

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Белорусская медицинская академия последипломного образования
кафедра неврологии и нейрохирургии

Л.А.ФУРСОВА М.И.ТУКАЛО

Метаболические полиневропатии (клиника, диагностика, лечение)

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2013

УДК 616.833-031.14-008.9-036.1-07-08(075.9)

ББК 56.12а73

Ф 95

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
УМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол №7 от 11.12.2013

Авторы:

канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии *Фурсова Л. А.*
аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии *Тукало М. И.*

Рецензенты:

Семак А.Е., доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных и
нейрохирургических болезней БГМУ
кафедра неврологии и нейрохирургии УО ГрГМУ

Фурсова Л.А.

Ф 95

Метаболические полиневропатии (клиника, диагностика,
лечение): учеб.-метод. пособие. /Л.А. Фурсова, М. И. Тукало -
Минск: БелМАПО, 2013 - 20с.

ISBN 978-985-499-698-1

В настоящем пособии изложены современные представления о наиболее распространенных аксональных периферических расстройствах – алкогольной и диабетической, уремической и печеночной невропатиях. Рассмотрены патогенетические механизмы развития неврологических осложнений сахарного диабета и алкоголизма, их клинические проявления, диагностика, принципы и методы лечения.

Учебно-методическое пособие предназначено для неврологов, терапевтов и врачей общей практики.

УДК 616.833-031.14-008.9-036.1-07-08(075.9)

ББК 56.12а73

ISBN 978-985-499-698-1

© Фурсова Л.А., Тукало М.И., 2013

© Оформление БелМАПО, 2013

Полиневропатии (ПН) представляют собой обширную группу заболеваний периферической нервной системы (ПНС) с диффузным, чаще симметричным, поражением нервных волокон. Анатомо-физиологические особенности развития патологического процесса позволяют разделить ПН на **аксональные**, возникающие при первичном поражении осевых цилиндров нервных волокон, и **демиелинизирующие** – при поражении миелиновой оболочки нервов.

Демиелинизирующие ПН могут быть наследственно обусловленными, аутоиммунно-инфекционного генеза, токсическими и метаболическими. При этом страдают двигательные и проводящие глубокую чувствительность нервные волокна, а проводники поверхностной чувствительности и немиелинизированные вегетативные волокна остаются практически сохранными. Поэтому особенностью клинической картины ДЕМПН является раннее выпадение сухожильных рефлексов и нарушение глубокой чувствительности с развитием сенситивной атаксии при сохранности (или незначительных нарушениях) болевой и температурной чувствительности.

Аксональные ПН могут быть врожденного, метаболического, токсического и алиментарного характера. В отличие от демиелинизирующих полиневропатий, для аксонопатий характерно более медленное развитие процесса с вовлечением дистальных отделов конечностей, расстройством болевой и температурной чувствительности, вегетативно-трофическими нарушениями. Вначале происходит функциональное нарушение дистальной части аксона, затем оно распространяется в проксимальном направлении, «dying back» [7], т.е. нарушается аксональный перенос энергетических субстанций. Этот патофизиологический процесс объясняет клиническую особенность поражений - почему большинство дистальных и симметричных ПН начинаются с ног. Миелиновая оболочка некоторое время остается неповрежденной, но в последующем происходит вторичная демиелинизация и явное снижение скорости проведения импульса. К числу аксонопатий относят диабетическую и алкогольную полиневропатии.

В клинической картине ПН сочетаются признаки поражения моторных, сенсорных и вегетативных нервов, но в зависимости от степени вовлеченности волокон различного типа в неврологическом статусе могут преобладать моторные, сенсорные либо вегетативные симптомы.

Алкогольные полиневропатии

Токсическое воздействие алкоголя на ПНС было отмечено ещё в 1787 г. J. Lettsom. Симптомы этой болезни впервые были описаны Magnus Huss в 1852 г. Поражения периферических нервов при алкоголизме клинически проявляются в 9-30% случаев, а субклинические признаки при функциональном обследовании обнаруживаются гораздо чаще - в 60 - 67% случаев [2,16].

Патогенез алкогольной полиневропатии (АПН) до настоящего времени окончательно не выяснен. Обсуждаются два его возможных варианта:

1) прямое токсическое действие этанола и его метаболитов на нейроны путем индуцирования глутаматной нейротоксичности в результате снижения выработки белка нейрофиламентов и нарушения быстрого аксонального транспорта (рис.1), 2) недостаточное питание с дефицитом тиамина, которое сопровождается различными изменениями метаболизма глюкозы. АПН развивается у пациентов со значительным поражением желудочно-кишечного тракта, изменением барьерной функции печени. Наступающие обменные нарушения приводят к авитаминозу, прежде всего к дефициту витамина В-1. Снижается встраивание липидов в миелин, нарушаются биосинтез и метаболизм нейромедиаторов, образуются зоны с лактат - ацидозом и внутриклеточным накоплением кальция, которые участвуют в нейротоксических эффектах алкоголя. Важным в патогенезе данного заболевания является присутствие признаков оксидантного стресса, способствующего развитию церебральной дегенерации, фиброза печени и ПН [19].

Рис.1.Патогенез алкогольной ПН [11]:



Клиника. АПН – обычно это сенсомоторная полиневропатия с преимущественным поражением нижних конечностей на начальных стадиях заболевания. Наиболее характерными симптомами АПН являются неприятные болезненные ощущения, чувство жжения или горения в стопах и голених и парестезии (покалывание, онемение или «ползание мурашек»), ограничивающие активность. Такие проявления заболевания отмечают 10 - 25% пациен-

тов, они часто не соответствуют выраженности объективных неврологических нарушений [2,16]. В некоторых случаях болевые ощущения возникают в период абстиненции. Может наблюдаться синдром «беспокойных ног» (restless legs syndrome) — двигательное беспокойство, раздражительность, императивное желание двигать конечностями в связи с неприятными ощущениями — парестезиями, которые усиливаются в ночное время. У большинства пациентов выявляется снижение только болевой чувствительности по полиневритическому типу, однако в случаях тяжелого течения АПН возможны мультимодальные нарушения. Грубое поражение волокон глубокой чувствительности способствует раннему снижению (или выпадению) ахилловых и коленных рефлексов, развитию сенситивной атаксии. Иногда присоединяются дистальные атрофические парезы часто представленные симптомом «свисающей стопы». При дальнейшем злоупотреблении алкогольными напитками процесс распространяется на проксимальные отделы нижних конечностей, затем и на верхние конечности. Прогрессирование обычно медленное — от нескольких месяцев до нескольких лет, но не исключается и быстрое появление симптомов — в течение нескольких дней. Для АПН характерно поражение вегетативных волокон, которое проявляется гипергидрозом ладоней и стоп, изменением окраски кожных покровов, отеком и гиперпигментацией кожи, гипотрихозом нижних конечностей, дистрофическими изменениями ногтей, ортостатической гипотензией, тахикардией покоя, гипотермией, нарушением зрачковых реакций, затруднениями мочеиспускания, импотенцией. Подобные вегетативные нарушения отмечаются у многих пациентов и обычно бывают умеренно выраженными.

Симптоматика при **тиаминдефицитной алкогольной ПН** также имеет двусторонний симметричный характер с преимущественным вовлечением нижних конечностей. Её первыми проявлениями могут быть онемение и слабость в дистальных отделах конечностей, причем более чем в половине случаев отмечается острое или подострое развитие заболевания. Моторные проявления доминируют над сенсорными нарушениями. Слабость мышц наиболее выражена в нижних, но у большинства пациентов выявляется и в верхних конечностях. Отсутствие ахилловых рефлексов, парестезии и болезненные мышечные сокращения наблюдаются и при этой форме невропатии, но они не являются основными симптомами [2].

Наряду с хронической формой возможны АПН с острым или подострым развитием заболевания. На подобный вариант обратил внимание ещё С.С. Корсаков в 1887 г, сравнив его с « острым восходящим параличом Ландри» [1]. Подобная АПН развивается на фоне длительного запойного приема алкоголя и дефицита питания. Её клиническими особенностями являются: острое (в течение 24 ч - 3 нед.) возникновение проксимального вялого тетрапареза с арефлексией и чувствительными расстройствами, связь с приемом большого количества алкоголя, одновременное появление двигательного и сенсорного дефекта, сохранность краниальной иннервации, отсут-

ствие дыхательных нарушений и изменений в цереброспинальной жидкости [23].

АПН часто сочетается с соматическими заболеваниями (жировой дистрофией и циррозом печени, хроническим панкреатитом), которые служат проявлением алкогольной болезни. Сочетанное развитие у пациентов с АПН и энцефалопатии Вернике - Корсакова (в 43,7% случаев) подтверждает предполагаемый дефицит тиамина [1].

Диагностика АПН. Клинические проявления АПН неспецифичны, поэтому при постановке диагноза значение имеет оценка наркологического статуса и питания пациента. Лабораторные показатели отражают степень поражения печеночной ткани вследствие алкогольной интоксикации. Ранними признаками поражения печени являются повышенный уровень трансаминаз или гамма-глутаминтрансферазы, макроцитоз [2,3]. Индикатором дефицита тиамина служит транскетолазная активность эритроцитов, которая коррелирует с уровнем тиамина в крови. В половине случаев тиаминдефицитной ПН [2] отмечаются снижение содержания в сыворотке крови различных витаминов группы В и развитие мегалобластной анемии. Состав цереброспинальной жидкости остается нормальным.

Основным методом диагностики АПН служит *электронейромиография* (ЭНМГ). Для АПН характерна генерализованная сенсорномоторная дистальная аксонопатия с признаками вторичной миелинопатии. Наиболее выраженными ЭНМГ-признаками являются: значительное снижение амплитуды (или отсутствие) потенциала действия икроножного нерва, уменьшение амплитуды потенциала действия малоберцового и большеберцового нервов в сочетании с некоторым снижением скорости распространения возбуждения по чувствительным и двигательным нервам нижних конечностей. Разработаны ЭНМГ-критерии АПН: снижение количества функциональных двигательных единиц, скорости проведения импульса преимущественно по афферентным волокнам по сравнению с эфферентными, возникновение блока проведения импульса в периферических нервах, что обусловлено преобладанием поражения афферентных волокон над эфферентными, аксонов над миелиновыми оболочками нервов [7,16]. Известно, что тяжесть клинических проявлений не всегда соответствует степени выраженности ЭНМГ-данных. Такое несоответствие часто наблюдается при болевых формах АПН, когда избирательно поражаются тонкие слабомиелинизированные волокна, изменения которых могут не улавливаться при электрофизиологическом обследовании. Однако в целом наблюдается достоверная корреляция между результатами ЭНМГ и клиническим состоянием пациента.

Морфологическое исследование биоптатов икроножного нерва при типичной АПН [2] в отличие от тиаминдефицитной невропатии выявляет преимущественную потерю тонких волокон, меньшую выраженность субпериневрального отека, более выраженную неравномерность распределения миелина, сегментарную де- и ремиелинизацию.

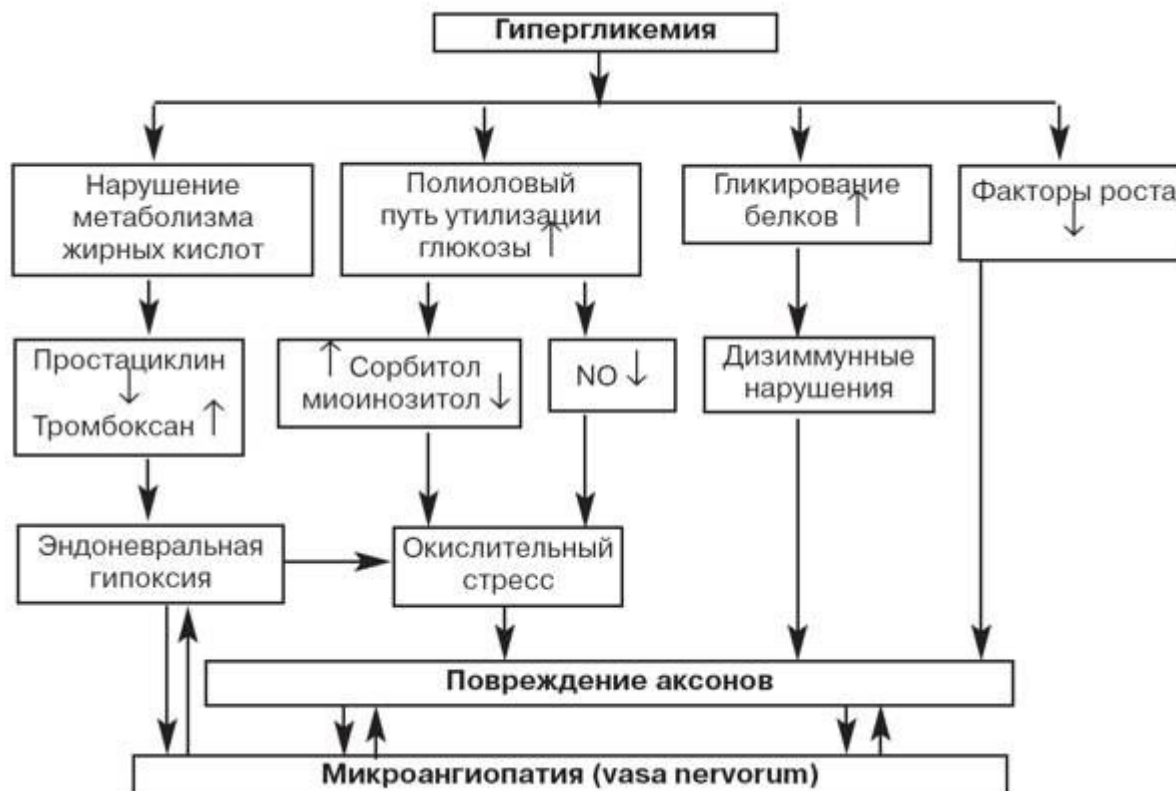
Прекращение приема алкоголя и нормализация питания улучшает прогноз при легкой и умеренной формах АПН, но аксональная регенерация и коллатеральный спраутинг проходят медленно.

Диабетические полиневропатии

Диабетическая полиневропатия (ДПН) встречается в 30-90% случаев у больных сахарным диабетом 2-го типа и является одним из наиболее частых осложнений этого заболевания [21]. Частота неврологических осложнений при СД зависит от того, насколько тщательно обследованы пациенты. Диабетические невропатии чаще развиваются в возрасте 60-70 лет у лиц с длительностью диабета 5-10 лет. Даже латентный СД, который проявляется исключительно толерантностью к глюкозе, может сопровождаться симптомами невропатии [15].

Хроническая гипергликемия является пусковым механизмом в развитии ДПН и запускает каскад метаболических нарушений приводящих к повреждению различных систем организма (рис. 2). Патогенез ДПН включает различные звенья метаболических, сосудистых и аутоиммунных нарушений. Причиной развития ДПН является хроническая гипергликемия, приводящая к усилению неферментативного гликозилирования, окислительного стресса и активности полиолового шунта, что в свою очередь вызывает эндотелиальную дисфункцию. Понижается образование вазодилататоров (оксида азота), нарушается образование факторов роста нерва. Эти факторы способствуют эндоневральной гипоксии и поражению нервов [7,21]. Ключевая роль в развитии невропатии принадлежит усиленному оксидантному стрессу [7,11,19,21,22].

Рис.2 Патогенез диабетической ПН [11]:



Патоморфологическая классификация ДПН [12]:

1. Large fiber type — преимущественное поражение толстых миелиновых волокон, характеризующееся процессами сегментарной демиелинизации и ремиелинизации. ПН первого (демиелинизирующего) типа характерны для поздно возникающего инсулиннезависимого диабета. Ведущими жалобами являются дистальные парестезии, вялые парезы и часто диссоциированное выпадение преимущественно вибрационной, дискриминационной и суставно-мышечной чувствительности при относительной сохранности температурной и болевой чувствительности.

2. Small fiber type — это аксональное поражение тонких миелинизированных волокон с последующей демиелинизацией. Для второго (аксонального) типа ПН, которые выявляются в молодом возрасте при инсулинзависимом диабете, более характерны автономные симптомы повреждения: пациенты часто пробуждаются ночью от жгучих болей в ногах (burning sensations). Трофические язвы и диабетическая стопа возникают после длительной утраты болевой чувствительности. Нарушение потенции, ортостатическая гипотензия, нарушение сердечного ритма, гипергидроз и ангидроз кожи, витилиго — проявления вегетативной невропатии.

3. Обычно встречается сочетание этих двух типов повреждения.

4. У некоторых пациентов возникает автономная невропатия, которая связана с первичным поражением тонких миелинизированных и немиелинизированных волокон, поражение прогрессирует параллельно с повреждением ПНС.

Клиническая классификация ДПН [6]:

1. Генерализованные симметричные полиневропатии:

- Сенсомоторная (хроническая);
- Сенсорная (острая);
- Гипергликемическая невропатия.

2. Автономная нейропатия

3. Фокальные и мультифокальные невропатии:

- Краниальные,
- Пояснично-грудная радикулоневропатия,
- Фокальные туннельные невропатии,
- Проксимальная моторная невропатия (амиотрофия),
- Хроническая воспалительная демиелинизирующая невропатия (CIDP).

Клинические проявления ДПН весьма вариабильны.

1. Дистальная диабетическая ПН может протекать в следующих формах [7]: сенсорная, моторная, сенсомоторная. Сенсомоторная ДПН - самый распространенный вариант диабетической невропатии, при котором наблюдается двустороннее нарушение чувствительности дистальных отделов рук и ног, более обычно не бывает [3]. Начальными проявлениями симптомов раздражения чувствительных волокон являются парестезии (ощущения ползания мурашек, особенно в ночное время, иногда сочетающееся с болезненными судорогами в мышцах нижних конечностей). Позже больных беспокоит чувство онемения, синдром «ватных ног». Для больных с СД 1-го типа характерно утяжеление ДПН по мере продолжительности заболевания. Для ДПН, развившейся на фоне СД 2-го типа, прямой корреляции с длительностью диабета не обнаружено. При длительной ДПН выраженность болевого синдрома, несмотря на нарастание объективной симптоматики, уменьшается. При осмотре выявляются нарушения поверхностной и глубокой чувствительности в виде гипестезии, гипалгии или гипералгии по типу «перчаток» и «носов». Чувствительные расстройства способствуют формированию синдрома диабетической стопы с образованием трофических язв и гнойно-некротических осложнений. Двигательные нарушения проявляются слабостью мышц голени и стопы, предплечья и кисти, которые сопровождаются угасанием сухожильных рефлексов.

2. Проксимальная диабетическая невропатия (ПДН) или «диабетическая амиотрофия» [3,7.10] обычно возникает на фоне контроля уровня

глюкозы в крови (переход на инсулин) и чаще развивается у пациентов пожилого возраста с СД 2-го типа. ПДН относится к редким формам, она встречается в 0,1-0,5% случаев. Впервые асимметричную атрофию и слабость проксимальных отделов нижних конечностей без сенсорных изменений у больных СД описал L.Bruns в 1890 г. Позже H.Garland назвал этот синдром диабетической амиотрофией. Пациент начинает жаловаться на одностороннюю боль в пояснице, бедре, паху, которая постепенно усиливается. Через несколько дней присоединяются парестезии, нарушение чувствительности в области бедра и медиальной поверхности коленного сустава, слабость четырехглавой мышцы и сгибателей бедра. Из-за слабости в проксимальных отделах нижних конечностей пациенту трудно вставать. При осмотре заметна атрофия мускулатуры бедер. Чувствительные нарушения в области бедер выражены незначительно или отсутствуют. Иногда после регресса односторонней симптоматики признаки заболевания появляются на противоположной стороне. Симптомы ПДН могут сочетаться с проявлениями дистальной симметричной ПН. Крайне редко в патологический процесс вовлекаются мышцы плечевого пояса с развитием верхнего вялого парапареза и гипотрофией мышц. Выделены 2 клинические формы ПДН: остро-подострая асимметричная и хроническая симметричная с тенденцией к генерализации и развитию проксимального тетрапареза.

3. Острая болевая невропатия (ОБН, синдром Элленберга) - разновидность дистальной сенсорной полиневропатии характеризуется наличием выраженного болевого синдрома. ОБН обычно развивается в период декомпенсации СД, нормализация углеводного обмена сопровождается регрессом симптомов в течение 6-8 мес. Пациенты отмечают чувство жжения, колющие, режущие боли в области стоп, гиперестезию, аллодинию (ощущение боли на любые тактильные раздражители), симптом «простыни». Они вынуждены принимать большие дозы обезболивающих препаратов, седативных и снотворных средств. При неврологическом осмотре обнаруживается умеренное или незначительное снижение температурной чувствительности. Глубокие сухожильные рефлексы, вибрационная и тактильная чувствительность сохранены. Скорость проведения нервного импульса при ЭМГ остается в пределах нормы. Помимо постоянной боли ОБН сопровождается развитием депрессии, эректильной дисфункции, потерей массы тела.

4. Грудная диабетическая радикулопатия проявляется внезапной односторонней давящей болью в поясничном отделе или нижней части грудной клетки. Боль персистирует и может достигать значительной выраженности. Соприкосновение кожи пораженного участка с одеждой вызывает очень неприятные ощущения. Анальгетики обычно малоэффективны. Регионарная слабость брюшных мышц приводит к провисанию передней брюшной стенки. Боль сохраняется на протяжении нескольких месяцев, а затем спонтанно прекращается [3].

5. Диабетическая полирадикулоневропатия обычно развивается при изменении (ухудшении или улучшении) медикаментозного контроля уровня глюкозы в крови. Пациенты жалуются на недомогание и общую слабость, потерю аппетита, значительное похудание. Возникают боли в спине и боку, слабость в ногах, преимущественно проксимальных мышцах. В процесс могут быть вовлечены сгибатели и приводящие мышцы бедра, разгибатели голени.

6. В основе диабетической автономной невропатии (ДАН) лежит поражение вегетативных волокон, что проявляется различными нарушениями деятельности различных органов и систем. Это зрачковые нарушения, безболевая форма инфаркта миокарда, аритмии, ортостатическая гипотензия, атония желудка и мочевого пузыря, синдром раздраженного кишечника, и др. Kempler P.(2002 г.) выделил следующие клинические формы ДАН:

- кардиоваскулярная;
- урогенитальная;
- нарушение системы дыхания;
- нарушение функции зрачка;
- нарушение функции потовых желез;
- нейропатия мозгового слоя надпочечников;
- нарушение терморегуляции;
- нарушение нейроэндокринной системы;
- диабетическая кахексия.

Осложнения диабетической невропатии проявляются в виде образования язвенных дефектов стоп, деформации стоп, остеоартропатии (стопы Шарко). Указанные симптомы приводят к ампутации конечностей. Невропатическая остеоартропатия является результатом выраженных дистрофических изменений в костно-суставном аппарате стопы (остеопороза, остеолита, гиперостоза). Невропатия маскирует спонтанные переломы костей, которые в 1/3 случаев оказываются безболезненными.

Среди невропатических осложнений особую клиническую и прогностическую роль играет кардиоваскулярная форма ДАН, которая встречается довольно часто – в 70-93% случаев и характеризуется ранним, в течение 3-5 лет, формированием патологии [9].

СТАДИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ [13]:

1 стадия соответствует асимптомной субклинической невропатии, наличие которой выявляется с помощью ЭМГ, методов количественной оценки нарушений чувствительности и вегетативных тестов.

2 стадия соответствует легко или умеренно выраженным клиническим симптомам невропатии, которые можно выявить при обычном неврологическом осмотре.

3 стадия соответствует тяжелой полиневропатии с развитием тяжелого болевого синдрома, выраженного сенсорного/ сенсомоторного дефекта, вегетативной недостаточности, таких осложнений как трофические язвы, артропатия, диабетическая стопа, существенно ограничивающие функциональные возможности пациента.

Анализируя клинические особенности наиболее часто встречаемых типов поражений периферических нервов при СД, можно выделить ряд закономерностей, характерных для ДПН:

- чувствительная и рефлекторная функции страдают раньше и сильнее, чем двигательная,
- вибрационная и дискриминационная чувствительность поражаются раньше и сильнее, чем мышечно-суставная чувствительность,
- ахилловы рефлексы снижаются раньше, чем подошвенные,
- чувствительность тыла стопы нарушается раньше и сильнее, чем подошвенной поверхности,
- отмечается слабо и умеренно выраженная асимметричность в поражении одноименных нервов,
- при инсулинозависимом диабете развивается распространенная гипестезия.

Выраженность ДПН обычно коррелирует с длительностью и тяжестью течения СД, клинические симптомы ДПН уже через 5 лет от начала заболевания встречаются у 30-50% пациентов; в остальных случаях нарушения выявляются только при ЭМГ [20].

Стандарт методов диагностики ДПН был предложен в 1998 в Сан-Антонио [7,22]:

- 1.Выявление клинических симптомов.
- 2.Клиническое обследование: морфологический и биохимический анализы.
- 3.Электромиографическое определение скорости проведения импульсов по периферическим нервным волокнам.
- 4.Количественные сенсорные тесты.
- 5.Автономные функциональные пробы.

Основным методом диагностики ДПН, также как и АПН, служит электронейромиография (ЭНМГ), которая выявляет признаки аксонопатии. Даже при отсутствии клинически выраженных двигательных нарушений ЭНМГ позволяет зарегистрировать снижение скорости проведения импульсов по моторным волокнам периферических нервов [15].

Уремическая полиневропатия

Уремическая ПН возникает почти у 25% пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) [15-17], но развивается только при дли-

тельном течении заболевания, когда уровень клубочковой фильтрации опускается ниже 20 мл/мин, а концентрация креатинина в плазме выше 0,53 ммоль В большинстве случаев это аксональная, преимущественно сенсорная или сенсомоторная, ПН. По мере прогрессирования почечной недостаточности симптомы ПН обычно нарастают, но они не имеют четкой связи с биохимическими индикаторами почечной недостаточности. ПН при ХПН может быть обусловлена не только уремией, но и первичным заболеванием, вызвавшим поражение почек (например, сахарным диабетом или васкулитом). Ранний признак поражения периферических нервов — снижение вибрационной чувствительности на ногах и выпадение ахилловых, а затем и коленных рефлексов. Снижение порога восприятия вибрации выступает признаком усугубления состояния даже при отсутствии изменения скорости проведения импульсов по нервам на ЭМГ. Другим ранним проявлением заболевания может быть синдром беспокойных ног. Реже в дебюте ПН наблюдается остро развивающийся вялый тетрапарез. В этом случае ее приходится дифференцировать от гиперкалиемической миопатии. Обычно симптомы уремической ПНП прогрессируют в течение нескольких месяцев, после чего наступает длительная стабилизация, несмотря на то, что азотемия продолжает нарастать. Уремическая ПН почти всегда служит показанием к диализу, на фоне которого симптомы ПН стабилизируются или наступает улучшение. После успешной пересадки почки регресс симптомов ПН происходит в течение 6 - 12 мес с почти полным восстановлением даже тяжелой формы заболевания.

Печеночная полиневропатия

Поражения ПНС могут возникать как при острых, так и при хронических заболеваниях печени: алкогольном циррозе печени, первичном билиарном циррозе печени и вирусном гепатите С. Клинические признаки ПН выявляются у 10-35% пациентов с тяжелой хронической патологией печени [17]. Печеночная полиневропатия (ППН) — аксональная полиневропатия, которая чаще проявляется сенсомоторными нарушениями. Двигательные расстройства могут быть выражены в разной степени — от легкой слабости до глубоких парезов. На руках наблюдается преимущественно радиальный тип двигательных расстройств, на ногах — перонеальный. У большинства пациентов выявляются боли и парестезии, мышечные атрофии в дистальных отделах конечностей, угасание сухожильных рефлексов, вазомоторные и трофические нарушения (изменение окраски, температуры кожи, потоотделения, истончение кожи, гиперкератоз).

Легкая форма ППН в виде множественной мононевропатии развивается в начальном периоде цирроза. Острая сенсомоторная форма ППН наблюдается при гипертрофическом циррозе печени без асцита. Хроническая форма ППН осложняет кахектическую стадию цирроза. Для нее характерны преимущественно моторные нарушения со снижением сухожильных рефлексов. ППН при первичном билиарном циррозе - редкое заболевание. На ранних

стадиях гепатита В и С иногда возникает синдром Гийена-Барре в сочетании с краниальной невропатией. Различные варианты ППН представлены в таблице 1.

Таблица 1. Варианты печеночной ПН [17].

Заболевание	Вариант полиневропатии
Вирусные гепатиты А, В, С	ОВДП, ХВДП
Смешанная криоглобулинемия, связанная с гепатитом С	Сенсорная или сенсомоторная полиневропатия, множественная мононевропатия
Дефицит витамина Е при холестатическом поражении печени	Сенсорная полиневропатия
Цирроз печени иной этиологии	Сенсорная полиневропатия, вегетативная невропатия

Лечение полиневропатий

Терапия метаболической ПН должна быть комплексной; она предусматривает, прежде всего, выяснение и коррекцию основного этиологического фактора, обуславливающего развитие ПН. При хроническом алкоголизме основу этиотропного лечения составляет отказ от приема алкоголя в сочетании с полноценным питанием. При СД 2 типа наиболее рациональным является поддержание показателей углеводного обмена на уровне эугликемии и предотвращение их колебаний в течение суток. Регресс симптомов на ранней стадии уремической ПНП достигается нефрологами при коррекции уровня уремических токсинов в крови (программный гемодиализ, трансплантация почки). При хронических прогрессирующих ПН лечение сводится к уменьшению выраженности симптоматики и замедлению течения процесса.

Лечение диабетической ПН предусматривает несколько аспектов: компенсация СД, назначение антиоксидантов, витаминов группы В, симптоматическая терапия болевого синдрома, физиотерапия. Терапия ДПН проводится совместно с эндокринологом, основной целью является поддержание нормального уровня сахара крови.

Стратегия ведения больных с ДПН [7,8]:

1. Субклиническая стадия - первичная профилактика, тщательный контроль гликемии (HbA1c – менее 6,5%).
2. Клиническая стадия:
 - а) симптоматическое лечение (альфа-липоевая кислота, ТЦАД, анальгетики, витамины);

б) патогенетическое лечение (альфа-липоевая кислота, фактор роста нерва);

в) вторичная профилактика поздних осложнений нейропатии (контроль метаболизма).

3. Поздние осложнения. Третичная профилактика рецидивов язв и ампутаций. Консультации по педиатрии, ортопедии, хирургии

Терапевтические мероприятия алкогольной ПН включают: дезинтоксикационные средства, антиоксидантную терапию, вазоактивные препараты, витаминотерапию, физиотерапевтические методы. Сочетание АПН с токсическим поражением печени требует применения гепатопротекторов. При наличии полидефицитного состояния показана заместительная терапия витаминами группы В, в первую очередь тиамином, препаратами фолиевой кислоты.

Антиоксидантная терапия. По современным представлениям, основным патогенетическим звеном ДПН является окислительный стресс. Все препараты, обладающие антиоксидантной активностью – липоевая кислота, токоферол, эмоксипин, нормализуют окислительный статус пациентов с ДПН, способствуют восстановлению баланса в системе ПОЛ-АОС - «перекисное окисление липидов - антиоксидантная система» [21,22]. С целью нормализации метаболических процессов часто используются препараты **альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты**. Среди всех клинических эффектов наиболее значима ее роль в обеспечении функций системы антиоксидантной защиты организма - она способна непосредственно инактивировать свободные радикалы и повышать активность глутатионовой системы антирадикальной защиты. Предохраняя клеточные мембраны от перекисной дегградации, α -липоевая кислота восстанавливает структуру нервного волокна. Пролонгированный курс лечения препаратом **Тиогамма** (действующее вещество - альфа-липоевая кислота) в дозе 1800 мг/сутки в течение 4 месяцев оказывает положительное влияние на течение автономной диабетической нейропатии — состояние, которое в клинической практике наиболее трудно поддается коррекции. Препарат **тиоктацид** выпускается в форме раствора для инфузий - флаконы по 50 мл, в ампулах по 20 мл для инъекций и в таблетках, содержащих 600мг альфа-липоевой кислоты. Новая лекарственная форма тиоктовой кислоты - **тиоктацид БВ** (быстрого высвобождения) - для пациентов, которые не могут провести курс инфузий; препарат принимают по 3 табл.(1800 мг) в сутки в течение 3 недель с последующим длительным приемом поддерживающей дозы 600мг в сутки. Применение препарата **альфа-липон** в дозе 600 мг (2 таблетки) 1 раз в сутки утром тормозит развитие ПН, снижает резистентность к инсулину (позволяет уменьшать дозы инсулина) и улучшает функцию печени. Все препараты альфа-липоевой кислоты оказывают гепатопротекторное, гипOLIПИДЕМИЧЕСКОЕ, ГИПОХОЛЕСТЕРИНЕМИЧЕСКОЕ, ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЕ и НЕЙРОТРОФИЧЕСКОЕ действие.

Применение **эмоксипина** целесообразно только **на начальных стадиях ДПН**, при отсутствии структурных повреждений периферических нервов [11].

Высокая эффективность (70%) тиоктовой кислоты выявлена и при алкогольном поражении периферических нервов - благодаря влиянию тиоктовой кислоты на алкоголь - связанную печеночную дисфункцию. Стандартная терапия препаратами альфа-липоевой кислоты при АПН состоит из основного курса **Тиоктацида** по 600 мг внутривенно в течение 2–4 недель и поддерживающего курса Тиоктацид БВ 600 мг/сут в таблетированной форме длительностью 4–8 недель.

Для уменьшения токсических эффектов алкоголя используют **янтарную кислоту**, которая является катализатором в цикле Кребса и субстратом для повышения энергетического обмена в клетке [18]. На основе янтарной кислоты был создан препарат **цитофлавин** – комплексный метаболический антиоксидант, который представляет собой сбалансированный комплекс из двух метаболитов (янтарная кислота 1000мг, рибоксин 200мг) и двух коферментов-витаминов – рибофлавина 20мг – мононуклеотида (витамин В2) и никотинамида 100мг (витамин РР). Препарат обладает уникальным «тройным» механизмом восстановления ишемизированной нервной ткани: 1) энергопротективным – активация «сукцинатного» пути тканевого дыхания и восстановления утраченного пула АТФ клетки; 2) рецепторным – взаимодействие с глутаматными и NMDA-рецепторами, предотвращение ишемической эксайтотоксичности и последующего апоптоза нейронов; 3) антиоксидантным – восстановление в клетке уровня эндогенного антиоксиданта глутатиона. Применение цитофлавина при алкогольном синдроме [18] связано со снижением интенсивности клинических проявлений интоксикации этанолом, устранением нейротрансмиттерного аутокоидоза («избытка») и дефицита тормозных эквивалентов (стимуляция трофотропных систем их агонистами). Препарат вводят из расчета 10-20 мл в/в капельно, в 5% (10%) растворе глюкозы дважды в сутки, перед введением глюкозы любой концентрации необходимо предварительно назначить тиамин в дозе не менее 100мг. Таблетки Цитофлавина (425мг), покрытые кишечнорастворимой оболочкой, назначают внутрь по 850мг 2 раза в день; на курс- 100 таблеток.

Вазоактивная терапия. Одно из ведущих направлений в лечении ПН – вазоактивная терапия. **Пентоксифиллин** оказывает антиагрегантное действие, снижает вязкость крови, нормализует микроциркуляцию; его назначают в дозе 600-1200 мг/сут курсом до 1 мес [20]. Применяют также **препараты никотиновой кислоты, ницерголин** – альфа-адреноблокатор, ингибирующий агрегацию тромбоцитов. Последний назначают по 4-8 мл внутривенно капельно или по 2-4 мл внутримышечно до 10-14 дней, затем по 5-10 мг внутрь 2 раза в день в течение 1 месяца.

Терапия нейротропными витаминами. В комплексной терапии ПН широко используется витамины группы В с нейротропной активностью [2,7,21]. Успешное лечение АПН особенно зависит от возмещения недостатка необходимых витаминов - тиамин, пиридоксин, цианкобаламин, фолиевой кислоты.

Тиамин (В₁) - основной активатор углеводного обмена, угнетает липолиз, образование лактата и конечных продуктов гликозилирования, которые непосредственно участвуют в патогенезе сосудистых осложнений СД и ДПН; препарат обладает антиоксидантной активностью и улучшает проведение нервного импульса. Поскольку недостаточность тиамин при АПН развивается преимущественно из-за нарушения всасывания, лечение целесообразно начинать с парентерального введения тиамин гидрохлорида (2мл 5% раствора в/м), после достижения клинического улучшения следует перейти на пероральный прием по 100 мг 2 раза в сутки [2,21]. В настоящее время приоритетным препаратом в лечении АПН является жирорастворимое соединение тиамин — **бенфотиамин**, который превращается в активную форму – пирофосфат тиамин, участвующий в энергетическом обмене глюкозы в нервной ткани и обеспечивающий ему высокую биодоступность — более интенсивное проникновение в [14] периферические невральные структуры. Бенфотиамин назначают по 150мг 2 раза в сутки в течение 8 недель, затем возможен длительный прием в поддерживающей дозе 50 мг.

Пиридоксин (В₆) – основной активатор белкового обмена, участвует в метаболизме аминокислот, биосинтезе нейромедиаторов (дофамина, норадреналина, серотонина), препятствует накоплению токсического аммиака, угнетает образование конечных продуктов гликозилированных тканей, способствует регенерации миелиновых волокон.

Драже **Мильгамма композитум** содержит 100 мг бенфотиамин и 100 мг пиридоксин [5]. Препарат предотвращает развитие микро - и макроангиопатии, улучшает вибрационную и общую чувствительность, стимулирует нервно-мышечную нейротрансмиссию [14]. Мильгамма N для инъекций (100 мг тиамин, 100 мг пиридоксин, 1000 мкг цианкобаламина) вводится по 2 мл в/м ежедневно 5-10 дней, затем переходят на пероральный прием препарата (по 1 драже 3 раза в сутки в течение 4-6 недель).

Цианкобаламин (В₁₂) активно участвует в синтезе белков, активизирует ресинтез миелина в нервном волокне, способствует восстановлению проведения нервных импульсов.

Симптоматическая терапия

Для устранения болевого синдрома при ПН используют анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства, трициклические антидепрессанты (амитриптилин) блокаторы натриевых каналов клеточных мембран (карбамазепин), ингибиторы обратного захвата серотонина (пароксетин, флуоксетин, циталопрам), антагонисты ВАР(ламиктал).

Для купирования болевого синдрома при ДПН применяют **трициклические антидепрессанты, а также прегабалин, габапентин, ламотриджин, карбамазепин**. В большинстве случаев применяют препараты тиоктовой кислоты и витамины группы В. Для местных аппликаций при ДПН используют препарат стручкового перца **капсаицин**, который нарушает передачу болевых ощущений в синапсах за счет высвобождения нейропептида субстанции Р.

При болевом синдроме АПН используются [2.3,21] нестероидные противовоспалительные средства (**диклофенак, ибупрофен, пироксикам, кетопрофен, индометацин** и др.). Для купирования ноющих болей и парестезий при АПН применяют **мексилетин** (ингибитор натриевых каналов) в суточной дозе 300 мг. С этой целью возможно применение и другого витаминного комплекса — мильгамма композитум. При выраженных болях может использоваться **трамадол** в суточной дозе до 150мг.

При выраженных алгических расстройствах на фоне ДПН и АПН применяют препараты, влияющие на процессы генерации и передачи болевых импульсов. К их числу относят антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. Показано назначение антидепрессантов (**амитриптилин** — по 50-75-150 мг на ночь или в 2-3 приема; **флуоксетин** по 20мг/сут) и антиконвульсантов (**карбамазепин**, в дозе 600 мг/сут, **габапентин** в дозе 900- 1200 мг/сут). Антиконвульсант нового поколения **тебантин** (габапентин) обладает выраженным анальгезирующим эффектом. Рекомендуемая терапевтическая доза составляет 1800–2400 мг/сут. Лечение начинают с дозы 300 мг/сутки, которую в течение первой недели увеличивают до терапевтической. Курс лечения составляет 2–4 мес. Препарат хорошо переносится и крайне редко вызывает побочные реакции.

Стойкие чувствительные и двигательные расстройства предполагают применение **антихолинэстеразных препаратов (АХЭ)**. В основе действия **нейромидина** лежит комбинация двух молекулярных механизмов — блокады калиевой проницаемости мембраны и ингибирования холинэстеразы. Наиболее важными фармакологическими эффектами препарата являются: стимуляция и восстановление нервно-мышечной передачи, проведения возбуждения в периферической нервной системе; мягкое стимулирующее действие на центральную нервную систему и улучшение памяти; а также анальгетическое влияние. Нейромидин назначают по двум схемам: по 1,0 мл 0,5% раствора 2 раза в день внутримышечно в течение 30 дней или по 1,0 мл 1,5% раствора 2 раза в день внутримышечно в течение 10-15 дней.

При лечении редкой формы ДН – диабетической амиотрофии используют иммунокорректирующие методы (кортикостероиды, плазмаферез, гемосорбцию) [10].

Физиотерапевтическое лечение ПН включает гипербарическую оксигенацию, фототерапию, магнитотерапию, электростимуляцию паретичных мышц, иглорефлексотерапию.

Литература

1. Ангельчева О.А. Острая и подострая полиневропатия на фоне хронического алкоголизма и дефицита тиамина/ О.А.Ангельчева, Н.Н. Яхно, Е.А. Дубанова., Л.Э.Полянина// Неврол. журн.- 2005.-Т.10.- №: 6.- С. 12 -17.
2. Ангельчева О.И. Алкогольная полиневропатия /Неврол. журн. - 2006.- №: 1.- С.51-55.
3. Биллер Х. Практическая неврология. Т.2. Лечение.- М.,: Мед. лит.,2005.-416с.
4. Воробьева О.В. Алкогольная нейропатия: клиника, диагностика, лечение/ Consilium medicum. 2007.-№2.-С.144-146.
5. Воробьева О.В. Мильгамма в лечении алкогольной нейропатии. /Мед. вестник.- 2009. - № 15 (484).
6. Гастян Г.Р. Диабетическая нейропатия: особенности клинического течения, современные возможности терапии/ Consilium medicum.- 2006.- № 9.
7. Диабетическая нейропатия: клинические проявления, вопросы диагностики и патогенетической терапии: учебно-методическое пособие/О.В.Занозина [и др.]- Н.Новгород: Издательство НГМА, 2006.- 60с.
8. Диабетическая нейропатия (патогенез, диагностика, лечение): учеб.пособие / Т.Е. Чернышева [и др.], 2005. -108с.
9. Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия/Х.М. Торшхоева (и др.) //Сахарный диабет.-2004.-№:1.-С.38-44.
10. Зиновьева, О.Е. Проксимальная диабетическая невропатия: особенности патогенеза и клинических проявлений, подходы к лечению/О.Е.Зиновьева, Ф.Е Горбачева, Л.Ф. Касаткина и др. //Неврол. журн. 2007.-№1.- С. 16-22.
11. Зиновьева, О.Е. Патогенетическая терапия дисметаболических полиневропатий/ О.Е.Зиновьева, Ю.Ф.Казанцева// Журн. «Трудный пациент» Архив.-2011.-№7.
12. Лисичков, И. Электромиография в эндокринологии / И. Лисичков, В.Василенко// Междунар. неврол. журн.-2008.-№6(22).
13. Левин О.С. Неврологические осложнения сахарного диабета и их лечение // Фарматека: международный медицинский журнал.- М.: Тимотек, 2006.- №:17.- С.38-42.
14. Мироненко Т.В. Неврологические синдромы хронического алкоголизма/ Т.В.Мироненко, Е.В.Чумак, С.Ф.Лазовой// Междунар.неврол.журн.- 2010.-№6(36).
15. Мументалер М.,Маттле Х. Неврология: Пер. с нем. //Под ред. О.С. Левина.- М.: МЕДпресс-информ, 2007.- 917с.

16. Неврология. Национальное руководство. /Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехта.- М.: ГЭОТАР-Медиа.-2009.-1064с.
17. Полиневропатии. Клиническое руководство./ О.С.Левин - М.: ООО» Медицинское информационное агенство»-2005.-496с.
18. Сборник статей по применению препарата Цитофлавин(2002-2006)/ .С. Агафьева, С.В. Михеев. - СПб.-2006.-104с.
19. Строков, И.А.Острая алкогольная полиневропатия/ И.А.Строков, В.В. Алексеев, И.В. Айзенберг, А.В.Володина// Неврол. журн.-2004.- Т.9.- №:1.-С.45-50.
20. Токарева Д.В. Клинико-физиологические критерии аксоно- и миелинопатии при травматических, алкогольных и диабетических поражениях периферической нервной системы. Дис.канд. мед. наук.- СПб, 2007.
21. Шамалов, Н. Диабетическая и алкогольная полинейропатия/ Н.Шамалов, Л. Стаховская, А. Алехин и др./ Врач.- 2005.-№: 11.- С. 13- 15.
22. Ярошевич Н.А. Диабетическая полинейропатия: современные подходы к диагностике и лечению //Медицинская панорама.- 2003.- №:3.-С.24-27.
23. Kempler P. Neuropathies- pathomechanism, clinical presentation, diagnosis,therapy. - Hungery, 2002.-308p.

Учебное издание

Фурсова Лариса Александровна
Тукало Марина Ивановна

Метаболические полиневропатии
(клиника, диагностика, лечение)
Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Л.А. Фурсова

Подписано в печать 11.12. 2013. Формат 60х84/16. Бумага потребительская.

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,31. Уч.- изд. л. 1,0. Тираж 50 экз. Заказ 295.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

ЛВ № 23 от 27.01.2004. 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.

