

О.В. Воробьева, кафедра нервних болезней ФПОВ Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Полинейропатии. Возможности альфа-липоевой кислоты в терапии полинейропатий, ассоциированных с соматическими заболеваниями

Среди неврологических осложнений соматических заболеваний полинейропатический синдром занимает ведущее место. Нередко именно поражением периферической нервной системы (ПНС) обусловлены ограничение трудоспособности и инвалидизация этой категории больных и как следствие – нарушение качества жизни. Симптомы полинейропатий обусловлены одновременным поражением большего или меньшего количества периферических нервов. Поэтому симптомы полинейропатии складываются из распространенного сенсорного и моторного дефицита, выпадения сухожильных рефлексов и в дальнейшем мышечной атрофии. В целом полный полинейропатический синдром представляет собой комплекс сенсорных, моторных и вегетативных симптомов.

Диагностика соматогенно обусловленных нейропатий

Синдромальный диагноз полинейропатии не представляет каких-либо затруднений. Напротив, установление нозологической принадлежности нейропатии может вызывать объективные трудности. Даже при самом тщательном обследовании в специализированных клиниках причина полинейропатии остается неизвестной примерно в 25% случаев, а в неспециализированных клиниках нозологического диагноза не имеют 50% больных. Помочь в установлении нозологического диагноза может правильный описательный синдромальный диагноз. Описательный анализ клинической картины нейропатии полезно проводить по следующим клиническим категориям:

- По преобладающим клиническим признакам, которые зависят от преимущественного поражения того или иного вида волокон, составляющих периферический нерв. Периферический нерв состоит из тонких и толстых волокон. Все двигательные волокна являются толстыми миелинизированными волокнами. Проприоцептивная (глубокая) и вибрационная чувствительность также проводятся по толстым миелинизированным волокнам. Напротив, волокна, передающие болевое и температурное чувство, – немиелинизированные и тонкие миелинизированные. В передаче тактильного чувства принимают участие как тонкие, так и толстые волокна. Вегетативные волокна относятся к тонким немиелинизированным. Поражение тонких волокон может привести к избирательной потере болевой или температурной чувствительности, парестезиям, спонтанным болям при отсутствии парезов и даже при нормальных рефлексах. Нейропатия толстых волокон сопровождается мышечной слабостью, арефлексией, сенситивной атаксией. Поражение вегетативных волокон приводит к появлению соматических симптомов. Вовлечение всех волокон приводит к смешанной, сенсомоторной и вегетативной полинейропатии. Кроме того, диагностически важным является определение субстрата поражения: аксонопатия и/или миелинопатия. Наиболее точно субстрат поражения определяется с помощью электронейромиографии. Большинство соматически обусловленных нейропатий является аксонопатиями, хотя описывается и участие сегментарной демиелинизации как дополнительного фактора повреждения.

- По распределению поражения: дистальное/проксимальное и симметричное/асимметричное поражение конечностей. В большинстве случаев соматически обусловленные полинейропатии проявляются дистальными симметричными сенсорными или моторными расстройствами конечностей. Демиелинизирующие нейропатии характеризуются симметричным, преимущественно проксимальным поражением конечностей. Множественная мононейропатия, напротив, характеризуется асимметричным проксимальным поражением. Выделяют также полинейропатию с преимущественным вовлечением верхних конечностей и полинейропатию с преимущественным вовлечением нижних конечностей. Последний вариант значительно преобладает по частоте встречаемости среди нейропатий, ассоциированных с соматическими заболеваниями.

- По характеру течения: острая (развитие симптомов происходит в течение нескольких дней до 4 нед); подострая (в течение нескольких недель); хроническая (в течение нескольких месяцев или лет). Рецидивирующие полинейропатии относятся к хроническим формам. Острое начало характерно для токсической, сосудистой или иммунной этиологии полинейропатии. Большинство токсических и системных заболеваний развивается подостро в течение нескольких недель или месяцев. Наконец, некоторые нейропатии метаболитического происхождения могут развиваться крайне медленно (годы).

Таким образом, синдромальный диагноз полинейропатии должен включать характер течения, распределение поражения и преимущественную клиническую симптоматику (например, подострая симметричная дистальная сенсорная нейропатия).

Алгоритм нозологической диагностики полинейропатического синдрома включает также электрофизиологическое исследование и биохимические исследования ликвора, крови и мочи. Наиболее информативна стимуляционная электронейромиография. Для определения характера (аксонопатия или миелинопатия) и уровня поражения периферического нерва важно изучение скорости проведения возбуждения по двигательным и чувствительным волокнам периферических нервов.

Соматические нейропатии

Диабетические нейропатии являются самым частым вариантом соматических нейропатий. Поражение ПНС у больных сахарным диабетом встречается в 20-40% случаев. Как правило, клинические симптомы нейропатии развиваются спустя 5-10 лет от начала основного заболевания (что не всегда совпадает с моментом постановки диагноза). Однако как минимум у 10% пациентов диагноз диабета верифицируется только после дебюта неврологического дефицита. Патогенез поражения ПНС при сахарном диабете весьма сложный и не до конца ясный. Известно, что на ПНС влияют как метаболические нарушения, так и ангиопатический фактор. В частности, именно сосудистым фактором объясняется острый дебют нейропатии у некоторых больных сахарным диабетом. Метаболические изменения преимущественно поражают сенсорные нервные волокна, в результате чего возникают такие известные симптомы диабетической нейропатии, как парестезии и боли. Слабомиелинизированные волокна более устойчивы к диабетическому повреждению. Несмотря на важность метаболических нарушений в развитии нейропатии, отсутствует простая количественная связь между тяжестью метаболических нарушений и неврологической картиной. Нейропатия может серьезно беспокоить лиц с мягким или хорошо компенсированным диабетом. Частично этот парадокс объясняется участием окислительного стресса в формировании неврологических осложнений сахарного диабета. В патогенезе нейропатии могут принимать участие и дополнительные факторы, непосредственно не связанные с сахарным диабетом. Недавние исследования показали, что приблизительно у 50% пациентов с дистальной сенсорной диабетической полинейропатией имеются потенциальные дополнительные причины поражения нервной системы: нейротоксический эффект медикаментов, алкогольный абзус (злоупотребление), витаминный дефицит, поражение почек. Приблизительно 25% пациентов имеют более одной дополнительной причины нарушения функции ПНС. У пациентов, имеющих дополнительные факторы развития сенсорной нейропатии, чаще поражаются верхние конечности по сравнению с «классическими» диабетическими сенсорными дистальными полинейропатиями.

Индивидуальная комбинация клинических знаков и симптомов при диабетической нейропатии широко варьирует. Тем не менее возможно сгруппировать симптомы в характерные синдромы, что представляется весьма оправданным для лучшего описания клинической картины и лучшего понимания патогенеза процесса.

Дистальная симметричная сенсомоторная нейропатия – наиболее частый вариант поражения ПНС при диабете. Эта форма развивается медленно (хронически), первые симптомы появляются в нижних конечностях, иногда унilaterально. Тяжелые формы полинейропатии возникают у пациентов с ранним дебютом диабета (юношеские формы) и плохо контролируемым диабетом. При наиболее тяжелых формах полинейропатии утрачена проприоцептивная чувствительность может привести к сенситивной атаксии – «псевдодиабетической» форме.

Проксимальная асимметричная диабетическая нейропатия встречается реже, чем дистальные формы. Клиническая картина характеризуется острым началом и доминированием болевой симптоматики, которая часто усугубляется в ночное время. Обычно боли локализируются проксимально и поражают нижние конечности

больше, чем верхние. Одновременно возникает мышечная слабость с последующей атрофией, которые затрудняют подъем пациента по лестнице, а также вставание с низких кресел. Оба типа проксимальной диабетической нейропатии демонстрируют тенденцию к хорошему восстановлению.

Вегетативные нарушения у пациентов, страдающих диабетом, обычно ассоциированы с другим неврологическим дефицитом, но могут быть представлены изолированно от других симптомов. Наиболее частым симптомом является сфинктерная дисфункция, проявляющаяся сфинктерной недостаточностью или атонией мочевого пузыря, атаками диарей, особенно в ночное время, и импотенцией. Другие симптомы периферической вегетативной недостаточности включают тахикардию, ортостатическую гипотензию, отеки стоп и суставов, сухость кожных покровов.

Уремическая полинейропатия возникает при хронической почечной недостаточности. Характерны преимущественно сенсорные симметричные дистальные нарушения. Заболевание может дебютировать с крампии (болезненные судороги) и синдрома «беспокойных ног». Затем присоединяются дизестезии, жжение и онемение стоп. Иногда уремическую полинейропатию называют нейропатией с синдромом «горячих ног». Отмечается положительный эффект гемодиализа на течение нейропатии. В то же время 25% пациентов, находящихся на диализе, имеют симптоматику нейропатии. Артериовенозная фистула, ассоциированная с диализом, может привести к фокальной ишемической нейропатии срединного нерва.

Нейропатии при системных заболеваниях обусловлены в первую очередь васкулитом. Среди заболеваний этой группы невропатии наиболее часто встречаются при узелковом периартериите (у 25% больных), ревматоидном артрите (у 10% пациентов). Нейропатии, ассоциированные с системными васкулитами, обычно представляют собой сенсорные (с ярко выраженным болевым компонентом и/или спонтанными болями) мононейропатии или асимметричные полинейропатии с острым или подострым началом. Симметричные сенсорные или сенсомоторные полинейропатии встречаются реже.

Алкогольная полинейропатия (АП) по частоте занимает второе место после диабетической нейропатии среди соматических нейропатий. Клинические проявления поражения периферического отдела нервной системы у пациентов, страдающих алкоголизмом, возникает, по данным различных авторов, в 12,5-29,6% случаев. Ранее считалось, что развитие АП вызывает прежде всего алиментарный дефицит витамина В₁ (тиамина), обусловленный однообразным, несбалансированным, преимущественно углеводным питанием. Однако токсическое действие алкоголя нельзя свести к одному механизму или процессу. В настоящее время описывается целый спектр различных реакций организма в ответ на прямое и опосредованное воздействие алкоголя. Ведущая роль в алкогольном повреждении отводится избыточному образованию молекулы, называемых свободными кислородными радикалами (СКР), и последующему формированию оксидативного стресса. При хроническом употреблении алкоголя продукция СКР возрастает, а активность антиоксидантов снижается. Это приводит к формированию феномена оксидативного стресса – нарушению баланса анти- и прооксидантных систем в пользу последних. Свободные радикалы нарушают деятельность клеточных структур, в первую очередь эндотелия, вызывая эндоневральную гипоксию и приводя к развитию нейропатии.

Феноменологически алкогольная полинейропатия чаще всего представляет собой обычно симметричную дистальную сенсомоторную нейропатию, в основе которой лежит аксональная дегенерация. Однако спектр поражения нервных волокон может включать различные паттерны.

Многие лекарства имеют нейротоксичные побочные эффекты, среди которых наиболее частым является поражение ПНС (полинейропатии). Классическим вариантом лекарственной нейропатии является изониазидная полинейропатия. Эта сенсомоторная нейропатия возникает как следствие дефицита витамина В₆, вызванного изониазидом у лиц с генетически детерминированным нарушением метаболизма этого витамина. Назначение совместно с изониазидом пиридоксина позволило практически избавить больных туберкулезом от данного вида нейропатии.

Нейропатія може бути дозозимітуючим побочним ефектом більшості препаратів, використовуваних в ліченні загрозливих життю станів, таких як онкологічні захворювання, ВІС-інфекції. Епідеміологічні дослідження підтверджують дані більш ранніх повідомлень, що цитостатики являються причиною аксональної сенсорної нейропатії или, реже, поразення тонких волокон у деяких пацієнтів. Прогноз лікарствених нейропатій небагатоприятний, оскільки відмова препаратів не призводить до поліпшення симптомів нейропатії. Протівовірусні препарати можуть призводити до появи сенсорної нейропатії. Цілий спектр поразених ПНС характерен для ВІС-інфекції, он обумовлені власним вірусом імунодефіциту, метаболічними порушеннями і нейротоксичним ефектом антивірусної терапії. Нейропатії, асоційовані з ВІС-інфекцією, включають: дистальну симетричну сенсорну полінейропатію, токсичну (лекарственну) симетричну сенсорну нейропатію, запальну демієлінізуючу полінейропатію (проксимальна симетрична сенсорна полінейропатія), мультифокальну мононейропатію і прогресивну полірадікулопатію.

Терапія соматогеіно обумовлених нейропатій

Основою терапії являється лічення основного захворювання, привадилого к розвитку нейропатії, наприклад оптимальний контроль сахарного діабета. В рідких випадках успішна компенсація основного захворювання призводить к спонтанному регресу нейропатії. Однак достатньо часто клініцисти спостерігають рефрактерні випадки нейропатії. Више уже обговорювалося відсутність прямої кореляції між тяжкістю основного захворювання і супутньої нейропатії, а також вплив додаткових факторів (ендогенні і екзогенні) на розвиток і течію нейропатії. По тому другим стратегічним напрямком являється вплив на відомі ланки патогенезу і додаткові фактори, впливаючі на течію нейропатії. Ці заходи включають вітаміно-терапію (пріоритет віддається вітамінам групи В), вазоактивні препарати, антиоксидантну терапію. Віддельного уваги заслуговує симптоматичне лічення, в основному направлене на корекцію болювого синдрому. Болювий синдром, супутній сенсорній нейропатії, патогенетично представляє собою нейропатическую біль. Підходи к ліченню нейропатической боли в нинішнє заміє достатньо хороше розроблені. Як правило, послідовально или одночасно використовують антиконвульсанти і антидепресанти. Среди антиконвульсантов найбільш успішно використовують: габапентин, окскарбазепин, карбамазепин, препарати вальпроєвої кислоти. Среди антидепресантов високої анальгетической активністю обладають трицичліческі антидепресанти і антидепресанти двоїного дієвства (дулоксетин, венлафаксон).

Остановимся спеціально на антиоксидантній терапії, которая може впливати як на неврологіческий дефіцит, так і на інтенсивність болювого синдрому. Антиоксидантна терапія розглядається як один из можливих шляхів лічення токсико-дисметаболических ефектів на нервову систему. Одно из перших місць среди антиоксидантов сьогодні займає α -ліпоєва (тіоктова) кислота (АЛК). АЛК утворюється в організмі естественним шляхом і по хіміческому строєнню визначається як 1,2-дитіолан-3-пентаєва кислота ($C_8H_{14}O_6S_2$). У людей АЛК синтезується в печінці і других тканих. Ізначально АЛК була відома як незамінний біохіміческий кофактор для мітохондріальних ферментів. Однак в останнє десятилітє було відкрито, що АЛК і проміжний продукт її обміну – дигідроліпоєва кислота – являються потужними антиоксидантами. В зв'язі з тем, що АЛК являється жиророзчинним субстратом, она має здатність впливати на оксидативний стресс как в клітинних мембранах, так і в цитозолі. АЛК містить в нормальних продуктах харчування людини і в їзді знайдена в тканих тваринних з високим обміном речовин (серце, печінка, нирки). В меншій кількості АЛК відкривається також в овочах: в шпинаті, брокколі, помідорах, гороху, брюссельській капусті. Крім того, АЛК може синтезуватися в клітинках людини de novo в результаті ряду біохіміческих реакцій в мітохондріях. На тваринних моделях показано, що доза 10 мг/кг АЛК, прийнята per os, досягає пікового рівня в головному і спинному мозку, а також в периферических нервах уже через 30 хв, при постійному застосуванні АЛК спостерігається її рівномірне розподілення во всіх структурах центральної нервової системи і периферических нервах. АЛК призводить к зниженню перекисного окислення в мозку і периферических нервах.

В 1966 г. клініцисти Німеччини вперше почали використовувати АЛК для лічення діабетической полінейропатії і циррозу печінки, потому что имелись спостереження о її низькому рівні у цієї категорії пацієнтів.

За кілька десятиліть використання АЛК накоплено багаточисленні доказателства ефективності даного препарату в відношенні симптомів діабетической полінейропатії. Препарат добре переноситься більшими, терапія ім безпасна. Один из останніх метааналізів, базуючий на чотирьох рандомізованих плацебо контролюємих дослідженнях (ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II), сумарно включаючий свыше 1 тис. больних, убєдительно показав, що уже после 3 нед внутрішнього введення АЛК в дозі 600 мг позитивний ефект спостерігається більшє чем у 50% больних. Причєм поліпшення спостерігалось как в відношенні позитивних нейропатических симптомів, так і в відношенні неврологіческого дефіциту. У російських неврологів і ендокринологів також накоплено багату клініческую опыт використання АЛК при діабетической нейропатії.

Ізучення механізму дієвства АЛК у пацієнтів з діабетической нейропатією показало комплексне вплив на нормалізацію ендоневрального кровотоку, редукцію оксидативного стресса і поліпшення васкулярної дисфункції. Комплексний механізм дієвства АЛК передбачає її ефективність і в відношенні всіх соматически обумовлених нейропатій, патогенез которых зв'язан з токсико-дисметаболическим і судинним поразючим компонентом. Действительно, описано успішне використання АЛК при ряду соматогеіно обумовлених нейропатій. Наприклад, АЛК успішно застосовується для лічення уреміческой нейропатії. Показано, что

АЛК ефективна у 70% пацієнтів з алкогольною нейропатією, впливаючі на сенсорні і моторні симптоми і оказуючі також позитивний ефект на мучительні для больних болюві і парестезіческі проявленія нейропатії. При аналізі ефективності і переносимости АЛК в сравненні з тіаміном було відкрито, что АЛК достовірно ефективніше вітаміну В₁ по клініческим і електрофізіологіческим показателям.

В останнє заміє спостерігалось о благоприятном ефекті АЛК на нейропатії, індукційовані цитостатиками. Пацієнтам з нейропатією, індукційованою цитостатиками, назначали во время очередного курсу АЛК в дозі 600 мг внутрішньо в течіє 3-5 нед, а затем 1800 мг в таблетированной формі до разрешения симптомів нейропатії, максимум до 6 мес. Средняя длительность лічення складала 2 мес. Поліпшення симптомів нейропатії в середньому спостерігалось спустя 4 нед лічення. Автори роблять висновок о полезности превентивного використання АЛК в сочетании з цитостатиками для лічення і профілактики поразення ПНС.

Таким образом, АЛК показана для лічення полінейропатій, в генезі которых значительную роль играє оксидативний стресс (діабетическі, алкогольні, лекарственно-індукційовані і т. д.).

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття надрукована в скороченні.

Consilium Medicum, т. 8, № 2, 2006 г.

еспа-ліпон

α - ліпоєва кислота

Кращий вибір при лікуванні полінейропатій різного генезу:

- діабетичної
- алкогольної
- токсичної

Хронічний метаболічний
Пріоритетний
Посадити ліпоєву кислоту
Тіоктова кислота

еспа-ліпон ін'єкц. 600
Для лікування полінейропатій різного генезу
дієвства альфа-ліпоєвої кислоти

5 ампул по 24 мл

esparma www.esparma.com.ua