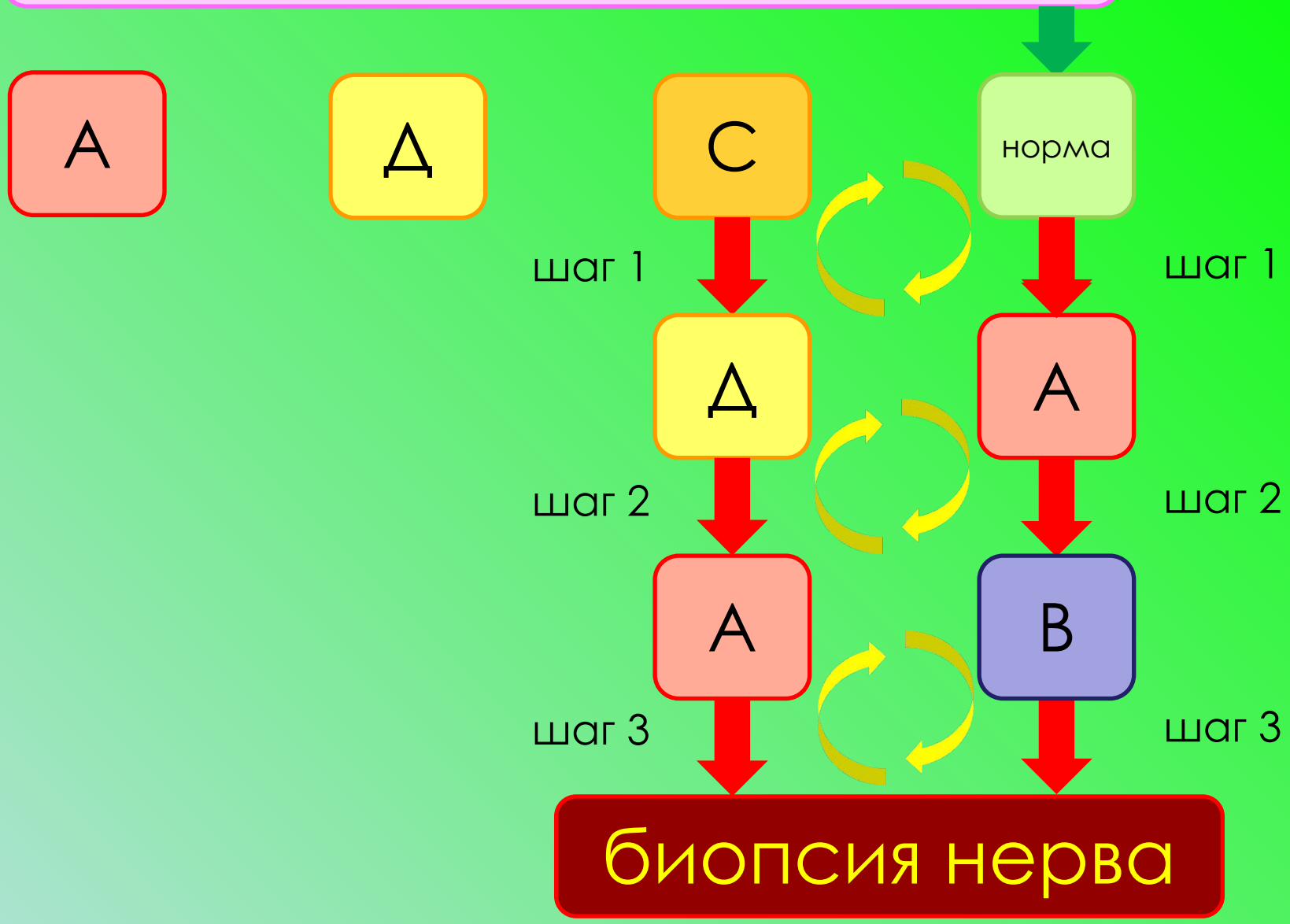
интоксикация солями
тяжелых металлов,
порфирия,
моноклональная
гаммапатия,
паранеопластический
синдром,

шаг 3

наследственная
невропатия


ЭНМГ
А
Д
норма
шаг 1
симметричная
НЕ симметричная
наследственная невропатия
шаг 2
острая
хроническая
ОВДП
ХВДП

ЭНМГ



Наследственные и идиопатические невропа

Этиология	Тип	Комментарии
Болезнь Шарко-Мари-Тута *тип1* *тип2*	Д А	HMSN-I HMSN-II
Метахроматическая лейкодистрофия	Д	
Нейропатия со склонностью к параличам от сдавления	Д	
Болезнь Рефсума	Д	HMSN-IV
Идиопатическая полиневропатия	А	диагноз исключения, течение обычно хроническое

Форма заболевания	Тип наследования	Локус	Ген
НМСН типа 1 (миелинопатии)			
HMCH1A	АД	17p11.2	*PMP22*
HMCH1B	АД	1q22–q23	*MPZ* (P_0)
HMCH1C	АД	16p13.1–p12.3	*LITAF* (*SIMPLE*)
HMCH1D	АД	10q21.1–q22.1	*EGR2*
HMCH1E	АД	8p21	*NEFL*
НМСН типа 2 (аксонопатии)			
HMCH2A	АД	1p35–p36	*MFN2*
HMCH2A	АД	1p35–p36	*KIF1B*
HMCH2B	АД	3q13–q22	*RAB7*
HMCH2C	АД	12q23–q24	Неизвестен
HMCH2D	АД	7p14	*GAPS*
HMCH2E	АД	8p21	*NEFL*
HMCH2F	АД	7q11–21	*HSPB1* (*HSP27*)
HMCH2G	АД	12q12–q13.3	Неизвестен
HMCH2I	АД	1q22–q23	*MPZ* (P_0)
HMCH2L	АД	12q24	*HSPB8*
Аутосомно-доминантные НМСН "промежуточного" типа			
DI-HMCHA	АД	10q24.1–q25.1	Неизвестен
DI-HMCHB	АД	19p12–p13.2	*DNM2*
DI-HMCHC	АД	1p34–p35	*YAPS*
DI-HMCH	АД	1q22–q23	*MPZ*
HMCH-P	АД	3q13.1	Неизвестен
HMCH с низкими СПИ	АД	8p23	*APHGEF10*
НМСН типа 4 (аутосомно-рецессивные миелинопатии)			
HMCH4A	АР	8q13–q21	*GDAP1*
HMCH4B2	АР	11p15	*SBF2* (*MTMR13*)
HMCH4B1	АР	11q23	*MTMR2*
HMCH4C	АР	5q23–q33	*SH3TC2* (*KIAA1985*)
HMCH4D	АР	8q24	*NDRG1*
HMCH4E	АР	10q21.1–q22.1	*EGR2*
HMCH4F	АР	19q13.1–q13.3	*PRX*
CCFDN	АР	18q23-qter	*CTDP1*
HMCH4G	АР	10q23	Неизвестен
HMCH4H	АР	12p11.1–q13.11	*FGD4*
HMCH4J	АР	6q21	*FIG4*
НМСН типа 4С (аутосомно-рецессивные аксонопатии)			
AP-HMCH2A (HMCH4C1)	АР	1q21.2–q21.3	*LMNA*
AP-HMCH2 (HMCH4C2)	АР	8q21.3	Неизвестен
AP-HMCH2B (HMCH4C3)	АР	19q13.3	Неизвестен
AP-HMCH2 (HMCH4C4)	АР	8q21	*GDAP1*
Х-сцепленные НМСН			
HMCH1X	XR/XD	Xq13.1	*GJB1* (*Cx32*)
HMCH2X	XR	Xq24–q26	Неизвестен
HMCH3X	XR	Xp22.2	Неизвестен
HMCH4X	XR	Xq26–q28	Неизвестен
HMCH5	XR	Xq21.32–q24	*PRPS1*

Azhary H. et al. Am Fam Physician, 2010; 1;81(7): 887-92.

Невропатии, связанные с приёмом лекарственных препаратов

Этиология	Тип	Комментарии	Лабораторные тесты
Амиодарон	С	в основном А с сенсомоторной	нет
Хлорохин	Д	м.б. А	нет
Дигоксин	А	в основном сенсорная	нет
Героин	А	сенсомоторная	нет
Гидралазин	А	в основном сенсорная	нет
Изониазид	А	в основном сенсорная	нет
Литий	А	сенсомоторная	нет
Метронидазол	А	в основном сенсорная	нет
Мизопростол	А	моторная	нет
Нитрофурантаин	А	сенсомоторная	нет
Фенитоин	А	в основном сенсорная	нет
Прокаинамид	Д	м.б. А	нет
Статины	А	в основном сенсорная	нет
Винкристин	А	сенсомоторная	нет
Витамин В6 (передозировка)	А	в основном сенсорная	нет

Невропатии, связанные с интоксикацией

Этиология	Тип	Комментарии	Лабораторные тесты
Дифтерийный токсин	Д	острая	гистологическое исследование
Этанол	А	сенсомоторная	нет
Тяжелые металлы: мышьяк (As), свинец (Pb), ртуть (Hg), золото (Au)	 А А А Д	моторная (Pb и Hg), сенсомоторная (As)	суточная экскреция тяжелых металлов с мочой
Фосфорорганические соединения	А	сенсомоторная	нет
Столбнячный токсин	А	моторная, острая	нет

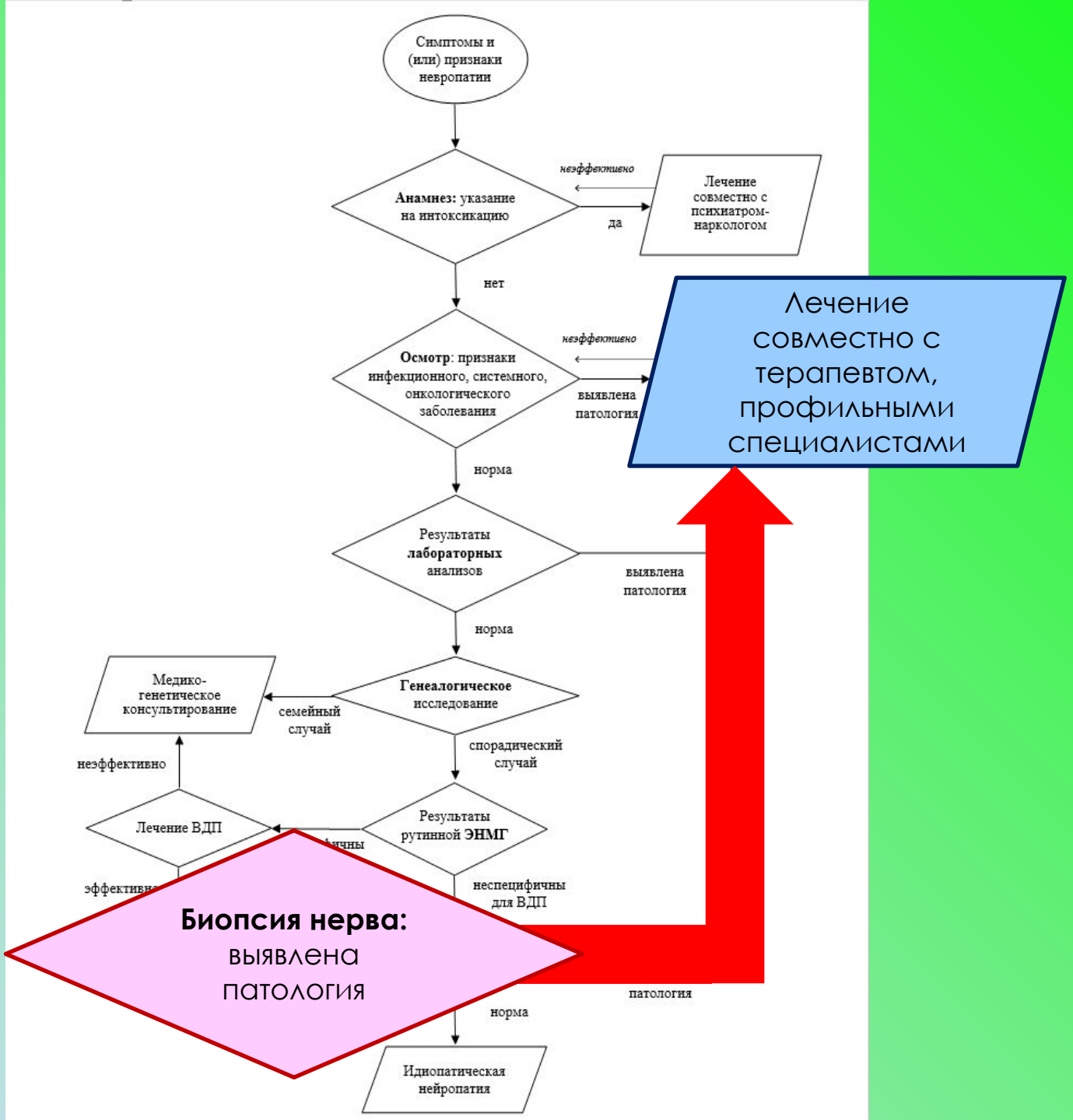
Azhary H. et al. Am Fam Physician, 2010; 1;81(7): 887-92.

Невропатии вторичные (при заболеваниях)

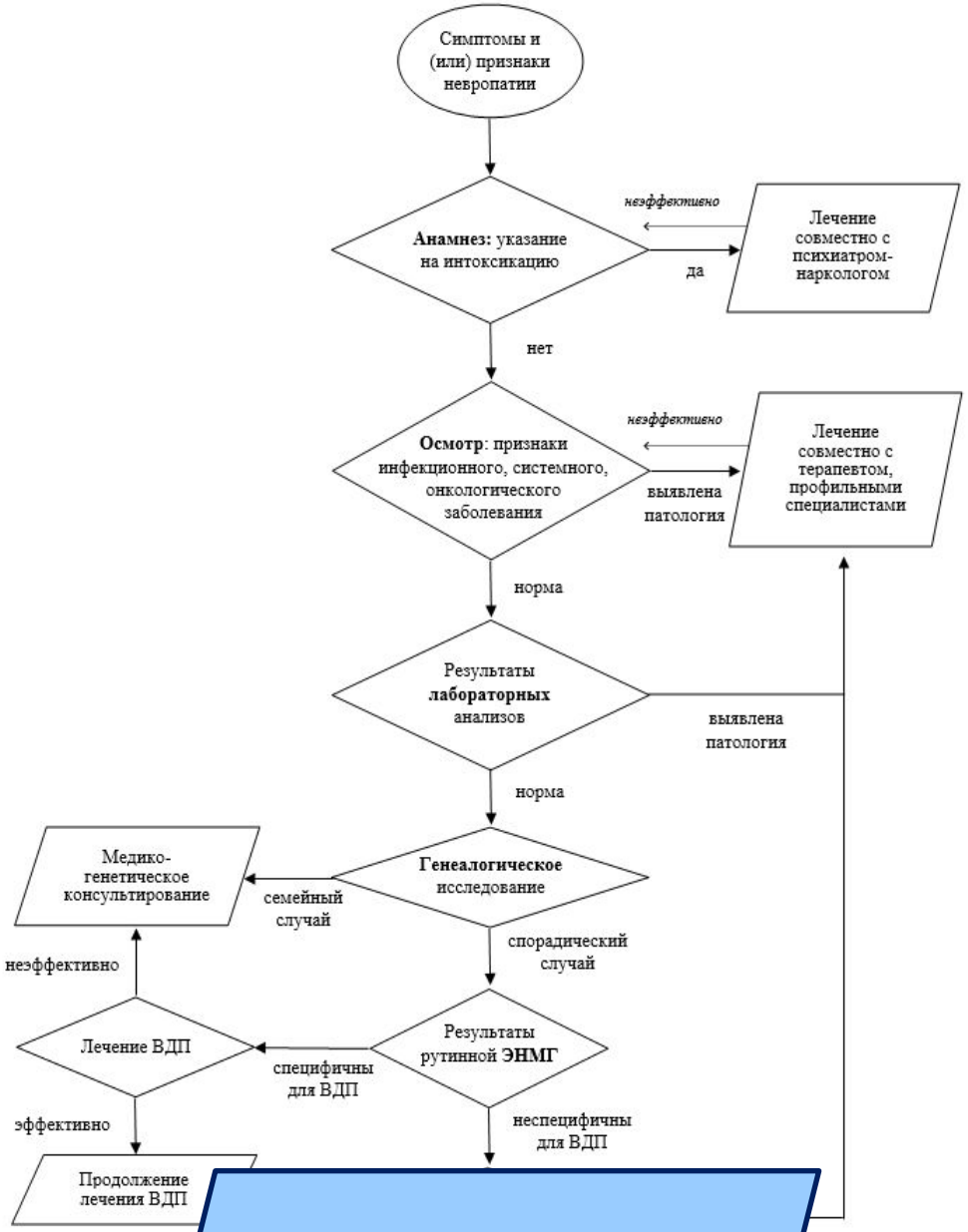
Этиология	Тип	Комментарии	Лабораторные тесты
Синдром приобретенного иммунодефицита	A	в основном сенсорная	тест на ВИЧ
Паранеопластический синдром	A	обычно сенсорная	антитела: anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-Tr, anti-Ma, anti-CV2
Хронические заболевания печени	C	в основном Д	трансаминазы, билирубин, альбумин, щелочная фосфатаза
Критические состояния	A	обычно острая или подострая	нет
Сахарный диабет	C	хроническая, может преобладать А	глюкемия, HbA1C, тест на толерантность к глюкозе
Почечная недостаточность	A		креатинин сыворотки, мочевина крови
Гипотиреоз	A	обычно острая или подострая, м.б. хроническая	тиреотропный гормон
Лепра	A	обычно сенсорная	антитела к фенольному гликолипиду-1, биопсия кожи
Болезнь Лайма	A		антитела к боррелиям
Лимфома	C	в основном А	клинический анализ крови, визуализация

Этиология	Тип	Комментарии	Лабораторные тесты
Моноклональная гаммапатия		обычно хроническая	электрофорез белков сыворотки крови и мочи с иммунофиксацией
Амилоидоз	А	обычно сенсорная	
Множественная миелома	С	после лечения преобладает А	
Плазмоцитома	Д	м.б. негрубые А изменения	
Моноклональная гаммопатия неуточненного генеза *IgM* *IgG или IgA*	Д Д	может преобладать А	
Порфирия	А	острая	титр порфирина
Сифилис	А		RPR и VDRL с ЦСЖ
Дефицит витамина B_6	А	сенсорная > моторная	витамин B_6
Дефицит витамина B_{12}	А	+ признаки поражения верхнего мотонейрона	клинический анализ крови, гомоцистеин, витамин B_{12}, метилмалоновая кислота

ШАГ 6


Симптомы и (или) признаки невропатии
Анамнез: указание на интоксикацию
неэффективно
Лечение совместно с психиатром-наркологом
да
нет
Осмотр: признаки инфекционного, системного, онкологического заболевания
неэффективно
выявлена патология
норма
Результаты лабораторных анализов
выявлена патология
норма
Генеалогическое исследование
семейный случай
Медико-генетическое консультирование
спорадический случай
неэффективно
Лечение ВДП
Результаты рутинной ЭНМГ
неспецифичны для ВДП
патология
норма
Идиопатическая нейропатия
Лечение совместно с терапевтом, профильными специалистами
Биопсия нерва: выявлена патология

ШАГ 7



Идиопатическая невропатия

ПНП, наиболее часто встречающиеся в пожилом возрасте:

- дисметаболические (диабетическая, при дефиците витамина В12, заболеваниях щитовидной железы, печени, почек);
- токсическая (алкогольная);
- аутоимунные (хроническая воспалительная демиелинизрующая, на фоне моноклональной гаммапатии);
- паранеопластические;
- амилоидные;
- идиопатические с поражением тонких волокон.

Мозолевский Ю.В. Возрастные особенности невропатий. 1995; 253-266.
Л.Т. Ахмеджанова, А.Н. Баринов Полинейропатии в пожилом возрасте doi: 10.17116/jnevro201511531101-105

Основные направления лечения:

- устранить причину (интоксикация, прием лекарственных препаратов) и (или) лечение основного заболевания, которое привело к развитию вторичной невропатии,
- патогенетическое,
- восстановление нарушенных функций (медикаментозная и немедикаментозная реабилитация),
- симптоматическое (купирование боли, лечение трофических нарушений и др.).

Важно учитывать:

- коморбидность,
- полипрагмазию,
- синдром падений.

Принципы выбора препарата

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

КОМОРБИДНОСТЬ

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ БАЗЫ

БИОДОСТУПНОСТЬ

ПОЛИПРАГМАЗИЯ

ВКЛЮЧЕНИЕ В СПИСОК ЖН и ВЛС

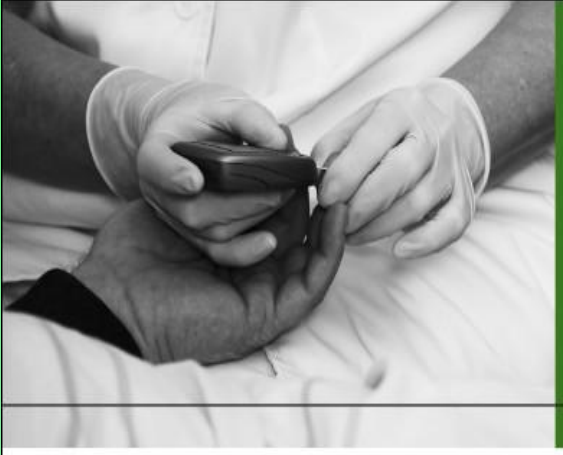
ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЛЬЗОВАНИЯ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

ВКЛЮЧЕНИЕ В СТАНДАРТЫ

КОМПЛАЕНТНОСТЬ

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ



AAN Summary of Evidence-based Guideline for CLINICIANS

TREATMENT OF PAINFUL DIABETIC NEUROPATHY

This is a summary of the American Academy of Neurology (AAN) guideline update regarding pharmacologic and nonpharmacologic treatment of painful diabetic neuropathy (PDN).

Please refer to the full guideline at www.aan.com for more information, including definitions of the classifications of evidence and recommendations.

Pharmacologic Treatments

In patients with PDN, what is the efficacy of pharmacologic agents to reduce pain and improve physical function and quality of life (QOL)?

Anticonvulsants	
Strong evidence	If clinically appropriate, pregabalin should be offered for the treatment of PDN (**Level A**[†]).
Moderate evidence	Gabapentin and sodium valproate should be considered for the treatment of PDN (**Level B**).
	Oxcarbazepine, lamotrigine, and lacosamide should probably not be considered for the treatment of PDN (**Level B**).
Insufficient evidence	There is insufficient evidence to support or refute the use of topiramate for the treatment of PDN (**Level U**).
Clinical context	Although sodium valproate may be effective in treating PDN, it is potentially teratogenic and should be avoided in diabetic women of childbearing age. Due to potential adverse effects such as weight gain and potential worsening of glycemic control, this drug is unlikely to be the first treatment choice for PDN.

Antidepressants	
Moderate evidence	Amitriptyline, venlafaxine, and duloxetine should be considered for the treatment of PDN (**Level B**). Data are insufficient to recommend one of these agents over the others.
Weak evidence	Venlafaxine may be added to gabapentin for a better response (**Level C**).
Insufficient evidence	There is insufficient evidence to support or refute the use of desipramine, imipramine, fluoxetine, or the combination of nortriptyline and fluphenazine in the treatment of PDN (**Level U**).
Opioids	
Moderate evidence	Dextromethorphan, morphine sulphate, tramadol, and oxycodone should be considered for the treatment of PDN (**Level B**). Data are insufficient to recommend one agent over the other.
Clinical context	The use of opioids for chronic nonmalignant pain has gained credence over the last decade due to the studies reviewed in this article. Both tramadol and dextromethorphan were associated with substantial adverse events (e.g., sedation in 18% on tramadol and 58% on dextromethorphan, nausea in 23% on tramadol, and constipation in 21% on tramadol). The use of opioids can be associated with the development of novel pain syndromes such as rebound headache. Chronic use of opioids leads to tolerance and frequent escalation of dose.
Other Pharmacologic Agents	
Moderate evidence	Capsaicin and isosorbide dinitrate spray should be considered for the treatment of PDN (**Level B**).
	Clonidine, pentoxifylline, and mexiletine should probably not be considered for the treatment of PDN (**Level B**).
Weak evidence	The Lidoderm patch may be considered for the treatment of PDN (**Level C**).
Insufficient evidence	There is insufficient evidence to support or refute the usefulness of vitamins and α-lipoic acid in the treatment of PDN (**Level U**).
Clinical context	Although capsaicin has been effective in reducing pain in PDN clinical trials, many patients are intolerant of the side effects, mainly burning pain on contact with warm/hot water or in hot weather.

Nonpharmacologic Treatments

In patients with PDN, what is the efficacy of nonpharmacologic modalities to reduce pain and improve physical function and QOL?

Electrical Stimulation, Magnetic Field Treatment, and Other Interventions	
Moderate evidence	Percutaneous electrical nerve stimulation should be considered for the treatment of PDN (**Level B**).
	Electromagnetic field treatment, low-intensity laser treatment, and Reiki therapy should probably not be considered for the treatment of PDN (**Level B**).
Insufficient evidence	Evidence is insufficient to support or refute the use of amitriptyline plus electrotherapy for treatment of PDN (**Level U**).

Clinical Context Summary For All Evidence

It is notable that the placebo effect varied from 0% to 50% pain reduction in these studies.

Adjuvant analgesic agents are drugs primarily developed for an indication other than treatment of PDN (e.g., anticonvulsants and antidepressants) that have been found to lessen pain when given to patients with PDN. Their use in the treatment of PDN is common. The panel recognizes that PDN is a chronic disease and that there are no data on the efficacy of the chronic use of any treatment, as most trials have durations of 2 to 20 weeks. It is important to note that the evidence is limited, the degree of effectiveness can be minor, the side effects can be intolerable, the impact on improving physical function is limited, and the cost is high, particularly for novel agents.

A summary of Level A and B recommendations for the treatment of PDN is provided in the table.

AAN Summary of Evidence-based Guideline for CLINICIANS

TREATMENT OF PAINFUL DIABETIC NEUROPATHY

Table: Summary of Recommendations

	Recommended Drug and Dose	Not Recommended
Level A	Pregabalin, 300–600 mg/day	
Level B	Gabapentin, 900–3600 mg/day Sodium valproate, 500–1200 mg/day Venlafaxine, 75–225 mg/day Duloxetine, 60–120 mg/day Amitriptyline, 25–100 mg/day Dextromethorphan, 400 mg/day Morphine sulphate, titrated to 120 mg/day Tramadol, 210 mg/day Oxycodone, mean 37 mg/day, max 120 mg/day Capsaicin, 0.075% qid Isosorbide dinitrate spray Electrical stimulation, percutaneous nerve stimulation x 3–4 weeks	Oxcarbazepine Lamotrigine Lacosamide Clonidine Pentoxifylline Mexiletine Magnetic field treatment Low-intensity laser therapy Reiki therapy

24 декабря

Об утверждени
хронической

В соответст
№ 323-ФЗ «Об о
(Собрание законо
№ 26, ст. 3442, 34
Утвердить
хронической вос
приложению.

Министр

24 декабря

Об утверждении
полиневропа

В соответст
№ 323-ФЗ «Об о
(Собрание законод
№ 26, ст. 3442, 344
Утвердить
полиневропатии с
приложению.

Министр

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздрав России)

ЗАРЕГИСТРИРОВАНО
Регистрационный № 27459
от "05" марта 2013

ПРИКАЗ

24 декабря 2012 г. № 1544 н

Москва

Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при диабетической полиневропатии

В соответствии со статьей 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 48, ст. 6724; 2012, № 26, ст. 3442, 3446) п р и к а з ы в а ю:

Утвердить стандарт специализированной медицинской помощи при диабетической полиневропатии согласно приложению.

Министр В.И. Скворцова

Зарегистрировано в Минюсте России 5 марта 2013 г. N 27459

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПРИКАЗ
от 24 декабря 2012 г. N 1544н

ОБ УТВЕРЖДЕНИИ СТАНДАРТА СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

В соответствии со статьей 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, N 48, ст. 6724; 2012, N 26, ст. 3442, 3446) приказываю:

Утвердить стандарт специализированной медицинской помощи при диабетической полиневропатии согласно приложению.

Министр
В.И.СКВОРЦОВА

Производные бензодиазепина	0,1	Клоназепам	1,5 мг	15 мг
Производные карбоксамида	0,1	Карбамазепин	600 мг	12000 мг
Другие противоэпилептические препараты	0,5	Габапентин	900 мг	18000 мг
		Прегабалин	300 мг	6000 мг
		Топирамат	100 мг	2000 мг
Производные бензодиазепина	0,05	Диазепам	5 мг	25 мг
Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов	0,3	Амитриптилин	150 мг	3000 мг
		Имипрамин	150 мг	3000 мг
		Кломипрамин	150 мг	3000 мг
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	0,15	Пароксетин	20 мг	400 мг
		Циталопрам	40 мг	800 мг
Другие антидепрессанты	0,2	Дулоксетин	60 мг	1200 мг
		Тразодон	100 мг	2100 мг
		Венлафаксин	75 мг	1575 мг
		Агомелатин	25 мг	525 мг

Производные уксусной кислоты и родственные соединения	0,3	Кеторолак	60 мг	300 мг
		Диклофенак	150 мг	1500 мг
		Индометацин	75 мг	750 мг
Оксикамы	0,4	Мелоксикам	10 мг	100 мг
		Пироксикам	20 мг	200 мг
		Лорноксикам	8 мг	80 мг
Производные пропионовой кислоты	0,3	Напроксен	250 мг	2500 мг
		Кетопрофен	200 мг	2000 мг
		Ибупрофен	600 мг	6000 мг
Коксибы	0,05	Целекоксиб	200 мг	2000 мг
Другие нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты	0,1	Нимесулид	100 мг	1000 мг
Анальгетики со смешанным механизмом действия	0,1	Трамадол	100 мг	1000 мг

Витамин В1	0,4	Тиамин	50 мг	500 мг
		Бенфотиамин	150 мг	3000 мг
Витамин В1 в комбинации с витаминами В6 и/или В12	0,1	Бенфотиамин + Пиридоксин	300 мг + 300 мг	6000 мг + 6000 мг
Другие витаминные препараты	0,1	Пиридоксин	50 мг	500 мг
Витамин В12 и его аналоги	0,1	Цианокобаламин	500 мг	5000 мг
Прочие препараты для лечения заболеваний ЖКТ и нарушений обмена веществ	1,0	Тиоктовая кислота	600 мг	8400 мг
Прочие гематологические средства	0,4	Актовегин	2000 мг	20000 мг
Производные пурина	0,1	Пентоксифиллин	400 мг	8000 мг
Антихолинэстеразные средства	0,3	Галантамин	15 мг	300 мг
Антихолинэстеразные средства	0,5	Ипидакрин	80 мг	1600 мг
		Неостигмина метилсульфат	1 мг	10 мг
Прочие препараты для лечения заболеваний нервной системы	0,7	Пиридоксин + Тиамин + Цианокобаламин + Лидокаин	2 мг	40 мг
		Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота	10 мг	100 мг
		Этилметилгидрокси-пиридина сукцинат	200 мг	2000 мг

Симптоматическое лечение

Производные бензодиазепина	0,1	Клоназепам	1,5 мг	15 мг
Производные карбоксамида	0,1	Карбамазепин	600 мг	12000 мг
Другие противоэпилептические препараты	0,5	Габапентин	900 мг	18000 мг
		Прегабалин	300 мг	6000 мг
		Топирамат	100 мг	2000 мг
Производные бензодиазепина	0,05	Диазепам	5 мг	25 мг
Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов	0,3	Амитриптилин	150 мг	3000 мг
		Имипрамин	150 мг	3000 мг
		Кломипрамин	150 мг	3000 мг
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	0,15	Пароксетин	20 мг	400 мг
		Циталопрам	40 мг	800 мг
Другие антидепрессанты	0,2	Дулоксетин	60 мг	1200 мг
		Тразодон	100 мг	2100 мг
		Венлафаксин	75 мг	1575 мг
		Агомелатин	25 мг	525 мг

антидепрессанты

ТЦА	СИОЗС	СИОЗСН	влияющие на различные рецепторы	активаторы обратного захвата серотонина
имипрамин	флуоксетин	венлафаксин	миансерин	тианептин
дезипрамин	пароксетин	милнаципран	нефазодон	
амитриптилин	сертралин		миртазапин	
	циталопрам			
	кломипрамин			
	флувоксамин			

Психиатрия. Национальное руководство. 2009.

антидепрессанты

- **С преимущественно седативным действием**
  - тримипрамин
  - амитриптилин
  - миансерин
  - флувоксамин
- **Со сбалансированным действием**
  - мапротилин
  - пирлиндол
  - пароксетин
  - сертралин
  - венлафаксин
- **С преимущественно стимулирующим действием**
  - ингибиторы МАО
  - флуоксетин

Психиатрия. Национальное руководство. 2009.

МНН: венлафаксин

Фармакологическая группа: антидепрессант, селективный ингибитор обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина (СИОЗСН)

Форма выпуска:
таблетки **37,5** мг и **75** мг N30

Показания:
депрессии, лечение и профилактика.

Инструкция по применению препарата «Венласкор» http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_36382.htm

Безопасность: венлафаксин

При внезапном прекращении приема или резком снижении дозы возможны:

бессилие, тревога, головная боль, тошнота, головокружение, сухость во рту, понос, бессонница, нервозность, парестезии, повышенная потливость, нарушения равновесия

Если лечение продолжалось дольше 1 недели,
прекращать прием постепенно,
как минимум,
в течение 1 недели,
если лечение дольше 6 недель –
как минимум,
в течение 2 недель.

Инструкция по применению препарата «Венласкор» http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_36382.htm

Безопасность: венлафаксин

НЕ вызывает побочных эффектов, характерных для трициклических антидепрессантов

НЕ воздействует на:

- М-холинорецепторы
- Н1-гистаминовые рецепторы
- а1-адренорецепторы
- опиатные рецепторы
- NMDA-рецепторы

Samuelian JC Hackett D., A randomized, double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and clomipramine in outpatiens with major depression. Journal of Psychopharmacology. 12(3):273-8, 1998.

Безопасность: венлафаксин

НЕ влияет
на сердечную проводимость[1]

НЕТ риска развития
гипертензивных реакций
у пациентов с гипертонической
болезнью[2]

безопасен для кардиологических пациентов
в дозах 50–250 мг/сут. [3]

1. Preskorn SH. Applied Clinical Psychopharmacology. J Practical Psychiatry and Behavioral Health, 1999, July; 224-8.
2. Thase ME. Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. J Clin Psychiatry 1998;59:502-508.
3. Antidepressant effiacy and cardiovascular safety of venlafaxine in young vs old patients
with comorbid medical disorder by Zimmer B, Kant r, Zeiler D, Brilmyer M Allegheny General Hospital, Department of Psychiatry, Pittsburgh, PA 15212 -5234 USA.
J Neural Transm 1999; 106 (2): 197-211

Для пожилых пациентов

необходима **патогенетическая терапия**,

способствующая восстановлению функции периферических нервов и улучшению функций ЦНС.

Основное требование –

уменьшение боли

на фоне улучшения функции периферических нервов.

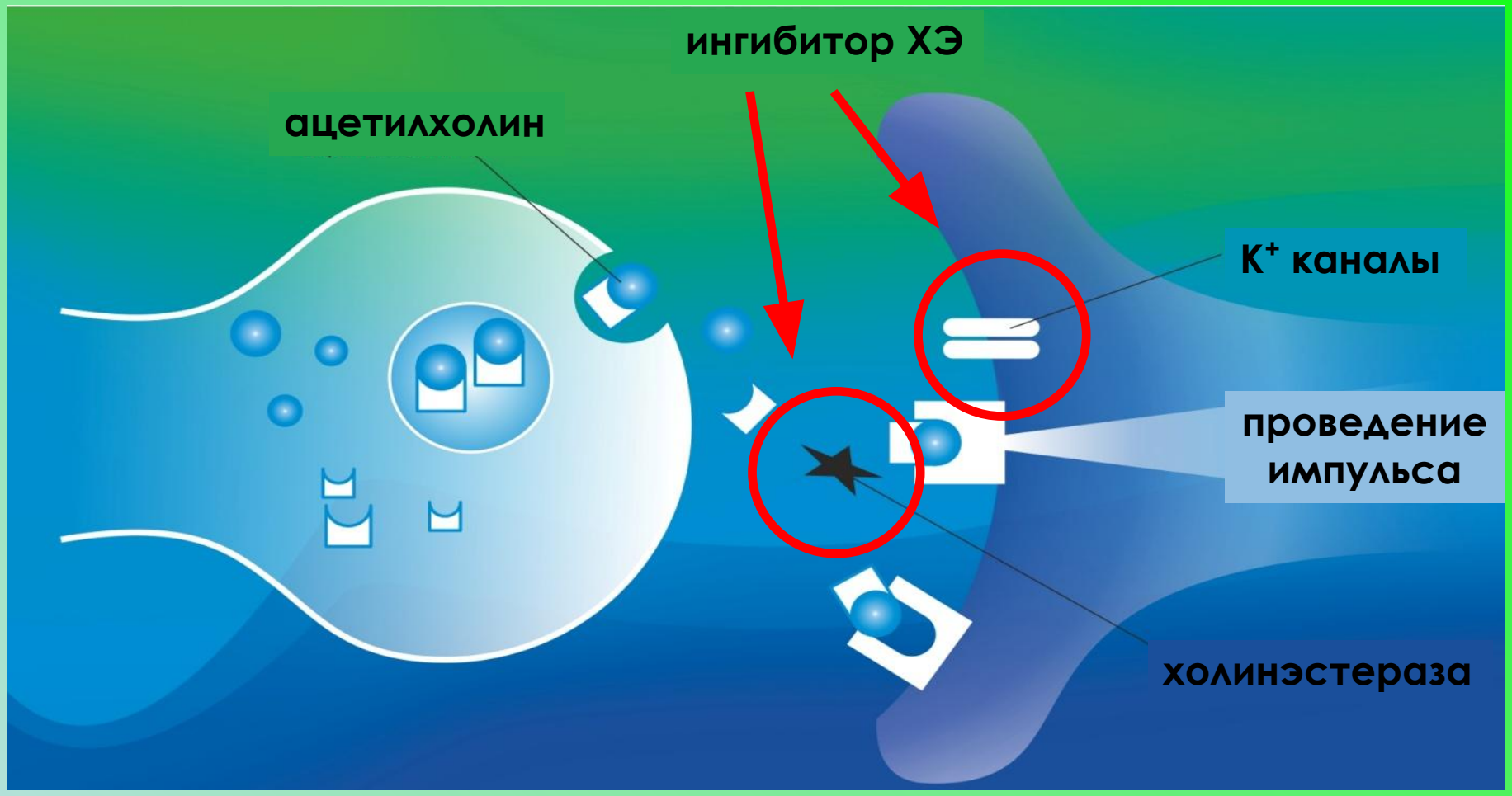
Основные направления:

- витамины группы В,
- антихолинэстеразные препараты,
- антиоксиданты.

Патогенетическое лечение

Витамин В1	0,4	Тиамин	50 мг	500 мг
		Бенфотиамин	150 мг	3000 мг
Витамин В1 в комбинации с витаминами В6 и/или В12	0,1	Бенфотиамин + Пиридоксин	300 мг + 300 мг	6000 мг + 6000 мг
Другие витаминные препараты	0,1	Пиридоксин	50 мг	500 мг
Витамин В12 и его аналоги	0,1	Цианокобаламин	500 мг	5000 мг
Прочие препараты для лечения заболеваний ЖКТ и нарушений обмена веществ	1,0	Тиоктовая кислота	600 мг	8400 мг
Прочие гематологические средства	0,4	Актовегин	2000 мг	20000 мг
Производные пурина	0,1	Пентоксифиллин	400 мг	8000 мг
Антихолинэстеразные средства	0,3	Галантамин	15 мг	300 мг
Антихолинэстеразные средства	0,5	Ипидакрин	80 мг	1600 мг
		Неостигмина метилсульфат	1 мг	10 мг
Прочие препараты для лечения заболеваний нервной системы	0,7	Пиридоксин + Тиамин + Цианокобаламин + Лидокаин	2 мг	40 мг
		Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота	10 мг	100 мг
		Этилметилгидрокси-пиридина сукцинат	200 мг	2000 мг

механизм действия ингибиторов холинэстеразы



механизм действия ингибиторов холинэстеразы

классификация ингибиторов холинэстеразы

	Влияние на		
	ПНС	ЦНС	другое
Aminostigminum			отравление
Carbacholum			глаукома
Distigmini bromidum	+		
Donepezilum		+	
Galantaminum	+	+	
Ipidacrinum	+	+	
Neostigmini methylsulfas	+		
Pyridostigmini bromidum	+		
Rivastigminum		+	

МНН: ипидакрина гидрохлорид

Фармакологическая группа: ингибитор холинэстеразы

Форма выпуска:
5 мг/мл и **15** мг/мл раствор для инъекций №10,
таблетки **20** мг №50

Показания:
Заболевания ЦНС:
- Бульбарные параличи и парезы.
- Восстановительный период органических поражений ЦНС, сопровождающихся двигательными и/или когнитивными нарушениями.

Заболевания ПНС:
- Мононевропатии и полинейропатии.
- Полирадикулопатия.
- Миастения.

Инструкция по применению препарата «Ипигрикс» http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_87294.htm

Безопасность: ипидакрина гидрохлорид

Побочные эффекты:

- повышенное слюноотделение, тошнота, анорексия, понос, рвота, усиление перистальтики кишечника;
- желтуха, зуд и высыпания на коже,
- потливость, гипотермия;
- брадикардия,
- бронхоспазм,
- головокружение.

Инструкция по применению препарата «Ипигрикс» http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_87294.htm

Иногда начало **патогенетической терапии** заболеваний ПНС в пожилом возрасте приводит к **усилению боли** вследствие усиления периферической афферентации по регенерирующим нервным волокнам.

Болевой синдром при патогенетической монотерапии (витамины группы В, антихолинэстеразные препараты, антиоксиданты) регрессирует медленнее, чем при симптоматической терапии.

Важно!

При выраженном нейропатическом болевом синдроме при заболеваниях ПНС в пожилом возрасте уже в начале лечения целесообразно назначение **комбинированной терапии**.

СПАСИБО!