



ГБОУ ВПО
«Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова»
Минздравсоцразвития
России, кафедра
нервных болезней
лечебного факультета

Алкогольная полиневропатия: патогенез, клиника, лечение

К.м.н. Ю.В. КАЗАНЦЕВА, д.м.н., проф. О.Е. ЗИНОВЬЕВА

Алкогольная полиневропатия (АПН) – наиболее часто встречающееся поражение нервной системы при хронической алкогольной интоксикации. С учетом патогенетических механизмов ее развития выделяют АПН без дефицита тиамина и АПН с дефицитом тиамина. Рассматриваются их клинические проявления и возможные терапевтические аспекты.

Результаты эпидемиологических исследований показали, что частота хронического употребления алкоголя среди населения старше 18 лет в различных регионах мира составляет от 3 до 10% [1]. Согласно современным представлениям, хроническая алкогольная интоксикация лежит в основе развития алкогольной болезни, рассматриваемой как комплекс психических и соматоневрологических расстройств, связанных с регулярным употреблением алкоголя в опасных для здоровья дозах. Для алкогольной болезни характерен полиморфизм поражения как центральной, так и периферической нервной системы. Наиболее часто встречающимся поражением периферической

нервной системы при хроническом алкоголизме является полиневропатия, частота которой, по данным разных авторов, варьирует от 9 до 67%. Такой диапазон колебаний обусловлен как особенностями обследованного контингента больных, так и используемыми методами диагностики. Применение в клинической практике методов электромиографии (ЭМГ) и количественного сенсорного и вегетативного тестирования позволяет тестировать различные волокна, входящие в состав периферических нервов, диагностировать их поражение на доклинической стадии, а также выявлять ведущий патогенетический механизм повреждения. В настоящее время выделяют следующие стадии полиневропатии [2]:

- стадия 0 – полиневропатия отсутствует;
- стадия 1 – асимптомная полиневропатия;
- стадия 2 – клинически проявляющаяся полиневропатия;
- стадия 3 – полиневропатия с выраженным функциональным дефектом.

Именно на субклинической стадии поражения, когда повреждение периферических нервов носит обратимый характер, терапевтические мероприятия являются наиболее эффективными.

Патогенез АПН до настоящего времени до конца не выяснен. Обсуждаются два основных патогенетических механизма: прямое токсическое действие этанола и его метаболитов и дефицит витаминов группы В, в частности тиамина (рис. 1).

Активной формой тиамина является тиаминдифосфат, который служит кофактором ферментов, участвующих, главным образом, в катаболизме углеводов, биосинтезе ряда компонентов клетки, продукции составляющих для защиты от оксидантного стресса, для синтеза пентоз, являющихся предшественниками нуклеиновых кислот. Алкоголь уменьшает всасывание



тиамина в тонкой кишке, сокращает его запас в печени, снижает внутриклеточное фосфорилирование, что приводит к сокращению активной формы этого витамина [3, 4]. В организме тиаминдефицитное состояние сопровождается различными изменениями метаболизма глюкозы. В результате снижается встраивание липидов в миелин; нарушается биосинтез и метаболизм нейромедиаторов; образуются зоны с лактат-ацидозом и внутриклеточным накоплением кальция. Указанные нарушения способствуют проявлению нейротоксического эффекта алкоголя. Прямое токсическое действие этанола и его метаболитов на нейрон

кислого окисления, приводя к избыточному образованию свободных радикалов и развитию оксидантного стресса. Проведенное в Великобритании клиническое исследование показало снижение содержания альфа-токоферола в крови при хроническом алкоголизме, что свидетельствовало о несостоятельности эндогенной антиоксидантной системы [5].

При хронической алкогольной интоксикации взаимодействие этанола и специфических нейрональных белков мембраны (форболовых эфиров) приводит к увеличению концентрации протеинкиназы С (ПКС) [6]. Известно, что ПКС участвует в сенситизации но-

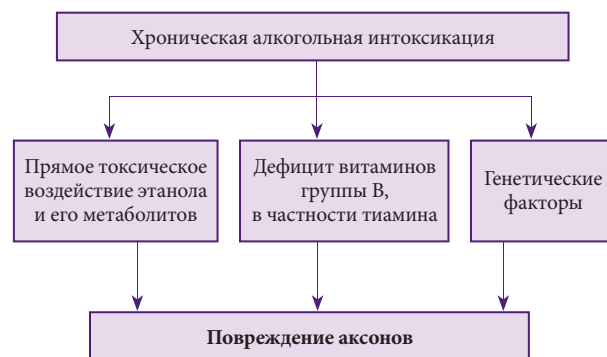


Рис. 1. Патогенез алкогольной полиневропатии

В ряде исследований показано, что этанол является селективным ингибитором NMDA-рецепторов. Предполагают, что взаимодействие этанола и глутаматергической системы лежит в основе формирования толерантности к алкоголю и синдрома отмены [9].

Роль генетических факторов в развитии симптомов алкогольной болезни зависит, в частности, от полиморфизма генов ферментов, участвующих в метаболизме этанола. Наиболее значимые из них – алкогольдегидрогеназа (АДГ), ацетальдегиддегидрогеназа (АЛДГ) и цитохром P4502E1. На первом этапе окисления этанола АДГ окисляет его в ацетальдегид. На втором этапе АЛДГ метаболизирует ацетальдегид в ацетат. От активности этих ферментов зависит индивидуальная переносимость алкоголя. При высокой активности первого фермента и низкой второго употребление алкоголя ведет к накоплению в крови токсичного ацетальдегида, что проявляется развитием flush-синдрома (синдром «внезапного прилива крови»), который характеризуется плохой переносимостью алкоголя и такими симптомами, как покраснение лица, сердцебиение, головная боль, тошнота. Известно, что этот эффект алкоголя наиболее распространен у представителей монголоидной расы (у 57–85% лиц) и встречается только у 4–10% европейцев [10, 11]. Цитохром P4502E1 участвует в процессе окисления этанола с образованием свободных радикалов и формировании оксидантного стресса.

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

ны обусловлено индуцированием глутаматной нейротоксичности в результате снижения выработки белка нейрофиламентов или нарушения быстрого аксонального транспорта [4]. Вследствие нарушенного метаболизма этанола образуются цитотоксические белки, обратимо поражающие клетки нервной системы. Обсуждается также роль основного метаболита этанола – ацетальдегида – в нарушении синтеза белков миокарда и скелетных мышц. В случаях хронической алкогольной интоксикации в связи со снижением активности ацетальдегиддегидрогеназы в печени значительно повышается концентрация ацетальдегида в крови. Предполагается, что этанол и ацетальдегид могут оказывать прямое повреждающее воздействие на скелетную мускулатуру и миокард, а также усиливать процессы пере-

цицепторов, фосфорилируя белки ионных каналов и изменяя их проницаемость для Ca⁺⁺, увеличивая возбудимость нервных окончаний. В результате хронической алкогольной интоксикации ПКС не только активизирует первичные афферентные нейроны, но и повышает их возбудимость, приводя к усилению афферентного ноцицептивного потока. На экспериментальной модели АПН было доказано, что активация ПКС приводит к гипералгезии вследствие развития гипервозбудимости С-ноцицепторов [7]. Особенностью гипералгезии при АПН является возможное ее появление или увеличение в течение 5 недель после прекращения приема алкоголя на фоне сохранения или прогрессирования симптомов невропатии [8]. Этот феномен, вероятно, связан с воздействием алкоголя на NMDA-рецепторы.



Учитывая патогенетические механизмы развития невропатии при хроническом алкоголизме, выделяют АПН без дефицита тиамин и АПН с дефицитом тиамин, различающиеся по клиническим проявлениям [12].

АПН без дефицита тиамин представляет собой медленно прогрессирующую дистальную симметричную сенсорную или сенсорно-моторную полиневропатию с преимущественным поражением нижних конечностей. Эта форма относится к невропатии тонких волокон, отсюда и характерные клинические проявления: нарушения болевой и температурной чувствительности по полинев-

нагрузках. В тяжелых случаях в патологический процесс вовлекаются и верхние конечности. Прогрессирование обычно медленное, от месяцев до нескольких лет, хотя не исключается внезапное появление симптомов в течение нескольких дней. Как правило, при АПН без дефицита тиамин преобладают сенсорные нарушения, они же определяют тяжесть состояния больного. Даже при многолетнем течении заболевания примерно у половины пациентов двигательные функции остаются сохраненными.

Вегетативные нарушения при АПН (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 отмечаются у большинства пациентов [13]. Таким образом, АПН без дефицита тиамин дебютирует с поражения тонких волокон и проявляется нарушением болевой и температурной чувствительности, а также вегетативными расстройствами. По мере прогрессирования заболевания в процесс могут вовлекаться более толстые хорошо миелинизированные двигательные волокна.

АПН с дефицитом тиамин представляет собой дистальную симметричную сенсорно-моторную или моторно-сенсорную полиневропатию с высокой частотой поражения как нижних, так и верхних конечностей. Данная форма АПН развивается на фоне длительного запойного приема алкоголя, дефицита питания, витаминов и сопровождается значительным снижением массы тела в течение нескольких месяцев.

Первыми клиническими проявлениями данной формы АПН 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 ме-

сяца), так и хроническим (более 1 года). Возможно доминирование как сенсорных, так и моторных расстройств. Практически в 100% случаев страдают ноги, а более чем в 50% – руки. У пациентов выявляется выраженное снижение не только болевой и температурной чувствительности, но и вибрационной, мышечно-суставной чувствительности, что указывает на поражение толстых хорошо миелинизированных быстропроводящих волокон периферических нервов. Болевой синдром при АПН с дефицитом тиамин встречается реже (в 10–20% случаев), чем при АПН без дефицита тиамин. Характерно 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. Отмечаются гипотрофии мышц конечностей, иногда атрофии с развитием контрактур. В половине случаев у больных выявляется снижение содержания в сыворотке крови витаминов группы В, наличие мегалобластной анемии. Возможно одновременное развитие острой АПН и энцефалопатии Вернике – Корсакова.

Главными факторами успешного лечения АПН являются доклиническая диагностика и раннее начало терапии. Основу этиотропного лечения составляет отказ от приема алкоголя в сочетании с полноценным питанием. Ранее считалось, что даже при длительном ежедневном употреблении алкоголя (100 г этилового спирта в сутки в течение 5–10 лет) его отмена приводит к регрессу клинических проявлений АПН [14]. Однако детальное электромиографическое и морфологическое исследование пораженных нервов показало, что в случаях тяжелой хронической алкогольной невропатии даже через 5 лет после отмены алкоголя не происходит регресса клинических и морфологических признаков заболевания [15]. Полученные дан-

Учитывая, что одним из звеньев патогенеза алкогольной полиневропатии является оксидантный стресс, представляется целесообразным использование в лечении антиоксидантов, в первую очередь альфа-липоевой кислоты.

ропатическому типу, вегетативно-трофические расстройства. Достаточно часто (в 25–45% случаев) отмечается невропатическая боль, носящая жгучий, стреляющий или ноющий характер. Двигательные расстройства в виде слабости в дистальных отделах ног с преимущественным поражением разгибательных групп мышц присоединяются на поздних стадиях заболевания. В ряде случаев возможно распространение двигательного дефекта на проксимальные отделы ног, что клинически проявляется затруднениями при вставании из положения сидя, подъеме по лестнице. Следует отметить, что проксимальный парез может быть следствием как невралного, так и первичного мышечного поражения или, возможно, их сочетания. В целом двигательный дефект при этой форме АПН выражен умеренно и выявляется при функциональных



Таблица 1. Свойства витаминов группы В

Витамин	Нейротропное действие	Другие эффекты
B ₁	<ul style="list-style-type: none"> Улучшает проводимость по нерву Аксональный транспорт Модулирует нервно-мышечную передачу Улучшает энергетические процессы в нервной ткани 	<ul style="list-style-type: none"> Антиоксидантный Активация транскетолазы Блокада неферментного гликирования Иммуномодуляция
B ₆	<ul style="list-style-type: none"> Усиливает действие антиноцицептивных медиаторов (норадреналина и серотонина) Улучшает синтез структурных элементов нервного волокна 	<ul style="list-style-type: none"> Препятствует избыточному гликированию Антиагрегантный Улучшение абсорбции Антиоксидантный
B ₁₂	<ul style="list-style-type: none"> Участие в синтезе миелиновой оболочки Анальгезия 	<ul style="list-style-type: none"> Регуляция функции желудочно-кишечного тракта

ные делают особенно актуальными поиски новых методов патогенетической терапии АПН, так как проведение только этиотропной терапии не позволяет предотвратить развитие и прогрессирование клинических проявлений заболевания.

Многофакторный характер патогенеза АПН определяет различные подходы к лечению этой патологии. В терапии пациентов с хронической алкогольной интоксикацией широко используются витамины группы В. Снижение концентрации тиамин в крови отмечается у 40–80% лиц с хроническим алкоголизмом, поэтому перед началом лечения желательно определение его уровня в крови или оценка активности транскетолазы эритроцитов.

Выбор лекарственной формы определяется несколькими факторами. Поскольку недостаточность тиамин развивается преимущественно из-за нарушения всасывания в кишечнике, лечение в тяжелых случаях целесообразно начинать с парентерального введения тиамин гидрохлорида (2 мл 5% раствора), а после достижения клинического улучшения перейти на пероральный прием препарата в дозе 100 мг 2 раза в сутки.

Учитывая низкую биодоступность водорастворимой формы витаминов В, при пероральном приеме более целесообразно использовать жирорастворимую форму тиамин – бенфотиамин (БФ). К преимуще-

ствам БФ по сравнению с водорастворимым тиамин относятся [16]:

- высокая биодоступность (в 5 раз выше, чем у тиамин гидрохлорида и других аллитиаминов);
- резистентность к тиаминазе кишечника;
- низкая токсичность;
- хорошая переносимость.

За короткий период времени при приеме БФ концентрация его в тканях становится сопоставимой с таковой при внутривенном введении тиамин гидрохлорида в одинаковых дозах.

На практике при лечении АПН наиболее часто используют комбинированные препараты витаминов группы В (табл. 1). Помимо тиамин в их состав входит пиридоксин (витамин В₆) и цианкобаламин (витамин В₁₂). Фосфорилированная форма пиридоксин служит кофактором более чем 100 ферментам, регулирует метаболизм аминокислот, принимает участие в синтезе различных медиаторов: катехоламинов, гистамин и гамма-аминомасляной кислоты. Кроме того, он увеличивает внутриклеточные запасы магния, играющего важную роль в обменных, в частности энергетических, процессах и в деятельности нервной системы. В свою очередь, прием высоких доз пиридоксин (более 200 мг/сутки) может вызывать побочные эффекты – сенсорную полиневропатию, которая, однако, регрес-

сирует после отмены препарата. Применение витамин В₁₂ при лечении АПН также патогенетически оправдано, учитывая его способность восстанавливать структуру миелиновой оболочки и уменьшать интенсивность невропатической боли. Экспериментальные и клинические исследования показали, что компоненты комбинированных препаратов витаминов группы В потенцируют действие друг друга [17]. Серьезных побочных эффектов не отмечалось при хорошей переносимости препарата.

Учитывая, что одним из звеньев патогенеза АПН является оксидантный стресс, представляется целесообразным использование в лечении антиоксидантов, в первую очередь альфа-липоевой кислоты (АЛК). Результаты клинических испытаний показали эффективность препаратов АЛК в терапии различных токсических

Альфа-липоевая кислота действует на сенсорные и моторные симптомы невропатии, а также оказывает умеренный анальгетический эффект. Важно отметить хорошую переносимость препаратов альфа-липоевой кислоты и низкую частоту побочных эффектов при их приеме.



Рис. 2. Лечение алкогольной полиневропатии

и дисметаболических полиневропатий [18]. К основным биологическим свойствам АЛК относят [19]:

- улучшение трансмембранного транспорта глюкозы с активацией процессов окисления глюкозы;
- снижение интенсивности процессов гликозилирования белка;
- антиоксидантный эффект;
- снижение концентрации жирных кислот в плазме;
- снижение содержания общего холестерина и его эфиров в крови;
- повышение устойчивости клеток к гипоксии;
- предупреждение ингибирования активности NO.

Благодаря указанным свойствам АЛК находят применение в лечении АПН. Установлено, что препараты этой группы эффективны у 70% пациентов с поражением периферических нервов в результате хронической алкогольной интоксикации [20]. АЛК действует на сенсорные и моторные симптомы невропатии, а также оказывает умеренный анальгетический эффект. Важно отметить хорошую переносимость препаратов АЛК и низкую частоту побочных эффектов при их приеме. Так, в исследовании А. Morig и R.G. Alken (1993–1994, Германия) показана высокая эффективность и хорошая переносимость парентерального и перорального приема препарата Эспа-липон («Эспарма», Германия). Наблюдался 6481 пациент с полиневропатией диабетического (n = 5490), алкогольного (n = 984) и другого генеза. В результате применения Эспа-липона значительно улучшилась клиническая картина заболевания: умень-

шилась выраженность чувствительных нарушений и интенсивность болевого синдрома. У 83% обследуемых эффективность терапии была оценена как «очень хорошая» и «хорошая», у 14% – «умеренная», и лишь в 3% случаев лечение оказалось неэффективным, в 95% переносимость лечения также была оценена как «очень хорошая» и «хорошая». В целом по результатам этого крупномасштабного исследования переносимость Эспа-липона оценивается как «очень хорошая», а клиническое улучшение при применении у больных с полиневропатиями – как «отличное». Болевой синдром является одним из клинических проявлений АПН, особенно в случаях полиневропа-

тической передачи на фоне длительной алкогольной интоксикации и участия указанных процессов в формировании болевого синдрома, перспективным представляется использование антагонистов ПКС и антагонистов NMDA-рецепторов (мемантин, амантадин) в лечении невропатической боли при АПН [22].

Таким образом, учитывая современные представления о развитии АПН, обоснованным является использование для лечения нейротропных витаминов группы В, антиоксидантов (АЛК), адъювантных анальгетиков, так как они действуют на различные звенья патогенеза невропатии (рис. 2). Длительность и эффективность лечения АПН

В исследовании А. Morig и R.G. Alken показана высокая эффективность и хорошая переносимость парентерального и перорального приема препарата Эспа-липон («Эспарма», Германия). В результате приема Эспа-липона значительно уменьшилась выраженность чувствительных нарушений и интенсивность болевого синдрома.

тии без дефицита тиамин, и относится к наиболее мучительным для пациента и резистентным к терапии проявлениям заболевания [21]. В настоящее время для лечения невропатического болевого синдрома применяют антиконвульсанты и антидепрессанты (трициклические, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина). Эффективность данных фармакологических методов лечения различается в зависимости от причины и характера болевого синдрома. Подбор препаратов осуществляется индивидуально, обычно требуется комбинированная терапия с применением препаратов с различными механизмами действия.

В настоящее время, учитывая данные о повышении активности ПКС и увеличении глутаматерги-

определяются уменьшением выраженности невропатических проявлений и контролируются проведением нейрофизиологических исследований в динамике.

При субклинической стадии поражения периферических нервов и стадии АПН без выраженного функционального дефекта целесообразно назначать таблетированные формы нейротропных витаминов группы В и препаратов АЛК. В случаях полиневропатии с выраженным функциональным дефектом следует начинать лечение с инъекционных форм указанных препаратов с последующим переходом на пероральный прием. При необходимости может быть рекомендовано проведение повторных курсов витаминотерапии и антиоксидантов, однако их кратность и длительность требуют уточнения в последующих исследованиях. ✨