



Алкогольная полиневропатия: клинико-патогенетические варианты, принципы диагностики и лечения

А.Ю. Емельянова, О.Е. Зиновьева

Адрес для переписки: Ольга Евгеньевна Зиновьева, zinovyevalga@yandex.ru

В статье рассматриваются эпидемиология, клинические проявления, методы диагностики и лечения самого частого осложнения алкогольной болезни – алкогольной полиневропатии. Оценивается роль антиоксидантов и витаминов группы В в лечении алкогольной полиневропатии.

Ключевые слова: алкоголь, невропатия, альфа-липоевая кислота, витамины группы В

Эпидемиология

Алкоголизм – распространенное и социально значимое явление. Около 2 млрд человек во всем мире употребляют спиртные напитки, а более 76 млн страдают от алкогольной зависимости. Хронический алкоголизм – это заболевание, которое характеризуется синдромом наркоманической алкогольной зависимости. Последний ведет к развитию специфических соматических, нервно-психических расстройств, возникновению социальных конфликтов [1].

В настоящее время алкоголизм и непосредственно связанные с ним заболевания занима-

ют третье место среди причин смерти, уступая только сердечно-сосудистым заболеваниям и новообразованиям. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, во всем мире в результате употребления алкоголя ежегодно умирает 3,3 млн человек, что составляет 5,9% всех смертельных случаев [2]. Потребление алкоголя часто приводит к смерти и инвалидности лиц трудоспособного возраста. В возрастной группе 20–39 лет примерно 25% всех случаев смерти обусловлены алкоголем [2]. За последние полвека уровень потребления спиртных напитков в России вырос в несколько раз.

По данным 2010 г., представленным в докладе Всемирной организации здравоохранения, Россия занимает четвертое место в мире по показателю потребления алкоголя (15,1 л в год) на душу населения в возрасте 15 лет и старше [2].

Клиническая картина

Согласно современным представлениям, алкогольная болезнь – заболевание, при котором длительная интоксикация этанолом приводит к возникновению характерных структурных изменений в органах и системах организма, проявляющихся соответствующей клинической симптоматикой (комплекс психических, неврологических и соматических расстройств) [3].

Наиболее распространенное осложнение алкогольной болезни – алкогольная полиневропатия, которая встречается чаще, чем алкогольная миопатия (диагностируется у 30–60% больных), цирроз печени (15–20%), поражение желудочно-кишечного тракта (30–50%), кардиомиопатия (15–35%), энцефалопатия (1%) [4, 5].



По данным различных авторов, частота клинических форм алкогольной полиневропатии составляет 9–30%, субклинических форм – до 67–70% [6].

В настоящее время выделяют две основные формы алкогольной полиневропатии: острую/подострую и хроническую, которые имеют различную клиническую картину и механизмы развития, но могут сочетаться друг с другом [7, 8].

Хроническая алкогольная полиневропатия

Морфологическая основа поражения периферических нервов при хронической алкогольной интоксикации – аксональная дегенерация, которой сопутствует вторичная миелопатия в виде сегментарной де- и ремиелинизации.

Чаще развивается хроническая токсическая полиневропатия, которая обусловлена прямым токсическим воздействием этанола и его метаболитов и сопровождается преимущественным поражением тонких миелинизированных и немиелинизированных волокон. Последние проводят болевую и температурную чувствительность и обеспечивают вегетативно-трофические функции.

В клинических исследованиях доказано, что алкоголь оказывает прямое дозозависимое токсическое влияние на вегетативные и соматические нервные волокна. Средняя суточная доза алкоголя свыше 100 г значительно увеличивает вероятность развития полиневропатии, а тяжесть ее клинических проявлений напрямую зависит от суммарной дозы этанола [7, 8]. Механизмы токсического действия этанола на периферические нервы все еще изучены недостаточно.

Предполагается, что токсическое действие этанола и его метаболитов на нейроны осуществляется посредством активации рецепторов глутамата в спинном мозге и, следовательно, индуцирования глутаматной нейротоксичности, активации процессов свободнорадикального перекисного

окисления липидов, повышения продукции провоспалительных цитокинов. Кроме того, этанол приводит к снижению синтеза и нарушению нормальной конфигурации (мисфолдинг) белков цитоскелета нервного волокна и замедлению аксонального транспорта [7, 9, 10]. У многих представителей азиатской расы нарушен нормальный метаболизм этанола вследствие наличия мутации гена, кодирующего синтез фермента альдегиддегидрогеназы. В результате уровень токсичного ацетальдегида в организме может превышать норму более чем в 20 раз.

Ацетальдегид способен образовывать комплексы с нормальными белками, превращая их в цитотоксические белки, которые в свою очередь поражают нейроны, миоциты, гепатоциты, приводя к развитию цирроза печени, что еще больше усугубляет тяжесть токсической алкогольной полиневропатии. В экспериментальных исследованиях получены данные об активации этанолом клеток микроглии спинного мозга, повышении функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadреналовой систем [11]. Указанные изменения совместно с алкогольиндуцированным окислительным стрессом играют существенную роль в формировании центральной сенситизации в спинном мозге и, следовательно, в развитии невропатического болевого синдрома, феноменов гиперестезии и аллодинии при алкогольной полиневропатии. В целом нейроны периферической нервной системы более уязвимы к действию токсических продуктов метаболизма алкоголя, чем нейроны центральной нервной системы, защищенные гематоэнцефалическим барьером.

При токсической алкогольной полиневропатии поражаются преимущественно слабомиелинизированные волокна, поэтому в клинической картине доминируют сенсорные и вегетативные

расстройства. У большинства пациентов наиболее ранними клиническими симптомами являются парестезии (ощущения «покалывания», «ползания мурашек»), а также онемение в дистальных отделах ног, часто наблюдаются крампи в мышцах голени и стоп. Одновременно или несколько позднее могут присоединиться чувство «жжения», невропатические боли в конечностях, носящие мучительный «жгучий», «стреляющий» характер, усиливающиеся в ночное время. Возможно развитие синдрома беспокойных ног, клиническую основу которого составляет императивное желание двигать конечностями вследствие неприятных ощущений в них, более выраженное в ночное время.

Токсическая алкогольная полиневропатия прогрессирует медленно – в течение нескольких месяцев или лет. Начиная с поражения дистальных отделов нижних конечностей, симптомы распространяются на проксимальные отделы ног, нижние отделы туловища, а в более тяжелых случаях – и на верхние конечности. При данной клинической форме сенсорный дефект преобладает над моторным, а у половины пациентов даже при длительном течении болезни двигательных нарушений не возникает. Между тем у других больных присоединяется слабость преимущественно в разгибателях стоп и пальцев, развивается гипотрофия мышц дистальных отделов ног, при длительном течении болезни – слабость в проксимальных отделах ног и кистях рук, возникают затруднения ходьбы.

У значительной части пациентов отмечается вегетативная дисфункция, проявляющаяся гипергидрозом ладоней и стоп, трофическими нарушениями, изменениями окраски кожных покровов, отеками, а также ортостатической гипотензией, тахикардией покоя, запорами, гастропарезом. Нарушение веге-

Неврология



тативной иннервации внутренних органов еще более усугубляет метаболические расстройства, вызванные токсическим действием этанола и его метаболитов. Периферическая вегетативная недостаточность повышает риск внезапной смерти вследствие безболевых форм инфаркта миокарда.

При объективном неврологическом исследовании у пациентов чаще всего обнаруживаются нарушения болевой и температурной чувствительности по полиневропатическому типу в виде гипестезии или гиперестезии, в некоторых случаях могут развиваться симптомы аллодинии. Как правило, уже на ранних стадиях заболевания отмечается угасание или выпадение ахилловых рефлексов. При дальнейшем прогрессировании патологического процесса выявляется снижение или выпадение коленных рефлексов, сухожильных рефлексов с рук, присоединение слабости и гипотрофии мышц конечностей.

Острая и подострая алкогольная полиневропатия

Наряду с хронической алкогольной полиневропатией, характеризующейся медленно прогрессирующим поражением чувствительных, двигательных и вегетативных волокон периферических нервов, отмечаются также случаи алкогольной полиневропатии с острым или подострым развитием симптоматики [6, 7, 12, 13]. В патогенезе данной формы алкогольной полиневропатии ведущая роль отводится дефициту витамина B_1 (тиамина) и, возможно, других витаминов группы В. Употребление алкоголя приводит к дефициту тиамин в организме несколькими путями. Этанол уменьшает всасывание тиамин в тонкой кишке, сокращает запас тиамин в печени, снижает его внутриклеточное фосфорилирование, что приводит к уменьшению образования активной формы этого витамина – тиамин дифосфата [7, 14–16]. Кроме того,

у пациентов, страдающих хроническим алкоголизмом, как правило, наблюдается неполноценное, несбалансированное питание, у многих из них развиваются заболевания желудочно-кишечного тракта (гастроудоденит, язвенная болезнь, панкреатит), приводящие к нарушениям всасывания.

Уменьшение содержания тиамин в организме приводит к сокращению концентрации его активной формы – дифосфата тиамин, который служит кофактором нескольких ферментов, участвующих главным образом в катаболизме углеводов, биосинтезе ряда составных элементов клетки, компонентов эндогенной антиоксидантной системы, синтезе пентоз – предшественников нуклеиновых кислот. В результате дефицита витамина B_1 снижается встраивание липидов в миелин, нарушается биосинтез и метаболизм нейромедиаторов, в нейронах образуются зоны с лактацидозом и внутриклеточным накоплением кальция, которые потенцируют нейротоксический эффект алкоголя. Эти данные подтверждают точку зрения, согласно которой невропатия при хронической алкогольной интоксикации обусловлена дефицитом витамина B_1 [7, 11, 16].

Как правило, развитию острой или подострой алкогольной полиневропатии предшествует различной продолжительности период запоя, неполноценное питание, потеря веса. У многих пациентов имеются и другие проявления дефицита тиамин – энцефалопатия Вернике – Корсакова, дилатационная кардиомиопатия. При хронической алкогольной интоксикации может наблюдаться дефицит и других витаминов группы В (B_{12} , B_6 , B_2), никотиновой и фолиевой кислот, витамин Е. Полидефицитарным состоянием могут быть обусловлены особенности клинических симптомов полиневропатии в каждом конкретном случае, но снижение содержания этих веществ не является определяющим в разви-

тии поражения периферических нервов.

В отличие от токсической, при тиаминдефицитной полиневропатии, как правило, отмечается острое или подострое развитие симптоматики, хотя возможны и случаи медленного прогрессирования. Начальным симптомом, как и при хронической форме алкогольной полиневропатии, может быть онемение в дистальных отделах ног, однако у большинства пациентов вследствие поражения толстых миелинизированных волокон развиваются серьезные нарушения глубокой чувствительности, проявляющиеся синдромом сенситивной атаксии (ощущением «подушки» под стопами, неустойчивостью и пошатыванием при ходьбе, усиливающимся при закрывании глаз). Нарушения чувствительности отмечаются также в дистальных отделах рук.

Еще одна особенность тиаминдефицитной полиневропатии – раннее развитие и доминирование в клинической картине двигательных нарушений. Через несколько дней или недель после первых симптомов заболевания дебютирует и нарастает нижний вялый парез, а затем и тетрапарез. Слабость мышц конечностей и сенситивная атаксия могут быть выражены значительно, ограничивая способность больных к самостоятельному передвижению. Болевой синдром и вегетативная дисфункция при данной форме полиневропатии встречаются реже и проявляются значительно меньше, чем при хронической токсической алкогольной полиневропатии.

При неврологическом исследовании обнаруживаются нижний парез или тетрапарез с преобладанием двигательных нарушений в дистальных отделах конечностей, нарушения поверхностной и глубокой чувствительности по полиневропатическому типу, сенситивная атаксия. Часто отмечается снижение или выпадение сухожильных и периосталь-



ных рефлексов с нижних и в ряде случаев с верхних конечностей. У части больных в патологический процесс могут вовлекаться черепные нервы, что проявляется легкими бульбарными и глазодвигательными нарушениями.

Смешанная форма алкогольной полиневропатии

Наиболее распространена смешанная форма алкогольной полиневропатии, при которой в различных соотношениях и вариациях сочетаются признаки токсической и тиаминдефицитной полиневропатии. Результаты исследований указывают, что на ранних стадиях алкогольной полиневропатии вследствие прямого токсического действия этанола и его метаболитов в отсутствие дефицита питания и нарушений всасывания в кишечнике страдают тонкие волокна нервов ног, проводящие болевую и температурную чувствительность. При прогрессировании заболевания и присоединении дефицита витаминов группы В в патологический процесс вовлекаются толстые хорошо миелинизированные проприоцептивные и двигательные волокна периферических нервов [7, 8, 17].

Диагностика

Клинические симптомы алкогольной полиневропатии неспецифичны, поэтому при постановке диагноза важно оценить наркологический статус и питание пациента. Лабораторные показатели, как правило, отражают степень поражения печеночной ткани вследствие алкогольной интоксикации. Ранним признаком поражения печени считается повышенный уровень печеночных трансаминаз (аспартат- и аланинаминотрансферазы) или гамма-глутамилтранспептидазы. Для уточнения наличия дефицита тиамин и других витаминов группы В производится исследование их концентрации в сыворотке крови. Дефицит тиамин подтверждается также снижением транскеталазной активности эритроци-

тов, коррелирующей с уровнем тиамин в крови. Исследование цереброспинальной жидкости, как правило, изменений не выявляет [18]. Основным методом диагностики алкогольной полиневропатии признана электронейромиография, которая позволяет объективизировать уровень, характер и степень поражения периферических нервов. Для алкогольной полиневропатии характерна генерализованная симметричная сенсорно-моторная, преимущественно дистальная аксонопатия с признаками вторичной миелинопатии.

При проведении стимуляционной электронейромиографии может обнаруживаться снижение амплитуды потенциалов действия чувствительных и двигательных нервов, что отражает поражение осевого цилиндра нервного волокна – аксонопатию. Кроме того, отмечается уменьшение скорости распространения возбуждения по двигательным и чувствительным волокнам нервов конечностей в дистальных и проксимальных отделах, что является признаком миелинопатии. Указанные изменения могут наблюдаться у пациентов, не имеющих клинических признаков алкогольной полиневропатии, то есть на субклинической стадии поражения нервов конечностей. По мере прогрессирования заболевания и нарастания неврологического дефицита в сенсорной и моторной сферах снижаются значения амплитуд моторных и сенсорных ответов и скорости распространения возбуждения по нервам. У пациентов с острой и подострой формой алкогольной полиневропатии, обусловленной дефицитом тиамин, отмечается более выраженное снижение амплитуды моторного ответа и скорости распространения возбуждения по двигательным волокнам нервов конечностей по сравнению с аналогичными показателями при токсической алкогольной полиневропатии. Указанные результаты электронейромиографии коррелируют с более выра-

Учитывая доказанную роль окислительного стресса в патогенезе алкогольиндуцированного поражения периферических нервов, обоснованно использование антиоксидантов. Наиболее широко применяются при лечении полиневропатии алкогольного генеза препараты альфа-липоевой кислоты, в частности Эспа-Липон

женным двигательным дефектом у пациентов с тиаминдефицитной полиневропатией [7, 19–21].

В диагностике различных клинических форм алкогольной полиневропатии используется также игольчатая электромиография, которая позволяет количественно оценить параметры потенциалов действия двигательных единиц и выявить признаки денервации в мышце, обусловленные поражением аксона, – положительные острые волны, потенциалы фибрилляций.

Однако следует учитывать, что отсутствие патологических изменений по данным электронейромиографии еще не означает отсутствие поражения периферических нервов. Метод электронейромиографии позволяет оценить состояние толстых миелинизированных волокон периферических нервов. В то же время при хронической токсической форме алкогольной полиневропатии поражаются преимущественно тонкие слабомиелинизированные или немиелинизированные волокна, поэтому в этих случаях показатели электронейромиографии остаются в пределах нормы. Для диагностики поражения тонких волокон периферических нервов используются следующие методики: количественное сенсорное тестирование, лазерные вызванные потенциалы, вызванные потенциалы на термическую стимуляцию, исследование интраэпидермальных нервных волокон.

**Лечение**

Учитывая многофакторность механизмов патогенеза алкогольной полиневропатии, а также сочетанное поражение печени и желудочно-кишечного тракта, лечение во всех случаях требует комплексного подхода под наблюдением врачей различных специальностей: невролога, терапевта, гепатолога, гастроэнтеролога. Прогноз при алкогольной полиневропатии в большинстве случаев благоприятный, неврологические функции восстанавливаются, однако, как правило, сохраняется резидуальный неврологический дефект. Кроме того, для лечения требуется длительный период времени, поскольку аксональная регенерация и коллатеральный спрутинг протекают медленно [7, 22].

Обязательное условие эффективного лечения алкогольной полиневропатии, как и других проявлений алкогольной болезни, – полный отказ от употребления алкогольных напитков, восстановление полноценного сбалансированного питания с достаточным количеством витаминов и белка, а также физическая реабилитация пациента.

У многих пациентов, страдающих алкогольной полиневропатией, отмечается невропатический болевой синдром. В терапии невропатических болей используются препараты из группы антидепрессантов и антиконвульсантов, а также их комбинации. Среди антидепрессантов наибольшую эффективность в лечении невропатических болей доказали трициклические антидепрессанты (амитриптилин), а также ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина – дулоксетин и венлафаксин (уровень доказательности В). Альтернативу представляет терапия антиконвульсантами – прегабалином (уровень доказательности А), габапентином (уровень доказательности В). Меньшую эффективность в клинических исследованиях показали антиконвульсанты из группы вальпроевой кислоты и ламотриджин [7, 8, 11].

Антиоксиданты в лечении**алкогольной полиневропатии**

Учитывая доказанную роль окислительного стресса в патогенезе алкогольиндуцированного поражения периферических нервов, обоснованно использовать препараты из группы антиоксидантов. Наиболее широко применяются при лечении полиневропатии алкогольного генеза препараты альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты, в частности Эспа-Липон.

Альфа-липоевая кислота была открыта Е.Е. Snell и соавт. в 1937 г., которые обнаружили, что определенные бактерии нуждаются для роста в экстракте картофеля [23]. В 1951 г. L.J. Reed и соавт. выделили так называемый картофельный фактор роста (альфа-липоевую кислоту), и вскоре было показано участие альфа-липоевой кислоты как коэнзима в цикле Кребса и в элиминации свободных радикалов [24]. Изначально альфа-липоевая кислота была известна как незаменимый биохимический кофактор для митохондриальных ферментов. Однако в последнее десятилетие было обнаружено, что альфа-липоевая кислота и промежуточный продукт ее обмена дигидролипоевая кислота являются мощными антиоксидантами.

Уникальность альфа-липоевой кислоты как антиоксиданта заключается в способности:

- 1) напрямую элиминировать свободные радикалы;
- 2) регенерировать эндогенные антиоксиданты, такие как глутатион, витамины Е и С;
- 3) редуцировать продукцию свободных радикалов благодаря металл-хелатной активности.

С лечебными целями альфа-липоевую кислоту впервые начали использовать в 1966 г. клиницисты Германии для лечения диабетической полиневропатии и цирроза печени, так как были получены данные о низком уровне альфа-липоевой кислоты у этой категории пациентов [25]. На животных моделях экспериментального диабета было доказано, что альфа-липоевая кислота

улучшает эндоневральный кровоток и проводимость по нерву [25]. За десятилетия клинического применения альфа-липоевой кислоты накоплены многочисленные доказательства ее эффективности в отношении симптомов диабетической полиневропатии.

В то же время работы по изучению эффективности альфа-липоевой кислоты при алкогольной полиневропатии пока единичны. Показано, что альфа-липоевая кислота эффективна у 70% пациентов с алкогольной полиневропатией. Она влияет на полимодальные сенсорные и моторные симптомы, обусловленные поражением различных волокон периферических нервов [25]. Кроме того, имеются доказательства прямого действия альфа-липоевой кислоты при этанол-обусловленной нейротоксичности *in vivo* [25, 26].

Лечение, как правило, начинают с внутривенного введения альфа-липоевой кислоты в суточной дозе 600 мг в течение 14–15 дней. В дальнейшем переходят на таблетированные формы препаратов. Эспа-Липон рекомендовано принимать в дозе 600 мг в сутки утром натощак, продолжительность приема определяется конкретной клинической ситуацией и обычно варьирует от двух до шести месяцев. Препарат в большинстве случаев хорошо переносится пациентами и практически не вызывает побочных эффектов.

Роль витаминов группы В

в лечении пациентов с алкогольной полиневропатией

Витамины группы В, прежде всего В₁ (тиамин), В₆ (пиридоксин), В₁₂ (цианокобаламин), относятся к нейротропным и многие годы широко применяются в лечении заболеваний центральной и периферической нервной системы. Учитывая, что снижение концентрации тиамин (и в ряде случаев других витаминов группы В) в крови отмечается у 40–80% лиц с хроническим алкоголизмом [27], а при тиаминдефицитной (острой и подострой) форме алкоголь-



ной полиневропатии дефицит витамина В₁ является ведущим патогенетическим фактором ее развития, применение витаминов группы В в лечении алкогольной полиневропатии патогенетически обосновано. Перед началом лечения желательны определить концентрацию тиамин в крови или оценить активность транскетолазы эритроцитов [7, 27]. Витамины группы В могут назначаться и в отсутствие их дефицита в связи с активным участием этой группы витаминов в биохимических процессах, обеспечивающих нормальную деятельность структур нервной системы [28].

На практике при лечении алкогольной полиневропатии наиболее часто используют комбинированные препараты витаминов группы В. Помимо тиамин в их состав входят пиридоксин (витамин В₆) и цианкобаламин (витамин В₁₂). Экспериментальные и клинические исследования показали, что компоненты комбинированных препаратов витаминов группы В потенцируют действие друг друга [27].

Активная форма тиамин – дифосфат тиамин необходим для окислительного декарбоксилирования кетокислот (пировиноградной и молочной), синтеза ацетилхолина. Ацетилхолин участвует в углеводном обмене и обеспечении аксонального транспорта, определяющего регенерацию нервной ткани, а также оказывает регулирующее воздействие на трофику нервной системы. Тиамин при алкогольной невропатии, восполняя возникший дефицит и восстанавливая активность ключевых ферментов, позволяет приостановить прогрессирование полиневропатии и способствует более полному и быстрому восстановлению неврологического дефицита.

Фосфорилированная форма пиридоксина служит кофактором более чем к 100 ферментам, принимает участие в синтезе различных медиаторов: катехоламинов, гистамина и гамма-аминомасляной кислоты. В фосфорилированной форме препарат обеспечивает

процессы декарбоксилирования, переаминирования, дезаминирования аминокислот, участвует в синтезе белка, ферментов, гемоглобина, простагландинов, улучшает всасывание ненасыщенных жирных кислот, снижает уровень холестерина и липидов в крови, улучшает сократимость миокарда, способствует превращению фолиевой кислоты в ее активную форму. Кроме того, он увеличивает внутриклеточные запасы магния, играющего важную роль в обменных, в частности энергетических, процессах в нервной системе.

Витамин В₁₂ участвует в строительстве белковых и жировых структур миелиновой оболочки нервного волокна, в составе коферментов способствует репликации и росту клеток. Витамин В₁₂ и метионин (а также витамин С) играют важную роль в работе центральной и периферической нервной системы, участвуя в обмене веществ при выработке моноаминов [27–29].

В контролируемых исследованиях доказана эффективность комплекса витаминов группы В в терапии позитивных и негативных симптомов алкогольной полиневропатии [28]. Следует отметить, что в исследования включались пациенты, имевшие сенсорную форму полиневропатии. Можно предположить, что основной причиной повреждения периферических нервов было токсическое действие этанола, а не дефицит тиамин. Полученный терапевтический эффект подтверждает целесообразность назначения витаминов группы В пациентам с хронической алкогольной интоксикацией при наличии полиневропатии независимо от ее патогенетических механизмов (токсического или дефицита тиамин). Учитывая, что дефицит витаминов группы В играет ведущую роль в развитии и других клинических форм поражения нервной системы при алкоголизме (энцефалопатия Гайе – Вернике – Корсакова, алкогольная деменция), их целесообразно назначать также и в этих случаях.

Ограничивает применение водорастворимой формы тиамин на внутрь в терапевтических дозах его относительно низкая биодоступность: водорастворимый тиамин плохо всасывается и частично разрушается тиаминазой кишечника, в котором он в основном абсорбируется. При увеличении дозы водорастворимого тиамин возникает эффект «насыщения», когда, несмотря на повышение дозы, его концентрация в крови существенно не увеличивается, что объясняется блокированием его переноса из кишечника в кровь. После повышения концентрации тиамин в крови более 2 мкмоль/л активный натрийзависимый транспорт сменяется на менее эффективную пассивную диффузию. Максимально возможная абсорбция из желудочно-кишечного тракта составляет 10%, а за сутки способно всосаться не более 15 мг. При высоких концентрациях в крови тиамин активно выводится почками практически в неизменном виде.

Решением данной проблемы стало создание жирорастворимых форм тиамин, не имеющих недостатков, свойственных водорастворимой пероральной форме витамин В₁. Такие формы были синтезированы в Японии в 1950-х гг. для предотвращения пандемии болезни бери-бери, и вся группа жирорастворимых тиамин была названа аллителиаминами. Бенфотиамин среди всех аллителиаминами обладает наибольшей биодоступностью и наименьшей токсичностью, проникая в организм по механизму пассивной дозозависимой

У 70% пациентов с алкогольной полиневропатией эффективна альфа-липоевая кислота. Она влияет на полимодальные сенсорные и моторные симптомы, обусловленные поражением различных волокон периферических нервов

Неврология



диффузии, он имеет практически 100%-ную биодоступность. Кроме того, бенфотиамин не разрушается тиаминазами кишечника, что позволяет достичь максимально-го эффекта при его применении. Установлено, что бенфотиамин увеличивает активность фермента транскетолазы [27, 28, 30, 31].

В контролируемом исследовании ВАР 1 STUDY была доказана эффективность бенфотиамина в отношении чувствительных и двигательных проявлений алкогольной полиневропатии [30, 31]. Кроме того, в середине XX в. был установлен анальгетический эффект витаминов группы В. Предполагают, что наиболее выражены анальгетические свойства у витамина В₁₂. По результатам современных исследований, бенфотиамин также достоверно уменьшает интенсивность болевого синдрома при алкогольной полиневропатии [32].

Экспериментальные работы показали, что под действием комбинации витаминов группы В происходит ингибирование ноцицептивных ответов, вызванных формальдегидом, чего не наблюдается после введения налоксона. Полагают, что антиноцицептивный эффект комбинированного витаминного комплекса может быть обусловлен угнетением синтеза и/или блокированием действия воспалительных медиаторов.

Установлено, что комплекс витаминов группы В усиливает действие главных антиноцицептивных нейромедиаторов – норадреналина и серотонина. Кроме того, в эксперименте на животных обнаружено подавление ноцицептивных ответов не только в заднем роге спинного мозга, но и в зрительном бугре.

Клинически и на экспериментальных моделях было показано, что витамины группы В усиливают анальгетический эффект нестероидных противовоспалительных препаратов, антиконвульсантов и антидепрессантов при невропатических болевых синдромах. Учитывая значительную распространенность невропатической боли у пациентов с алкогольной полиневропатией, анальгетический эффект комплекса витаминов группы В имеет важное терапевтическое значение.

Лекарственные формы и пути введения витаминов группы В

Можно проводить монотерапию витаминами В₁, В₆ или В₁₂. Существуют их водорастворимые формы для парентерального введения и для приема внутрь в виде таблеток или драже. Для быстрого достижения высокой концентрации витаминов в крови и цитоплазме клеток предпочтение отдается парентеральному введению больших доз водорастворимых форм витаминов группы В.

Однако при алкогольной полиневропатии целесообразно применение витаминов группы В не по одному, а в комплексе. Широко известным комбинированным препаратом витаминов группы В является Мильгамма (ампулы), которая содержит 100 мг тиамин, 100 мг пиридоксина и 1000 мкг цианокобаламина. Учитывая, что дефицит тиамин при алкогольной полиневропатии во многих случаях развивается вследствие нарушений всасывания в кишечнике, лечение тяжелых форм алкогольной полиневропатии целесообразно начинать с парентерального введения препарата. Это обеспечивает более быстрое и гарантиро-

ванное наступление лечебного эффекта. Мильгамму обычно назначают внутримышечно по 2 мл (одна ампула) в течение десяти дней. Препарат Мильгамма имеет малый объем ампулы (всего 2 мл), а также в его состав входит местный анестетик лидокаин (20 мг), что позволяет сделать инъекции практически безболезненными и повысить приверженность пациентов терапии [28].

После парентерального введения необходимо закрепить эффект пероральным приемом витаминов группы В, для чего можно использовать препарат Мильгамма композитум, содержащий 100 мг липофильного бенфотиамина и 100 мг пиридоксина. Стандартный лечебный курс подразумевает прием трех драже в сутки в течение двух-трех месяцев.

Во всех случаях пациенты с алкогольной полиневропатией нуждаются в непрерывном долговременном приеме тиамин. Назначая комбинированные препараты, следует учитывать, что при длительном применении высоких доз пиридоксина возникает риск развития токсической сенсорной полиневропатии [27, 28]. Для продолжительной поддерживающей терапии алкогольной полиневропатии особенно подходит препарат Бенфогамма, который содержит 150 мг бенфотиамина и принимается по одному драже в сутки на протяжении длительного времени.

Таким образом, результатами контролируемых клинических исследований доказана патогенетическая обоснованность, эффективность и безопасность применения комбинированных препаратов витаминов группы В при алкогольной полиневропатии. *

Литература

1. Портнов А.А., Пятницкая И.Н. Клиника алкоголизма. Л.: Медицина, 1971.
2. Global status report on alcohol and health 2014 // www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/.
3. Пауков В.С., Беляева Н.Ю., Воронина Т.М. Алкоголизм и алкогольная болезнь // Терапевтический архив. 2001. № 2. С. 65–67.
4. Зиновьева О.Е., Шенкман Б.С. Алкогольная миопатия // Неврологический журнал. 2007. № 5. С. 4–8.
5. Preeedy V.R., Ohlendieck K., Adachi J. et al. The importance of alcohol-induced muscle disease // J. Muscle Res. Cell Motil. 2003. Vol. 24. № 1. P. 55–63.

ЭСПА-ЛИПОН®

Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота



Всё в наших руках!



- ✓ доза таблетки 600 мг соответствует терапевтической***
- ✓ раствор в виде этилендиаминовой соли альфа-липоевой кислоты имеет доказанный эффект при клиническом применении****
- ✓ привлекательные фармакоэкономические показатели

Алкогольная полинейропатия* Диабетическая полинейропатия**



* исследования ALADIN, ALADIN III, SYDNEY и NATHAN II

** Министерство Здравоохранения РФ утвердило в стандартах лечения наркологических больных приказом №140 от 28 апреля 1998 года применение альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты

*** Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. Diabetic Medicine 2004; 21:114-21

Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial, Diabetes Care, 2006 Nov;29(11):2365-70.

**** Альфа-липоевая кислота (Эспа-липон) в комплексном лечении диабетической нейропатии М.И. Балаболкин, Э.Р.Хасанова, А.М.Мкртумян, В.М.Креминская, «Клиническая фармакология и терапия», 1998, т.7, №2

Реклама

Представительство Эспарма ГмБХ в России:
115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306.
тел.: 8 (499) 579-33-70, факс: 8 (499) 579-33-71



www.esparma-gmbh.ru



6. *Vandenbulcke M., Janssens J.* Acute axonal polyneuropathy in chronic alcoholism and malnutrition // *Acta Neurol. Belg.* 1999. Vol. 99. № 3. P. 198–201.
7. *Ангельчева О.И.* Характеристика болевого синдрома при алкогольной полиневропатии, оценка эффективности лечения: дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
8. *Левин О.С.* Полинейропатии. Клиническое руководство. М.: Медицинское информационное агентство, 2005.
9. *Guru S.C., Shetty K.T., Shankar S.K.* Effect of chronic ethanol ingestion on phosphate content of neurofilament proteins and neurofilament associated protein phosphatase in rat spinal cord // *Neurochem. Res.* 1991. Vol. 16. № 11. P. 1193–1197.
10. *McLane J.A.* Retrograde axonal transport in chronic ethanol-fed and thiamine-deficient rats // *Alcohol.* 1990. Vol. 7. № 2. P. 103–106.
11. *Chopra K., Tiwari V.* Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012. Vol. 73. № 3. P. 348–362.
12. *Строков И.А., Алексеев В.В., Айзенберг И.В., Володина А.В.* Острая алкогольная полиневропатия // *Неврологический журнал.* 2004. Т. 9. № 1. С. 45–50.
13. *Vittadini G., Buonocore M., Colli G. et al.* Alcoholic polyneuropathy: a clinical and epidemiological study // *Alcohol.* 2001. Vol. 36. № 5. P. 393–400.
14. *Hooympa A.M. Jr.* Mechanisms of thiamin deficiency in chronic alcoholism // *Am. J. Clin. Nutr.* 1980. Vol. 33. № 12. P. 2750–2761.
15. *Kucera P., Balaz M., Varsik P., Kurca E.* Pathogenesis of alcoholic neuropathy // *Bratisl. Lek. Listy.* 2002. Vol. 103. № 1. P. 26–29.
16. *Singleton C.K., Martin P.R.* Molecular mechanisms of thiamine utilization // *Curr. Mol. Med.* 2001. Vol. 1. № 2. P. 197–207.
17. *Ангельчева О.И., Зиновьева О.Е., Яхно Н.Н.* Нервно-мышечные нарушения при хроническом алкоголизме: учебное пособие. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
18. *Windebank A.J.* Polyneuropathy due to nutritional deficiency and alcoholism // *Peripheral Neuropathy* / ed. by P.J. Dyck, P.K. Thomas, J.W. Griffin. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1993. P. 1310–1321.
19. *Ходулев В.И., Нечипуренко Н.И., Марченко С.В.* Электронейромиографическая характеристика алкогольной полиневропатии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1999. № 12. С. 47–49.
20. *Behse F., Buchthal F.* Alcoholic neuropathy: clinical, electrophysiological, and biopsy findings // *Ann. Neurol.* 1977. Vol. 2. № 2. P. 95–110.
21. *Blackstock E., Rushworth G., Gath D.* Electrophysiological studies in alcoholism // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1972. Vol. 35. № 3. P. 326–334.
22. *Hillbom M., Wennberg A.* Prognosis of alcoholic peripheral neuropathy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1984. Vol. 47. № 7. P. 699–703.
23. *Snell E.E., Strong F.M., Peterson W.H.* Growth factors for bacteria. VI: Fractionation and properties of an accessory factor for lactic acid bacteria // *Biochem. J.* 1937. Vol. 31. № 10. P. 1789–1799.
24. *Reed L.J., DeBusk B.G., Gunsalus I.C. et al.* Crystalline alpha-lipoic acid: a catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase // *Science.* 1951. Vol. 114. № 2952. P. 93–94.
25. *Воробьева О.В.* Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота – спектр клинического применения // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011. Т. 111. № 10. С. 86–90.
26. *Pirlich M., Kiok K., Sandig G. et al.* Alpha-lipoic acid prevents ethanol-induced protein oxidation in mouse hippocampal HT22 cells // *Neurosci. Lett.* 2002. Vol. 328. № 2. P. 93–96.
27. *Казанцева Ю.В., Зиновьева О.Е.* Алкогольная полиневропатия: патогенез, клиника, лечение // *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия.* 2012. № 1. С. 26–31.
28. *Строков И.А., Ахмеджанова Л.Т., Солоха О.А.* Применение высоких доз витаминов группы В в неврологии // *Трудный пациент.* 2009. № 10. С. 12–16.
29. *Скорыходов А.П., Полянская О.В.* Мильгамма композитум: спектр применения в современной неврологии // *Русский медицинский журнал.* 2014. № 10. С. 782–787.
30. *Ахмеджанова Л.Т., Солоха О.А., Строков И.А.* Витамины группы В в лечении неврологических заболеваний // *Русский медицинский журнал.* 2009. Т. 17. № 11. С. 776–783.
31. *Старчина Ю.А.* Витамины группы В в лечении заболеваний нервной системы // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2009. № 2. С. 84–87.
32. *Анисимова Е.И., Данилов А.Б.* Нейропатический болевой синдром: клинико-нейрофизиологический анализ // *Неврологический журнал.* 2003. Т. 103. № 10. С. 15–20.

Alcoholic Polyneuropathy: Clinical and Pathogenetical Types, Diagnostic Principles and Treatment

A.Yu. Yemelyanova, O.Ye. Zinovyeva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Olga Yevgenyevna Zinovyeva, zinovyevaolga@yandex.ru

Here we discuss epidemiology, clinical manifestations, diagnostic tools and treatment of the alcohol polyneuropathy as the most common complication of alcohol disease. A role for antioxidants and group B vitamins in treatment of alcohol polyneuropathy is noted.

Key words: alcohol, neuropathy, alpha lipoic acid, group B vitamins