

О.Е.Зиновьева, О.И. Ангельчева

ММА им. И.М. Сеченова

## Вопросы патогенеза и лечения алкогольной полиневропатии

*THE PROBLEMS OF THE PATHOGENESIS AND TREATMENT OF ALCOHOLIC POLYNEUROPATHY*

*O.E. Zinovyeva, O.I. Angelcheva*

*The pathogenetic, clinical, diagnostic, and therapeutic aspects of alcoholic polyneuropathies, the most common nervous system complication in alcoholism, are considered. Two possible pathogenetic mechanisms of polyneuropathy: the direct toxic effect of ethanol and its metabolites and malnutrition with deficiency of B-group vitamins, including thiamine, are discussed. The use of B-group vitamins and  $\alpha$ -lipoic acid preparations is recommended as pathogenetic therapy. The adjuvant analgesics — anticonvulsants and antidepressants are used to treat neuropathic pain.*

**Key words:** *alcoholism, alcoholic polyneuropathy, pathogenesis, diagnosis, treatment, vitamins group B, Milgamma, Milgamma compositum, thioctic acid, Thiogamma.*

*Olga Evgenyevna Zinovyeva: zinovyevaolga@yandex.ru*

Согласно эпидемиологическим исследованиям частота хронического употребления алкоголя в различных регионах мира составляет от 3 до 10% среди населения старше 18 лет [1]. Серьезное положение в связи с чрезмерным потреблением алкоголя сложилось и в Российской Федерации, где в начале 90-х годов XX в. резко возросла смертность от болезней, связанных с алкоголем [2]. Хроническая и острая алкогольная интоксикация вызывает поражение различных органов и систем организма, что делает оправданным использование термина «алкогольная болезнь». В рамках этого заболевания описаны патология сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, головного мозга и периферических нервов и мышц. Алкогольное поражение периферической нервной системы отмечается в 5 раз чаще, чем поражение центральной нервной системы, и является наиболее частым осложнением хронической алкогольной интоксикации [1]. Несмотря на распространенность, вопросы патогенеза и лечения алкогольной полиневропатии (АПН) остаются недостаточно изученными.

Обсуждаются два ведущих патогенетических механизма: прямое токсическое действие этанола и его метаболитов и недостаточное питание с дефицитом витаминов группы В, в частности тиамина [3—5]. Схема патогенеза АПН представлена на рис. 1.

Активной формой тиамина является дифосфат тиамин, который служит кофактором нескольких ферментов, участвующих в катаболизме углеводов, биосинтезе ряда элементов клетки, продукции составляющих для защиты от оксидантного стресса и синтеза пентоз, являющихся предшественниками нуклеиновых кислот. Алкоголь уменьшает всасывание тиамин в тонком кишечнике, сокращает запас тиамин в печени, снижает его внутриклеточное фосфорилирование, что приводит к дефициту активной формы этого витамина [6]. В организме тиаминдефицитное состояние сопровождается различными изменениями метаболизма глюкозы. В результате снижается встраивание липидов в миелин; нарушается биосинтез и метаболизм нейромедиаторов; образуются зоны с лактатацидозом и внутриклеточным накоплением кальция, которые способствуют проявлению нейротоксических эффектов алкоголя. Эти данные подтверждают точку зрения, согласно которой невропатия при хроническом алкоголизме обусловлена дефицитом витамина В<sub>1</sub> [4, 17].

Предполагается также прямое токсическое действие этанола и его метаболитов на нейроны посредством индуцирования глутаматной нейротоксичности в результате снижения выработки белка нейрофиламентов или нарушения быстрого аксонального транспорта [8]. Вследствие нарушенного метаболизма этанола образуются цитотоксические белки, обратимо поражающие клетки нервной системы. Прямое токсическое действие алкоголя подтверждается результатами клинических исследований, в которых показан дозозависимый эффект между количеством принимаемого этанола и тяжестью полиневропатии [2, 5, 9, 10].

В литературе встречаются противоречивые данные относительно частоты АПН. Так, по одним данным, клинические признаки поражения периферических нервов отмечаются в 9—35% случаев [5, 11]. В других исследованиях на основании результатов электромиографии (ЭМГ) установлено, что субклиническое поражение периферической нервной системы встречается в 50—67% случаев [1, 3]. F. Behse и F. Buchtall в 1977 г. высказали предположение, что ежедневный прием 100 мл этилового спирта в день (3 л пива или 300 мл крепких спиртных напитков) в течение 3 лет является минимальным объемом алкоголя, достаточным для развития полиневропатии [12].

С учетом патогенетических факторов развития невропатии при хроническом алкоголизме оправданным является выделение АПН без дефицита тиамин и с АПН дефицитом тиамин, различающихся по клиническим проявлениям [4, 9].

*АПН без дефицита тиамин* представляет собой медленно прогрессирующую дистальную симметричную сенсорную (в большинстве случаев) или сенсорно-моторную полиневропатию с преимущественным поражением нижних конечностей.

Первыми симптомами АПН без дефицита тиамин являются неприятные болезненные ощущения (чувство жжения или горения) в стопах и лодыжках и парестезии (ощущения онемения, покалывания). Постепенно данные клинические проявления могут распространиться и на проксимальные отделы ног. Указанные субъективные сенсорные расстройства отмечаются у большинства пациентов и не коррелируют с выраженностью объективных неврологических нарушений в чувствительной и двигательной сферах. В некоторых случаях возникновение этих сенсорных нару-

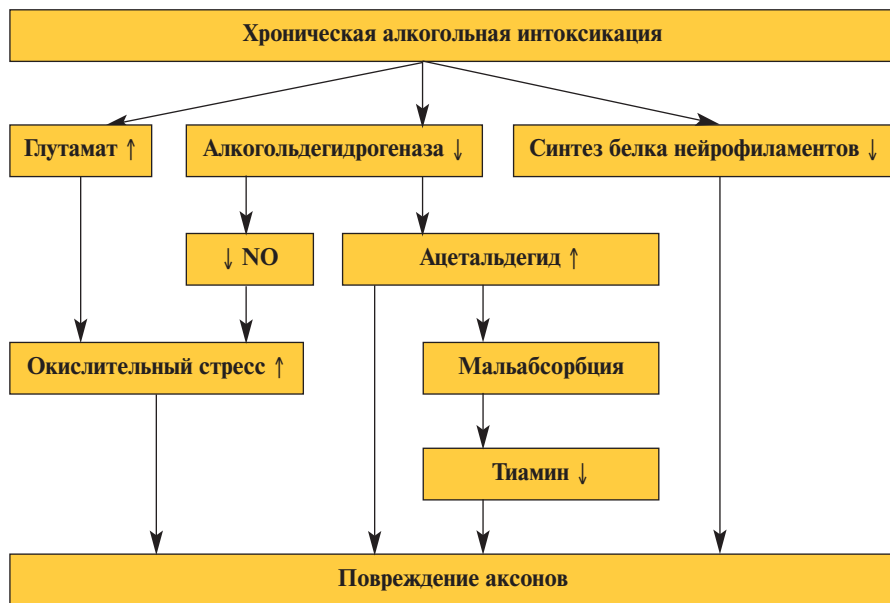


Рис. 1. Патогенез алкогольной полиневропатии

шений наблюдается в период абстиненции. Характерно также развитие болевого синдрома. Частота невропатического болевого синдрома при АПН составляет 25—45%. Часто уже в дебюте заболевания отмечаются болезненные мышечные спазмы (крампи) в ногах [9].

При неврологическом осмотре у пациентов выявляется выраженное снижение болевой и температурной чувствительности невропатического типа. В случаях тяжелого течения АПН возможно наличие нарушений глубокой чувствительности. Отмечается раннее снижение или выпадение ахилловых рефлексов. По мере прогрессирования заболевания сенсорные невропатические симптомы отмечаются и в проксимальных отделах ног, а в более тяжелых случаях — в дистальных отделах рук и нижних отделах туловища. Про-

грессирование чувствительных нарушений обычно медленное, от месяцев до нескольких лет, хотя возможно и внезапное развитие в течение нескольких дней. Приблизительно у половины пациентов отмечается умеренная слабость разгибателей пальцев ног и стоп, и лишь у небольшой части из них развивается слабость мышц кистей [12]. Несмотря на то, что для АПН типичной считается дистальная мышечная слабость, у ряда пациентов отмечается слабость и проксимальных групп мышц. В ряде случаев возможно доминирование мышечной слабости в проксимальных отделах ног, вероятно, обусловленное наличием хронической алкогольной миопатии [2]. Вегетативные нарушения при АПН, такие как затруднение мочеиспускания, запоры и ортостатическая гипотензия, выражены умеренно, тогда как нарушения потоотделения, тахикардия покоя, изменения окраски

кожных покровов, отечность и гиперпигментация кожи, дистрофические изменения ногтей, нарушения зрачковых реакций отмечаются у большинства пациентов [10].

Таким образом, хроническая АПН без дефицита тиамин дебутирует как невропатия с преимущественным поражением тонких волокон, входящих в состав периферических нервов, и проявляется нарушением болевой и температурной чувствительности, а также вегетативными расстройствами. По мере прогрессирования заболевания в патологический процесс вовлекаются более толстые двигательные волокна.

АПН с дефицитом тиамин представляет собой дистальную симметричную сенсорно-моторную или моторно-сенсорную полиневропатию, развивающуюся на фоне длительного запойного приема алкоголя, дефицита питания и, соответственно, потребления витаминов, и сопровождающаяся значительным снижением массы тела [7, 11].

Первыми симптомами АПН с дефицитом тиамин являются парестезии и/или мышечная слабость в дистальных отделах ног, распространяющиеся в восходящем направлении. Прогрессирование чувствительных и двигательных нарушений может быть как острым (в течение 1 мес), так и хроническим (более 1 года). При данной форме невропатии в клинической картине возможно доминирование как сенсорных, так и моторных расстройств. При этом ноги поражаются практически в 100% случаев, а руки — более чем в 50%. У пациентов выявляется выраженное снижение не только поверхностной, но и глубокой чувствительности, что указывает на поражение толстых наиболее быстропроводящих волокон периферических

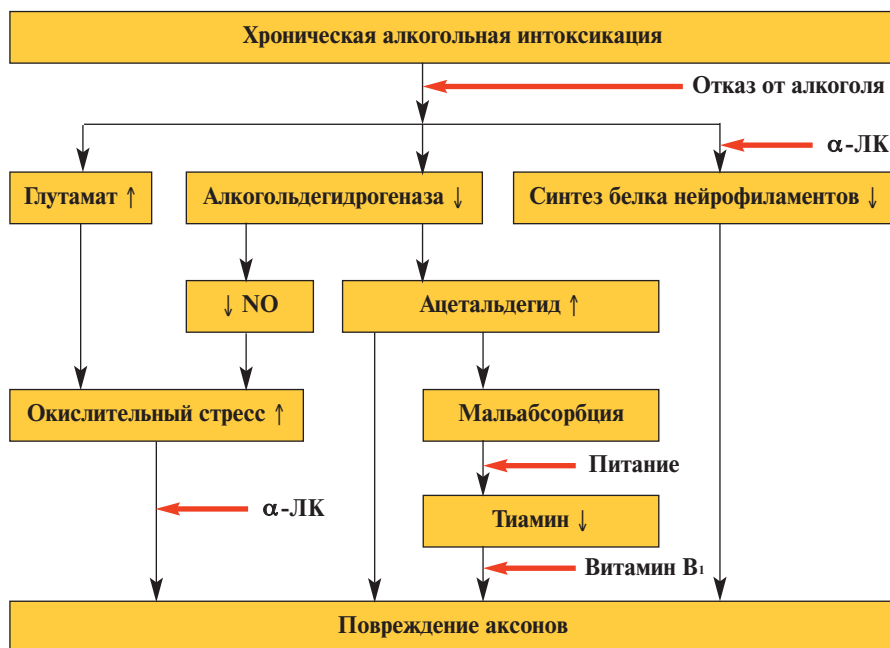


Рис. 2. Лечение алкогольной полиневропатии

# Нейропатическая боль?



С самого начала...

# МИЛЬГАММА®

сохраняет нервные волокна



- ✓ Прямое нейротропное действие
- ✓ Неотъемлемый компонент терапии болевых и корешковых синдромов, остеохондроза позвоночника, полиневропатии, мононевропатии, миалгии
- ✓ Безболезненные инъекции



нервов. Болевой синдром при АПН с дефицитом тиамин встречается реже, чем при АПН без дефицита тиамин. Отмечается раннее снижение или выпадение сухожильных рефлексов. Первоначально мышечная слабость выявляется в разгибателях стоп, по мере прогрессирования заболевания распространяется в проксимальном направлении, приводя к полной обездвиженности больного. Мышцы конечностей атрофируются с развитием контрактур. В сыворотке крови отмечаются снижение концентрации различных витаминов группы В, наличие мегалобластной анемии [4, 7].

В случаях подозрения на алкогольный генез полиневропатического синдрома необходимо получение объективных данных (от родственников пациента) о количестве и качестве потребляемых алкогольных напитков, частоте их приема. Необходимо уточнять, имеется ли у пациента дефицит питания. Обязательным условием постановки диагноза АПН является исключение других возможных причин невропатии, так как патогномичных симптомов АПН не существует [13].

Комплекс методов, используемых в диагностике АПН, включает следующее.

**Клинические методы:** неврологическое обследование; специальные опросники (ВАШ, Мак—Гилла, NTSS).

**Лабораторные методы:** определение уровней аспартаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы,  $\gamma$ -глутамилтрансферазы, иммуноглобулина А, активности транскетолазы; жидкостная хроматография тиамин пиридофосфата.

**Нейрофизиологические методы:** электромиография, количественное сенсорное тестирование.

**Морфологические методы:** биопсия нерва, кожи, мышцы.

Указанный комплекс методов позволяет диагностировать АПН на самой ранней (субклинической) стадии, когда функциональные нарушения периферического нейромоторного аппарата преобладают над структурными и носят потенциально обратимый характер. «Доклиническая» (электрофизиологическая) диагностика АПН является важным фактором успешного лечения. К обязательным условиям относится полное прекращение приема алкоголя с восстановлением полноценного сбалансированного питания и возмещением необходимых витаминов, преимущественно тиамин, а также пиридоксин, цианокобаламин, фолиевой кислоты. Перед началом терапии желательно определение уровня тиамин в крови или оценка транскетолазной активности эритроцитов.

Традиционно в терапии АПН используют витамины группы В, в первую очередь тиамин, способствующие восстановлению структуры и функции нервных волокон, улучшающие микроциркуляцию, регулирующие процессы всасывания в желудочно-кишечном тракте, оказывающие анальгетическое действие. К недостаткам водорастворимых витаминов группы В следует отнести их низкую биодоступность при пероральном приеме в терапевтических дозах.

Бенфотиамин, синтезированный в середине XX в., представляющий собой липофильное вещество с тиаминоподобной активностью, обладает значительно большей биодоступностью, не разрушается тиаминазой кишечника; всасывание препарата увеличивается пропорционально принятой дозе, в большем количестве накапливается в эритроцитах и цереброспинальной жидкости [14].

В настоящее время в клинической практике широко применяются комплексные препараты витаминов группы В в терапевтических дозах — мильгамма и мильгамма композитум. Мильгамма — инъекционный препарат, содержащий 100 мг тиамин, 100 мг пиридоксин, 1000 мкг цианокобаламин, а также 20 мг лидокаин. За счет наличия в составе местного анестетика лидокаин и малого (2 мл) объема ампулы инъекции мильгаммы практически безболезненны и повышают приверженность больного лечению. Мильгамма композитум выпускается в форме драже для перорального приема и содержит 100 мг бенфотиамин и 100 мг пиридоксин. Курс терапии состоит из 10 внутримышечных инъекций мильгаммы с последующим пероральным приемом мильгаммы композитум в течение 2 мес по 1 драже 3 раза в день. Инъекции позволяют быстро достичь терапевтических концентраций активных компонентов в организме, а драже мильгамма композитум усиливают и пролонгируют лечебный эффект. Многолетний опыт применения этих препаратов в клинике и многочисленные клинические исследования показали высокую эффективность и безопасность терапии мильгаммой и мильгаммой композитум [2, 14].

Антиоксидантная терапия рассматривается как один из патогенетически обоснованных путей коррекции токсического воздействия алкоголя на нервную систему. К наиболее эффективным антиоксидантам относятся препараты  $\alpha$ -липоевой кислоты ( $\alpha$ -ЛК), в частности тиогама. В экспериментах показано, что препараты  $\alpha$ -ЛК не только уменьшают проявления оксидантного стресса, но и влияют на увеличение содержания в нерве нейротрофических факторов, в том числе фактора роста нерва. Кроме того, получены доказательства прямого детоксикационного воздействия  $\alpha$ -ЛК при этанолобулусловленной нейротоксичности *in vivo* [15]. Установлено, что препараты  $\alpha$ -ЛК эффективны у 70% пациентов с АПН.  $\alpha$ -ЛК действует на сенсорные и моторные симптомы полиневропатии, а также оказывает умеренный анальгетический эффект [13]. Тиогама — единственный на рынке препарат, который выпускается в том числе и в виде флаконов с готовым раствором для инфузий, не требующим дополнительного разведения. Использование меглуминовой соли  $\alpha$ -ЛК позволяет существенно снизить частоту побочных эффектов.

На основании современных представлений о патогенезе АПН разработана следующая схема лечения заболевания (рис. 2).

Для терапии невропатического болевого синдрома при АПН применяют антиконвульсанты карбамазепин, габапентин (габагамма) и антидепрессанты (трициклические — amitриптилин; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина — флуоксетин, пароксетин; ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина — венлафаксин, дулоксетин). Лечение следует начинать с минимальной терапевтической дозы, постепенно повышая ее до достижения эффекта или развития побочных эффектов. Часто требуется комбинированная терапия с применением препаратов с различными механизмами действия и, по возможности, неперекрывающимся спектром побочных эффектов [1, 16, 17].

Длительность и эффективность лечения АПН определяют выраженностью невропатических симптомов и показателями ЭМГ в динамике.

## ЛИТЕРАТУРА

- Vittadini G., Buonocore M., Colli G. et al. Alcoholic polyneuropathy: a clinical and epidemiological study. Alcohol and Alcoholism 2001;36(5):393—400.
- Ангельчева О. И. Алкогольная полиневропатия. Неврол журн 2006;11(1):51—5.
- Ammendola A., Gemini D., Iannacore S. et al.

Gender and peripheral neuropathy in chronic alcoholism: a clinical — electroneurographic study. Alcohol and Alcoholism 2001;35(4):388—71.

4. Koike H., Iijima M., Sugiura M. et al. Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy. Ann Neurol 2003;54(1):19—29.

5. Kucera P., Balaz M., Varsik P. et al. Pathogenesis of alcoholic neuropathy. Bratisl Lek Listy 2002;103(1):26—9.

6. Singleton C.K., Martin P.R. Molecular mechanisms of thiamine utilization. Cur Mol Med 2001;1(2):197—207.

7. Windebank A.J. Polyneuropathy due to nutritional deficiency and alcoholism. In: Dyck P.J. Thomas P.K. Griffin J.W. Peripheral Neuropathy. 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1993:1310—21.

8. Ortiz-Plata A., Palencia G., Garcia E. et al.

Ultrastructural changes in limb distal nerves of rats

with alcoholism and/or malnutrition before and after dietary correction. J Appl Toxicol 1998;18(2):89—92.

9. Koike H., Mori K., Misu K. et al. Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status. Neurology 2001;56(12):1727—32.

10. Monforte R., Estruch R., Valls-Sole J. et al. Autonomic and peripheral neuropathies in patients with chronic alcoholism. A dose-related toxic effect of alcohol. Arch Neurol 1995;52(1):45—51.

11. Victor M., Ropper A.H. The Adams and Vectors Principles of Neurology. Diseases of the nervous system due to nutritional deficiency. Seventh Ed. McGraw-Hill Inc 2001;1205—32.

12. Behse F., Buchthal F. Alcoholic neuropathy: clinical, electrophysiological, and biopsy findings. Ann Neurol 1977;2:95—110.

13. Ангельчева О.И., Зиновьева О.Е., Яхно Н.Н. Нервно-мышечные нарушения при хрониче-

ском алкоголизме. М.:

МЕД-пресс, 2009.

14. Woelk H., Lehl S., Bitsch R. et al. Benfotiamine in treatment of alcoholic polyneuropathy: an 8-week randomized controlled study (BAP 1 Study). Alcohol and Alcoholism 1998;33(6):631—8.

15. Бустаманте Д., Лодж Д., Маркоччи Л. и др. Метаболизм α-липоевой кислоты в печени при различных формах патологии. Межд мед журн 2001;2:133—42.

16. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004.

17. Яхно Н.Н. Применение противосудорожных препаратов для лечения хронических неврогенных болевых синдромов.

В кн.: Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике. СПб.: МИА, 1994;317—25.

С.А. Румянцева<sup>1</sup>, В.А. Ступин<sup>1</sup>, Е.В. Силина<sup>2</sup>, В.В. Михальский<sup>1</sup>, А.И. Переведенцев<sup>1</sup>, Д.Д. Рыжова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>РГМУ, <sup>2</sup>ММА им. И.М. Сеченова, <sup>3</sup>ГКГ № 15 г. Москвы

## Метаболическая коррекция неврологических осложнений сахарного диабета

### METABOLIC CORRECTION OF NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF DIABETES MELLITUS

S.A. Rumyantseva<sup>1</sup>, V.A. Stupin<sup>1</sup>, E.V. Silina<sup>2</sup>, V.V. Mikhalsky<sup>1</sup>, A.I. Perevedentsev<sup>1</sup>, D.D. Ryzhova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Russian State Medical University; <sup>2</sup>I.M. Sechenov Moscow Medical Academy;

<sup>3</sup>City Clinical Hospital № 15, Moscow

The concepts of the metabolic and vascular mechanisms responsible for the occurrence and progression of neurological complications of diabetes mellitus are presented. The results of some investigations demonstrating the efficacy of actovegin in the treatment of diabetic polyneuropathy, encephalopathy, and diabetic foot syndrome are given.

**Key words:** diabetes mellitus, neurological metabolic complications, diabetic polyneuropathy, encephalopathy.

Sofya Alekseevna Rumyantseva: [sofirum@yandex.ru](mailto:sofirum@yandex.ru)

Сахарный диабет (СД) — неуклонно прогрессирующее заболевание, поражающее преимущественно лиц трудоспособного возраста, быстро приводящее к инвалидизации из-за развития системных осложнений.

СД 1-го типа (инсулинозависимый) — аутоиммунное заболевание, развивающееся при наследственной предрасположенности (при наличии диабетональных HLA-гаплогенов 6-й хромосомы или генетически обусловленных ограничений способности β-клеток к регенерации). В этих случаях под действием провоцирующих факторов внешней среды (вирусная инфекция, цитотоксические вещества и т.д.), возникают поражения β-клеток поджелудочной железы, перестают синтезировать инсулин. Более сложен патогенез СД 2-го типа (инсулинозависимого), который является гетерогенным заболеванием, характеризующимся нарушением секреции инсулина и/или чувствительности к инсулину рецепторов периферических тканей (инсулинорезистентность). Инсулин в организме играет роль проводника, активирующего не столько проникновение глюкозы в клетку, сколько реализующего механизмы доставки глюкозы непосредственно в крипты митохондрий, где осуществляется процесс аэробного гликолиза (цикла Кребса). К этиологическим факторам развития инсулинозависимого СД отно-

сят: генетические дефекты (гена 11-й хромосомы, отвечающего за нарушение секреции инсулина, и/или гена 12-й хромосомы, ответственного за развитие инсулинорезистентности); аномальные алиментарные факторы (избыточное высококалорийное питание с большим количеством углеводов, избыточный прием алкоголя); ожирение, гиподинамию; сочетание врожденных и алиментарных факторов.

Сложилось так, что в основном пациентами с СД занимаются только эндокринологи, что, к сожалению, не всегда позволяет обеспечивать профилактическую направленность медицинской помощи, особенно на ранних этапах развития болезни. Актуальность тезиса «предупредить болезнь, а не лечить ее», который пока не реализуется при лечении диабета, ярко иллюстрируется неуклонным ростом числа больных и расходов на их лечение, которые тяжким бременем ложатся на бюджеты практически всех стран мира. Широкое распространение СД в популяции и широкий спектр его осложнений дают основание рассматривать СД как одну из наиболее значимых на сегодня медико-социальных проблем. Так, по данным ВОЗ, в мире в настоящее время насчитывается более 180 млн больных СД; не меньшее число людей уже болеют, но пока не знают о своем заболевании; каждые 13—15 лет