

Ранняя диагностика и лечение диабетической и алкогольной полиневропатии в амбулаторной практике

Головачева В.А.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Сахарный диабет (СД) и хронический алкоголизм (ХА) — это заболевания, которые повреждают множество органов и систем организма и, в частности, приводят к периферическим невропатиям. Патогенез периферических невропатий, обусловленных СД и ХА, сложен и многообразен. В зависимости от ведущего патогенетического механизма развиваются различные формы периферических невропатий. Самая распространенная форма периферической невропатии при СД — это диабетическая дистальная симметричная полиневропатия (ДСПН), а при ХА — алкогольная полиневропатия (АПН). Рассмотрены принципы диагностики и лечения ДСПН и АПН. Лечение ДСПН и АПН комплексное, направлено на терапию основного заболевания и включает нелекарственные и лекарственные методы. Основы лечения ДСПН — это достижение оптимального уровня гликемии, поддержание здорового образа жизни (диета, повседневная активность), коррекция сочетанных сердечно-сосудистых заболеваний (при их наличии), симптоматическая фармакотерапия невропатической боли (при ее наличии) с помощью антидепрессантов или антиконвульсантов. При ДСПН в клинической практике широко назначаются препараты с антиоксидантной активностью — витамины группы В (В₁, В₆, В₁₂) и альфа-липоевая кислота (АЛК). Лечение АПН состоит из прекращения употребления алкоголя, физической и психической реабилитации, приема препаратов группы В (В₁, В₂, В₆ и В₁₂). Обсуждаются вопросы применения АЛК при ДСПН и АПН.

Ключевые слова: диабетическая полиневропатия; алкогольная полиневропатия; диагностика; лечение; альфа-липоевая кислота; тиоктовая кислота.

Контакты: Вероника Александровна Головачева; xoxo.veronica@gmail.com

Для ссылки: Головачева ВА. Ранняя диагностика и лечение диабетической и алкогольной полиневропатии в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(6):96–103. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-96-103

Early diagnosis and treatment of diabetic and alcoholic polyneuropathy in outpatient practice

Golovacheva V.A.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Diabetes mellitus (DM) and chronic alcoholism (CA) are diseases that damage many organs and systems of the body and, in particular, lead to peripheral neuropathies. The pathogenesis of peripheral neuropathies caused by diabetes mellitus (DM) and CA is complex and diverse. Different types of peripheral neuropathies develop according to the leading pathogenetic mechanism. The most common type of peripheral neuropathy in DM is diabetic distal symmetric polyneuropathy (DSPN) and that in CA is alcoholic polyneuropathy (APN). The principles of diagnosis and treatment of DSPN and APN are considered. Treatment of DSPN and APN is complex, which is aimed at treating the underlying disease and includes non-drug and drug treatments. The mainstay of DSPN treatment is achievement of the optimal blood glucose level, maintenance of a healthy lifestyle (diet, daily activity), and correction of cardiovascular comorbidities (if any) with symptomatic pharmacotherapy for neuropathic pain (if any) with antidepressants or anticonvulsants. Antioxidants, such as B group vitamins (B₁, B₆ and B₁₂) and alpha-lipoic acid (ALA), are widely used to treat DSPN in clinical practice. APN treatment involves cessation of alcohol consumption, physical and mental rehabilitation, and intake of B group vitamins (B₁, B₂, B₆ and B₁₂). The use of ALA in DSPN and APN is discussed.

Keywords: diabetic polyneuropathy; alcoholic polyneuropathy; diagnosis; treatment; alpha-lipoic acid; thioctic acid.

Contact: Veronika Aleksandrovna Golovacheva; xoxo.veronica@gmail.com

For reference: Golovacheva VA. Early diagnosis and treatment of diabetic and alcoholic polyneuropathy in outpatient practice. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(6):96–103. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-96-103

Сахарный диабет (СД) и хронический алкоголизм (ХА) — распространенные в общей популяции заболевания, которые могут приводить к выраженным повреждениям периферической нервной системы [1]. При СД частота поражения периферической нервной системы варьирует от 12 до 95%, что связано с различной чувствительностью применяемых диагностических методов. Наиболее часто, в 50–70% случаев, неврологическое осложнение СД развивается в виде диабетической дистальной симметричной полиневропатии (ДСПН) [2]. Хронический алкоголизм приводит к таким неврологическим осложнениям, как периферическая невропатия, мозжечковая атаксия, нарушение сознания, когнитивные расстройства. Самая распространенная форма периферической невропатии при ХА — это алкогольная полиневропатия (АПН) [3]. Учитывая социальные особенности пациентов с ХА, частота развития АПН среди них до конца неизвестна; по разным данным, она варьирует от 25 до 66%. Авторы систематического обзора и метаанализа (2019) сделали вывод, что, если проводить клиническую беседу и неврологический осмотр, среди пациентов с ХА алкогольные невропатии в среднем обнаруживаются в 44,2% случаев, а если дополнительно использовать электронейромиографию (ЭНМГ) — то в 46,3% случаев [3].

СД и ХА — самые частые причины развития дистальных полиневропатий. ДСПН и АПН составляют 2/3 всех форм полиневропатий, встречающихся в амбулаторной практике [1].

ДСПН и АПН — это хронические заболевания, которые могут быстро прогрессировать при отсутствии лечения [1]. Нарушение чувствительности, боль, повреждения кожных покровов, образование язв на стопах и гнойных ран, расстройства устойчивости и ходьбы, периферические парезы — симптомы, которые развиваются при прогрессировании ДСПН и АПН, инвалидизируют пациентов, а в ряде случаев могут приводить к смерти [2, 4]. Ранняя диагностика ДСПН и АПН позволяет своевременно назначить лечение, снизить вероятность прогрессирования заболеваний и улучшить качество жизни. В связи с этим целесообразно рассмотреть современные принципы диагностики и эффективные методы лечения ДСПН и АПН.

Диагностика ДСПН

Диабетические невропатии классифицируются по виду поврежденных нервных волокон (сенсорные, моторные и вегетативные), по локализации поражения (фокальные, мультифокальные и генерализованные) и по течению заболевания (острые и хронические) [5]. Все генерализованные формы диабетической невропатии делят на две группы — типичную и атипичную диабетическую полиневропатию (ДПН) [2]. К типичной ДПН относится ДСПН, в основе патогенеза которой лежат нарушения метаболизма и микроциркуляции. Атипичные формы ДПН — это острая болевая невропатия Элленберга и острая болевая невропатия, связанная с нормализацией углеводного обмена. Предполагают, что в основе развития атипичной ДПН лежат другие патогенетические механизмы, в частности дизиммунные. В 2017 г. Американская диабетологическая ассоциация (The American Diabetes Association) предложила упрощенную классификацию диабетических невропатий [6].

Классификация диабетических невропатий Американской диабетологической ассоциации [6]

А. Диффузные невропатии

Диабетическая дистальная симметричная сенсомоторная полиневропатия

- Невропатия преимущественно тонких волокон
- Невропатия преимущественно толстых волокон
- Смешанная невропатия тонких и толстых волокон (наиболее распространенная форма)

Автономные невропатии

- Автономная сердечно-сосудистая невропатия. Клинические проявления: снижение вариабельности сердечного ритма, тахикардия покоя, ортостатическая гипотензия, внезапная смерть (злокачественное течение аритмии)
- Автономная желудочно-кишечная невропатия. Клинические проявления: диабетический гастропарез, диабетическая энтеропатия (диарея), гипофункция кишечника (запоры)
- Автономная урогенитальная невропатия. Клинические проявления: диабетическая цистопатия (нейрогенный мочевой пузырь), эректильная дисфункция, женская сексуальная дисфункция

Судомоторная дисфункция

- Дистальный гипогидроз/ангидроз
- Слюнотечение

Невозможность идентифицировать гипогликемию

Нарушение функции зрачка

Б. Мононевропатии, множественные мононевропатии (атипичные формы)

Изолированная мононевропатия черепного или периферического нерва (например, невропатия глазодвигательного, локтевого, срединного, бедренного, малоберцового нерва)

Множественная мононевропатия (если поражение нескольких нервов не соответствует клинической картине полиневропатии)

В. Радикулопатия или полирадикулопатия (атипичная форма)

Радикулоплексопатия (пояснично-крестцовая полирадикулопатия, проксимальная моторная амиотрофия)

Грудная радикулопатия

ДСПН развивается у пациентов с СД чаще всего и характеризуется поражением и чувствительных, и двигательных волокон. Степень повреждения двигательных волокон, чувствительных тонких волокон (ответственных за восприятие температуры и боли) и чувствительных толстых волокон (ответственных за восприятие прикосновений и вибрации) при ДСПН может варьировать у разных пациентов с СД в широких пределах [7]. Официальная научная группа экспертов по диабетической невропатии из Торонто (The Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group) сформулировала определение: «ДСПН — это симметричная сенсомоторная полиневропатия, которая распространяется вдоль периферических нервов (от

их дистальных отделов к проксимальным), возникает из-за нарушений метаболизма и микроциркуляции на фоне хронической гипергликемии и сердечно-сосудистых факторов риска» [8].

Клиническая картина ДСПН может различаться у разных пациентов, что делает диагностику данного заболевания непростой задачей [2, 7–11]. Однако существуют общие черты в проявлении и течении ДСПН, которые помогают врачу в дифференциальной диагностике ДСПН с другими заболеваниями периферической нервной системы. Обследование пациентов на предмет наличия ДСПН рекомендуется проводить пациентам с СД 1-го типа через 5 лет после установления диагноза, а пациентам с СД 2-го типа – сразу после установления диагноза [5]. Далее всех пациентов с СД 1-го и 2-го типа рекомендуется обследовать на наличие ДСПН ежегодно.

В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра, ДСПН кодируется как «G63.2. Диабетическая полиневропатия» [12]. Диагноз ДСПН устанавливается на основании жалоб пациента, клинической картины заболевания, данных тщательного неврологического осмотра и результатов инструментальных методов исследования, которые подтверждают поражение периферических нервов [2, 7, 8].

Неврологическое обследование имеет большое значение в диагностике ДСПН даже на ранних стадиях. Следует помнить, что нередко в начале заболевания единственным симптомом ДСПН может быть снижение вибрационной чувствительности в ногах. В дальнейшем присоединяются нарушения поверхностной чувствительности и обычно легкие симптомы периферического пареза в конечностях, преимущественно в ногах [13].

ЭНМГ позволяет подтвердить диагноз ДСПН, а повторные исследования дают возможность в определенной степени судить о прогрессировании заболевания [2, 7]. При легких или субклинических проявлениях ДСПН наиболее часто обнаруживается замедление скорости проведения по дистальным отделам периферических нервов, что указывает на преобладание демиелинизации. Некоторые нервы поражаются в большей степени. При клинически явных формах ДСПН выявляются признаки как демиелинизации, так и аксональной дегенерации. По мере прогрессирования невропатии обычно отмечается преобладание аксональной дегенерации: значительное снижение амплитуды мышечного ответа и потенциала действия в дистальных отделах нерва. ЭНМГ – «золотой стандарт» диагностики невропатии толстых волокон периферических нервов.

ДСПН может дебютировать с поражения тонких волокон, которое не выявляется при ЭНМГ. В этом случае полезным оказывается проведение ортостатической пробы или количественного вегетативного тестирования (для исследования функции вегетативных волокон), а также количественного сенсорного тестирования (для исследования тонких волокон, проводящих болевую и температурную чувствительность) [7, 8].

У пациентов с СД в 10% случаев наблюдаются полиневропатии недиабетической природы – воспалительные, дизиммунные, гипотиреоидные, V_{12} -дефицитные, наследственные [2]. Для исключения других причин полиневропатии необходимо провести соответствующие анализы

крови (на воспалительные и дизиммунные состояния, гипотиреоз, дефицит витамина B_{12}). При наличии изменений свода стопы, выраженных периферических парезах, развитии нарушений до появления СД целесообразно исключение наследственных полиневропатий, в частности наследственной моторно-сенсорной невропатии Шарко–Мари–Тута.

Для ранней диагностики ДСПН, оценки повреждения тонких и вегетативных волокон применяются такие методы, как биопсия кожи дистального отдела ноги [14], корнеальная конфокальная микроскопия [15], нейрометрия [16], исследование икроножного нерва с помощью специального устройства – DPNCheck (NeuroMetrix Inc., США) [17], исследование потоотделения стоп с помощью количественного судомоторного аксонального рефлекс-теста, теста на терморегуляторную функцию потовых желез и количественного прямого и непрямого рефлекс-теста [2].

Диагностика АПН

При ХА могут развиваться сенсомоторные и вегетативные невропатии. Рассмотрим сенсомоторную АПН, как наиболее частую форму невропатии, вызванную ХА. В клинической практике наиболее часто АПН диагностируется у пациентов от 40 до 60 лет. С возрастом распространенность АПН снижается. В общей популяции такие заболевания, как ХА и АПН, среди людей в возрасте от 65 до 75 лет встречаются в 6,1% случаев, в возрасте от 75 до 84 лет – в 1,4% случаев, а возрасте старше 85 лет – ни у кого [18]. Это связано с тем, что ХА значительно сокращает продолжительность жизни пациентов и наблюдается относительно низкая приверженность лечению. Участие родственников пациента важно с самого начала диагностики и лечения ХА и АПН.

Диагностика АПН может быть затруднена из-за того, что клиническая картина заболевания разнообразна, патогенез многокомпонентен (недостаток витамина B_{12} , токсическое повреждение, метаболические и сосудистые нарушения) и у пациентов с ХА могут быть другие причины повреждения периферических нервов (СД, гипотиреоз, B_{12} -дефицит, наследственные формы полиневропатии, дизиммунные заболевания и др.) [19–21]. Диагноз АПН, так же как и диагноз ДПН, основывается на жалобах пациента, клинической картине заболевания, данных тщательного неврологического осмотра и результатах инструментальных методов исследования, подтверждающих поражение периферических нервов.

АПН – медленно прогрессирующее заболевание, которое развивается в течение нескольких месяцев или лет [19]. Сначала заболевание поражает дистальные отделы периферических нервов, и первые симптомы полиневропатии появляются в стопах. Постепенно симптомы в ногах прогрессируют по выраженности, распространяются от дистальных отделов ног к проксимальным, присоединяются полиневропатические расстройства в верхних конечностях. Обычно первые симптомы АПН – это чувствительные расстройства, которые проявляются виде парестезий, онемения и снижения вибрационной чувствительности. Клинические исследования показывают, что при АПН вибрационная чувствительность нарушается у большинства пациентов, а проприоцептивная чувствитель-

ность страдает гораздо реже [22]. При прогрессировании заболевания развиваются двигательные расстройства в виде периферических парезов в ногах, очень редко — в руках [23]. Отсутствие или снижение рефлексов с ног — частый симптом при АПН [19, 20]. У пациентов с сенсорной АПН часто развиваются и вегетативные нарушения (вследствие поражения вегетативных волокон периферических нервов) в виде гипергидроза ладоней и стоп, изменения цвета кожных покровов, гиперпигментации и сухости кожи. Невропатическая боль развивается у 29–56% пациентов [3].

В зависимости от ведущего патогенетического механизма выделяют три формы АПН: токсическую (собственно алкогольную), тиамин-дефицитную и смешанную [19]. Наиболее часто встречается смешанная АПН, при которой наблюдаются признаки токсической и тиамин-дефицитной полиневропатии. При токсической АПН преимущественно повреждаются тонкие миелинизированные и немиелинизированные волокна, преобладают нарушения поверхностной чувствительности и невропатическая боль. При тиамин-дефицитной АПН преимущественно повреждаются толстые миелинизированные волокна, в меньшей степени — тонкие миелинизированные и немиелинизированные волокна, преобладают двигательные нарушения, выражены расстройства глубокой и поверхностной чувствительности, развивается невропатическая боль. У пациента с тиамин-дефицитной АПН часто определяются факторы, предрасполагающие к дефициту тиамина: заболевания желудочно-кишечного тракта, гастрэктомия, несбалансированное питание.

Как и в диагностике ДПН, при АПН используются инструментальные методы исследования периферических нервов. ЭНМГ информативна в плане оценки функции проведения по чувствительным и двигательным волокнам [3]. При АПН происходит аксональная дегенерация нервных волокон, что отражается на результатах ЭНМГ: снижаются амплитуды потенциала действия, удлиняются Н- и F-волны. На ранних стадиях заболевания обычно определяется повреждение только чувствительных волокон, на более поздних стадиях повреждаются двигательные волокна. Нарушения в периферических нервах ног всегда преобладают над нарушениями в периферических нервах рук. С помощью ортостатической пробы, количественного вегетативного тестирования, количественного сенсорного тестирования определяют функцию проведения тонких волокон в периферических нервах.

В качестве дополнительного метода исследования проводят биопсию икроного нерва или кожи дистального отдела ноги у пациентов с ХА и полиневропатией [3]. Гистологическое исследование икроного нерва показывает, что происходит аксональная дегенерация и демиелинизация толстых и тонких нервных волокон. При гистологическом исследовании эпидермиса обнаруживается снижение плотности нервных волокон.

Лечение ДСПН

Основна ведения пациентов с СД и ДСПН — оптимальный контроль уровня гликемии [2]. У пациентов с СД 1-го типа оптимальный контроль уровня гликемии позволяет достоверно предупредить развитие ДСПН, а также значимо замедлить ее прогрессирование [24].

В отношении пациентов с СД 2-го типа были получены другие результаты. Оптимальный контроль уровня гликемии при СД 2-го типа позволяет предупредить и замедлить прогрессирование ДСПН, но не в такой значимой степени, как при СД 1-го типа [25]. Авторы обзоров и метаанализов считают, что у пациентов с СД 2-го типа вид фармакотерапии (таблетированные сахароснижающие средства или инсулин) и интенсивность этой терапии влияют на риск развития и прогрессирования ДСПН [5]. Также среди пациентов с СД 2-го типа распространены сердечно-сосудистые заболевания, которые оказывают влияние на развитие и прогрессирование ДСПН. Необходимы дальнейшие исследования, учитывающие перечисленные факторы.

Для пациентов с СД большое значение имеет образ жизни [1, 5]. Поддержание нормальной массы тела, физическая активность в течение дня, соблюдение диеты помогают поддерживать оптимальный уровень гликемии, предупреждать развитие и прогрессирование ДСПН. Артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение — факторы риска ДСПН, поэтому необходима их адекватная коррекция. Для всех пациентов с СД, особенно 1-го типа, необходима психологическая поддержка. Эмоциональные расстройства (тревожность, сниженное настроение) могут нарушать сон, усиливать восприятие боли и других неприятных ощущений в ногах, снижать приверженность пациентов соблюдению диеты и фармакотерапии СД. При наличии сочетанных психологических проблем или невротических расстройств эффективно применение когнитивно-поведенческой терапии — метода психотерапии, который включен в рекомендации по лечению СД, тревоги, депрессии, инсомнии и хронической боли. Продемонстрирована эффективность междисциплинарного подхода в лечении пациентов с СД 1-го или 2-го типа и ДСПН.

Если у пациента с ДСПН развилась невропатическая боль, то оптимизация контроля за уровнем гликемии не приведет к значимому облегчению боли [26]. Пока не разработано специфической патогенетической фармакотерапии боли при ДСПН, поэтому единственный метод, который может значимо облегчить невропатическую боль, — это терапия антиконвульсантами или антидепрессантами. В США для лечения болевой ДСПН одобрены дулоксетин и прегабалин. В Великобритании амитриптилин, дулоксетин, прегабалин и габапентин рекомендуются как препараты первой линии для лечения болевой формы ДСПН [5]. Выбор лекарственного препарата проводит врач, учитывая противопоказания и сопутствующие заболевания, а также сочетанные жалобы у пациента с ДСПН (бессонница, тревожность, сниженное настроение, головная боль напряжения и т. д.).

Учитывая, что патогенетические механизмы развития ДСПН до конца не ясны, то и препараты, действующие на патогенез заболевания, продолжают разрабатываться и изучаться. Оксидативный стресс считается одним из ключевых механизмов развития и прогрессирования ДСПН [27], поэтому в качестве патогенетической фармакотерапии ДПН рассматриваются препараты, обладающие антиоксидантной активностью [28]. К таким препаратам относятся альфа-липоевая кислота (АЛК) и витамины группы В (комбинированные препараты витаминов

V_1 , V_6 , V_{12}). Данные препараты показали свою безопасность и эффективность при ДПН в клинических исследованиях [29–34].

АЛК в лечении ДПН:

данные клинических исследований

ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy — альфа-липоевая кислота при диабетической невропатии) — первое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование по эффективности АЛК в терапии ДПН при внутривенном введении, проведенное в Германии [28]. Авторы исследования сделали ряд выводов: 1) АЛК — эффективный и безопасный препарат для лечения ДПН; 2) оптимальная терапевтическая доза АЛК — 600 мг; терапия в дозе 1200 мг не была эффективнее, но при этом повышался риск развития побочных эффектов (головная боль, тошнота, рвота); 3) шкала Total Symptom Score (TSS) признана основным инструментом для оценки эффективности лечения препаратами АЛК.

ALADIN III — второе исследование, посвященное эффективности внутривенного введения АЛК при ДПН и также проведенное в Германии [35]. Через 3 нед от начала лечения отмечались достоверное снижение числа баллов по шкале Neuropathy Impairment Score of Low Limbs (NIS-LL), уменьшение выраженности позитивных (боль, жжение, парестезии) и негативных (гипестезия, онемение) невропатических симптомов и неврологического дефицита (парезы, снижение или выпадение рефлексов).

SYDNEY I (Symptomatic Diabetic Neuropathy — симптоматическая диабетическая невропатия) — рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, которое проводилось в России [36]. Авторы продемонстрировали, что на 4-й неделе от начала лечения было получено значимое уменьшение выраженности симптомов ДПН по шкалам TSS и NIS-LL в сравнении с исходными показателями. Результаты данного исследования подтвердили эффективность трехнедельного курса внутривенного введения АЛК в дозе 600 мг/сут.

Крупное многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование NATHAN II (Neurological Assessment of Thioctic Acid in Diabetic Neuropathy — неврологическая оценка эффективности применения тиоктовой кислоты при диабетической невропатии) также показало преимущества терапии АЛК в дозе 600 мг/сут внутривенно перед плацебо (ПЛ) [31].

В метаанализе четырех представленных исследований (ALADIN, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II) сравнивались данные 716 пациентов с ДПН, получавших АЛК, и 542 пациентов с ДПН, получавших ПЛ [37]. Снижение числа баллов по шкале TSS более чем на 50% достоверно чаще встречалось в группе АЛК (у 52,7% пациентов), чем в группе ПЛ (у 36,9% пациентов; $p < 0,05$). Среди всех симптомов на фоне терапии АЛК в наибольшей степени облегчалось жжение. Изучение динамики симптомов по шкале NSS на фоне лечения проводилось только по данным трех исследований, так как в ALADIN шкала NSS не применялась. По шкале Neurological Symptoms Score (NSS) пациенты из группы АЛК показали улучшения, не превосходившие ПЛ по статистической значимости. Но при оценке отдельных симптомов по шкале NSS было установ-

лено, что после терапии болевая и тактильная чувствительность, ахилловы рефлексы улучшились достоверно больше в группе АЛК, чем в группе ПЛ ($p < 0,05$). Был сделан вывод, что курс терапии АЛК (600 мг/сут внутривенно в течение 14 дней) приводит к значимому улучшению в отношении позитивных невропатических симптомов и неврологического дефицита, а риск развития побочных эффектов от АЛК очень низкий.

По результатам исследований ALADIN II, SYDNEY II и NATHAN I, на фоне применения таблетированной формы АЛК отмечалось улучшение состояния пациентов с ДПН [31]. Оптимальная доза АЛК составила 600 мг/сут. NATHAN I — крупное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, которое проводилось на базе 36 клиник Европы, США и Канады и включило 460 пациентов с ДПН [38]. Все пациенты были рандомизированы в две группы: 233 пациента получали АЛК в дозе 600 мг/сут, 227 пациентов — ПЛ. Терапия продолжалась в течение 4 лет. Авторы сделали вывод, что длительная терапия АЛК в дозе 600 мг/сут эффективно предупреждает прогрессирование ДПН и хорошо переносится пациентами.

В российской практике широко применяется Берлитион® — препарат АЛК, который выпускается в форме концентрата для приготовления раствора для инфузий (300 или 600 мг) и таблеток (300 мг). По препарату Берлитион® проведен ряд клинических исследований, подтверждающих его аналогичную эффективность и безопасность при ДПН [39].

Лечение пациентов с ДПН начинают, как правило, с внутривенного капельного введения АЛК в дозе 600 мг/сут в течение 14–15 дней. В дальнейшем продолжают прием АЛК в таблетированной форме в дозе 600 мг/сут. Продолжительность приема определяется состоянием пациента и выраженностью ДПН и обычно варьирует от 2 до 6 мес [4].

Лечение АПН

Прекращение употребления алкоголя, сбалансированное питание, богатое витаминами группы В, физическая и психическая реабилитация — основа лечения ХА и АПН [3]. Чем раньше начато лечение, тем более выраженный терапевтический эффект будет получен.

Учитывая патогенетическую роль дефицита витамина V_1 в развитии АПН, всем пациентам целесообразно назначать терапию данным витамином. У пациентов с ХА нарушается всасывание многих других витаминов и микроэлементов, в частности витаминов V_2 , V_6 , V_{12} . Перечисленные витамины «содействуют» в работе витамину V_1 , поэтому в лечении АПН используется не один витамин V_1 , а комбинированные препараты витаминов группы В, содержащих V_1 , V_2 , V_6 и V_{12} [3, 40, 41]. Эффективность и безопасность витаминов группы В при АПН продемонстрированы в клинических исследованиях. Авторы данных исследований отметили, что наиболее эффективна терапия АПН на 1-й стадии (когда снижена болевая и вибрационная чувствительность, рефлексы сохранены) и на 2-й стадии (когда есть выраженное снижение всей чувствительности, снижение или отсутствие рефлексов) заболевания. На 3-й стадии АПН (когда развиваются периферические парезы) витамины группы В также улучшают состояние пациентов, но в значимо меньшей степени [3].

АПН — показание для назначения АЛК, но на сегодняшний день проведены лишь единичные клинические исследования в этой области [4]. В урологической практике АЛК назначается для лечения эректильной дисфункции алкогольного генеза [42]. Отмечена гепатопротективная функция АЛК [43]. Авторы российского исследования, включавшего 48 пациентов (31 мужчину и 17 женщин) с АПН, показали эффективность и безопасность назначения АЛК при данном заболевании [44]. После 2 нед терапии АЛК (в дозе 600 мг 1 раз в день внутривенно капельно) и при полной отмене алкоголя 89,6% пациентов отметили улучшение общего состояния, ходьбы и чувствительности, а также уменьшение боли. После выписки из стационара всем пациентам было рекомендовано продолжить терапию АЛК в дозе 600 мг 1 раз в день перорально в течение 2–3 мес. Авторы указали, что, учитывая социальные особенности пациентов с ХА, не удалось провести долгосрочное наблюдение. Данное положение еще раз подчеркивает важность мультидисциплинарного лечения пациентов с ХА и АПН, в котором большое значение уделяется психической реабили-

литации и участию родственников пациентов в процессе терапии. Лечение АПН начинают с внутривенного капельного введения АЛК в дозе 600 мг/сут в течение 2–3 нед, затем продолжают прием АЛК в таблетированной форме в дозе 600 мг/сут в течение 2–3 мес [45].

Таким образом, диагностика ДСПН и АПН основывается на данных клинической картины, неврологического осмотра и дополнительных инструментальных методов исследования. Своевременная диагностика ДСПН и АПН позволяет назначить лечение на ранних стадиях заболевания и предупредить развитие осложнений, которые инвадизируют пациента и могут привести к смерти. Лечение ДСПН и АПН комплексное, включает нелекарственные и лекарственные методы. В качестве патогенетической терапии ДПН и АПН назначается АЛК, в частности препарат Берлитион®. Проведено множество клинических исследований, демонстрирующих эффективность и безопасность АЛК при ДПН. АЛК показана при АПН, но необходимо большее количество клинических исследований и наблюдений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зиновьева ОЕ, Казанцева ЮФ. Патогенетическая терапия дисметаболических полиневропатий. *Трудный пациент*. 2011;(7):38–45. Доступно по ссылке: <http://t-pacient.ru/articles/6685/> [Zinovieva OE, Kazantseva YuF. Pathogenetic treatment of dysmetabolic polyneuropathies. *Trudnyi patsient*. 2011;(7):38–45. Available from: <http://t-pacient.ru/articles/6685/> (In Russ.)].
2. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments [published correction appears in: *Diabetes Care*. 2010 Dec;33(12):2725]. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285–93. doi: 10.2337/dc10-1303
3. Julian T, Glasgow N, Syeed R, Zis P. Alcohol-related peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2019 Dec;266(12):2907–19. doi: 10.1007/s00415-018-9123-1
4. Зиновьева ОЕ, Емельянова АЮ. Алкогольная полиневропатия: клинико-патогенетические варианты, принципы диагностики и лечения. *Эффективная фармакотерапия. Неврология*. 2015;2(13):28–36. Доступно по ссылке: https://umedp.ru/articles/alkogolnaya_polinevropatiya_klinikopatogeneticheskie_varianty_pri_tsnipy_diagnostiki_i_lecheniya.html?sphrase_id=57962 [Zinovieva OYe, Yemelyanova AYU. Alcoholic polyneuropathy: clinical and pathogenetical types, diagnostic principles and treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya*. 2015;2(13):28–36. Available from: https://umedp.ru/articles/alkogolnaya_polinevropatiya_klinikopatogeneticheskie_varianty_pri_tsnipy_diagnostiki_i_lecheniya.html?sphrase_id=57962 (In Russ.)].
5. Yang H, Sloan G, Ye Y, et al. New Perspective in Diabetic Neuropathy: From the Periphery to the Brain, a Call for Early Detection, and Precision Medicine. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jan 17;10:929. doi: 10.3389/fendo.2019.00929. eCollection 2019.
6. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(1):136–54. doi: 10.2337/dc16-2042
7. 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. doi: 10.1212/WNL.43.4.817
8. Kasznicki J. Advances in the diagnosis and management of diabetic distal symmetric polyneuropathy. *Arch Med Sci*. 2014;10(2):345–54. doi: 10.5114/aoms.2014.42588
9. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615–25. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615
10. Andersen ST, Witte DR, Dalsgaard EM, et al. Risk factors for incident diabetic polyneuropathy in a cohort with screen-detected type 2 diabetes followed for 13 years: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care*. 2018;41:1068–75. doi: 10.2337/dc17-2062
11. Shillo P, Sloan G, Greig M, et al. Painful and painless diabetic neuropathies: what is the difference? *Curr Diabetes Rep*. 2019;19:32. doi: 10.1007/s11892-019-1150-5
12. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). Женева; 1995. Доступно по ссылке: https://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2_en_2010.pdf [International statistical classification of diseases and problems related to health. Tenth revision (ICD-10). Geneva; 1995. Available from: https://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2_en_2010.pdf].
13. Строков ИА, Фокина АС, Строков КИ, Дроконова ОО. Современные принципы диагностики и лечения диабетической полинейропатии. *Медицинский совет*. 2014;(5):38–43. doi: 10.21518/2079-701X-2014-5-38-43 [Strokov IA, Fokina AS, Strokov KI, Drokonova OO. Modern principles of diagnosis and treatment of diabetic polyneuropathy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2014;(5):38–43. doi: 10.21518/2079-701X-2014-5-38-43 (In Russ.)].
14. Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, Bennett DLH. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron*. 2017;93:1296–313. doi: 10.1016/j.neuron.2017.02.005
15. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, et al. 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. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03023.x
16. Quattrini C, Tavakoli M, Jeziorska M, et al. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. *Diabetes*. 2007;56:2148–54. doi: 10.2337/db07-0285

17. Inceu GV, Veresiu IA. Measurement of current perception thresholds using the Neurometer(R) – applicability in diabetic neuropathy. *Clujul Med.* 2015;88:449-52. doi: 10.15386/cjmed-491
18. Verghese J, Bieri PL, Gellido C, et al. Peripheral neuropathy in young-old and old-old patients. *Muscle Nerve.* 2001 Nov;24(11):1476-81. doi: 10.1002/mus.1171
19. Koike H, Iijima M, Sugiura M, et al. Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy. *Ann Neurol.* 2003 Jul;54(1):19-29. doi: 10.1002/ana.10550
20. Koike H, Mori K, Misu K, et al. Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status. *Neurology.* 2001 Jun 26;56(12):1727-32. doi: 10.1212/wnl.56.12.1727
21. Ammendola A, Tata MR, Aurilio C, et al. Peripheral neuropathy in chronic alcoholism: a retrospective cross-sectional study in 76 subjects. *Alcohol Alcohol.* 2001 May-Jun;36(3):271-5. doi: 10.1093/alcalc/36.3.271
22. Tugnoli V, Eleopra R, De Grandis D. Hyperhidrosis and sympathetic skin response in chronic alcoholic patients. *Clin Auton Res.* 1999 Feb;9(1):17-22. doi: 10.1007/BF02280692
23. Vittadini G, Buonocore M, Colli G, et al. Alcoholic polyneuropathy: a clinical and epidemiological study. *Alcohol Alcohol.* 2001 Sep-Oct;36(5):393-400. doi: 10.1093/alcalc/36.5.393
24. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6(6):CD007543. doi:10.1002/14651858.CD007543.pub2. Epub 2012 Jun 13.
25. Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep.* 2014;14(9):528. doi: 10.1007/s11892-014-0528-7
26. Tesfaye S, Boulton AJ, Dickenson AH. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes Care.* 2013;36:2456-65. doi: 10.2337/dc12-1964
27. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001;414(6865):813-20. doi: 10.1038/414813a
28. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia.* 1995 Dec;38(12):1425-33. doi: 10.1007/BF00400603
29. Парфенов ВА, Головачева ВА, Фадеев ВВ и др. Оптимизация ведения пациентов с диабетической полиневропатией с помощью междисциплинарного подхода. *Медицинский совет.* 2017;(1S):71-9. doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-71-79
- [Parfenov VA, Golovacheva VA, Fadeev VV, et al. Optimization diabetic polyneuropathy patients management using a multidisciplinary approach. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(1S):71-9. doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-71-79 (In Russ.)].
30. Строков ИА, Строков КИ, Афонина ЖА. Патогенетическая терапия диабетической полиневропатии. *Лечащий врач.* 2008;(3):10-6. Доступно по ссылке: <https://www.lvrach.ru/2008/03/4906152/> [Strokov IA, Strokov KI, Afonina ZH. Pathogenetic therapy of diabetic polyneuropathy. *Lechashchiy vrach.* 2008;(3):10-6. Available from: <https://www.lvrach.ru/2008/03/4906152/> (In Russ.)].
31. Строков ИА, Фокина АС, Головачева ВА. Следует ли лечить диабетическую полиневропатию альфа-липоевой кислотой? *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия.* 2013;32(3):40-6. Доступно по ссылке: https://umedp.ru/articles/sleduet_li_lechit_diabeticheskuyu_polinevropatiyu_alfalipoevoy_kislotoy.html [Strokov IA, Fokina AS, Golovacheva VA. Should diabetic polyneuropathy be treated with alpha lipoic acid? *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikiatriya.* 2013;32(3):40-6. Available from: https://umedp.ru/articles/sleduet_li_lechit_diabeticheskuyu_polinevropatiyu_alfalipoevoy_kislotoy.html (In Russ.)].
32. Мелешкевич ТА, Лучина ЕИ, Лукашова МЕ. Опыт применения препарата Мильгамма в условиях эндокринологического отделения. *Русский медицинский журнал.* 2010;14:907. Доступно по ссылке: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Opyt_primeneniya_preparata_Milygamma_v_usloviyah_endokrinologicheskogo_otdeleniya/#ixzz6MztP0tSo [Meleshkevich TA, Luchina YeI, Lukashova ME. Experience of using the drug Milgamma in the conditions of the endocrinology department. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2010;14:907. Available from: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Opyt_primeneniya_preparata_Milygamma_v_usloviyah_endokrinologicheskogo_otdeleniya/#ixzz6MztP0tSo (In Russ.)].
33. Луцкий ИС, Лютикова ЛВ, Луцкий ЕИ. Витамины группы В в неврологической практике. *Международный неврологический журнал.* 2008;(2):89-93. Доступно по ссылке: <http://www.mif-ua.com/archive/article/7441> [Lutskiy IS, Lyutikova LV, Lutskiy YeI. B vitamins in neurological practice. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskij zhurnal.* 2008;(2):89-93. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/7441> (In Russ.)].
34. Ахмеджанова ЛТ, Баринов АН, Солоха ОА и др. Диабетическая полиневропатия: современный алгоритм ведения пациентов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(2):100-5. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-100-105 [Akhmedzhanova LT, Barinov AN, Solokha OA, et al. Diabetic polyneuropathy: a current algorithm for patient management. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(2):100-5. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-100-105 (In Russ.)].
35. Ziegler D, Reljanovic M, Mehnert H, Gries FA. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1999;107(7):421-30. doi: 10.1055/s-0029-1212132
36. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, et al; SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care.* 2003 Mar;26(3):770-6. doi: 10.2337/diacare.26.3.770
37. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med.* 2004 Feb;21(2):114-21. doi: 10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x
38. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care.* 2011 Sep;34(9):2054-60. doi: 10.2337/dc11-0503
39. Головачева ВА, Зиновьева ОЕ. Диабетическая полинейропатия: от науки к практике. *Медицинский Совет.* 2015;(7):18-22. doi: 10.21518/2079-701X-2015-7-18-22 [Golovacheva VA, Zinov'yeva OYe. Diabetic polyneuropathy: from science to practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2015;(7):18-22. doi: 10.21518/2079-701X-2015-7-18-22 (In Russ.)].
40. Peters TJ, Kotowicz J, Nyka W, et al. Treatment of alcoholic polyneuropathy with vitamin B complex: a randomised controlled trial. *Alcohol Alcohol.* 2006 Nov-Dec;41(6):636-42. doi: 10.1093/alcalc/agl058
41. Fennelly J, Frank O, Baker H, Leevy CM. Peripheral neuropathy of the alcoholic: I, aetiological role of aneurin and other B-complex vitamins. *Br Med J.* 1964 Nov 21;2(5420):1290-2. doi: 10.1136/bmj.2.5420.1290
42. Калинин СЮ, Ворслов ЛО, Курникова ИА, Гадзинва ИВ. Современный взгляд на возможности применения альфа-липоевой кислоты. *Эффективная фармакотерапия.* 2012;(1):54-8. Доступно по ссылке: https://umedp.ru/articles/sovremennyy_vzglyad_na_vozmozhnosti_primeneniya_alfalipoevoy_kisloty.html [Kalinchenko SYu, Vorslov LO, Kurnikova IA, Gadzinva IV. A modern look at the possibilities of using alpha lipoic acid. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2012;(1):54-8. Available from: https://umedp.ru/articles/sovremennyy_vzglyad_na_vozmozhnosti_primeneniya_alfalipoevoy_kisloty.html (In Russ.)].

43. Abdulrazzaq AM, Badr M, Gammoh O, et al. Hepatoprotective Actions of Ascorbic Acid, Alpha Lipoic Acid and Silymarin or Their Combination Against Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity in Rats. *Medicina (Kaunas)*. 2019 May 21;55(5):181. doi: 10.3390/medicina55050181
44. Курушина ОВ, Барулин АЕ, Черноволенько ЕП. Алкогольная полинейропатия: пути диагностики и терапии. *Медицинский совет*. 2019;(1):58-63. doi: 10.21518/2079-701X-2019-1-58-63 [Kurushina OV, Barulin AE, Chernovolenko EP. Alcoholic polyneuropathy: ways of diagnostics and therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(1):58-63. doi: 10.21518/2079-701X-2019-1-58-63 (In Russ.)].
45. Пизова НВ. «Маски» алкогольной полиневропатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(2):114-8. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-114-118 [Pizova NV. «Masks» of alcoholic polyneuropathy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):114-8. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-114-118 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
14.10.2020/25.11.2020/28.11.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Головачева В.А. <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>