

# Современные подходы к ведению пациентов с хронической полиневропатией

*И.С. Бакулин, М.Н. Захарова*

Хронические полиневропатии (ПНП) – частые формы заболеваний нервной системы с распространенностью около 1% в общей популяции. В настоящее время, согласно результатам эпидемиологических исследований, наиболее распространенными являются диабетическая и идиопатическая ПНП, а также токсические поражения периферической нервной системы, среди которых ведущая роль принадлежит алкогольной ПНП. Причину развития хронической ПНП устанавливают на основании данных анамнеза, результатов неврологического осмотра и электронейромиографии, и часто требуется проведение дополнительного углубленного обследования. Возможности терапии наиболее распространенных и социально значимых форм хронических ПНП (диабетической и алкогольной) в настоящее время ограничены. Устранение этиологического фактора и симптоматическая терапия болевого синдрома остаются основными подходами к ведению этой категории пациентов. В качестве средства патогенетической терапии возможно применение  $\alpha$ -липоевой кислоты, которая кроме симптоматического эффекта обладает широким спектром воздействия на патогенетические механизмы развития и прогрессирования поражения периферических нервов.

**Ключевые слова:** диабетическая полиневропатия, алкогольная полиневропатия, оксидативный стресс, антиоксиданты, липоевая кислота.

## Введение

Хроническая полиневропатия (ПНП) – одна из наиболее частых клинических проблем, встречающихся в практике врача-невролога. Многообразие этиологических факторов, патогенетических механизмов и клинических проявлений, необходимость применения дополнительных методов обследования объясняют трудности диагностики и лечения ПНП [1, 2]. В подавляющем большинстве случаев ПНП является осложнением других состояний и заболеваний, а не самостоятельным расстройством, что обуславливает необходимость проведения широкого спектра дополнительных методов исследования, включая лабораторные, иммунохимические, нейрофизиологические, а в ряде случаев – генетические или морфологические. В последние годы алгоритмы диагностики многих форм ПНП в значительной степени усовершенствованы [3]. Однако даже при условии привлечения всех доступных в настоящее время методов в значительной части случаев точная причина развития ПНП остается невыясненной [4, 5].

Предложено несколько классификаций ПНП в зависимости от этиологии (иммунные/воспалительные, метаболические, токсические, наследственные, инфекционные и т.д.), особенностей течения (острые, подострые и хронические), механизмов поражения периферических нервов (аксональные, демиелинизирующие), что отражает гетерогенность этой группы заболеваний [1].

ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

**Илья Сергеевич Бакулин** – аспирант, врач-невролог отделения нейрореабилитации и физиотерапии.

**Мария Николаевна Захарова** – профессор, зав. 6-м неврологическим отделением.

Контактная информация: Бакулин Илья Сергеевич, bakulinilya@gmail.com

В последние годы достигнут определенный прогресс в области изучения патогенетических механизмов развития отдельных вариантов хронических ПНП. Расширены представления о метаболических механизмах повреждения периферических нервов и универсальных механизмах аксональной дегенерации при ПНП разного генеза. Это способствует поиску и внедрению в клиническую практику новых методов этиотропной и патогенетической терапии ПНП [6].

## Эпидемиология хронических ПНП

Результаты проведенных к настоящему времени крупных эпидемиологических исследований свидетельствуют о высокой распространенности хронических ПНП в общей популяции, составляющей не менее 1% (примерно 1000 на 100 000 населения). Наиболее распространенными вариантами хронической ПНП являются диабетическая, идиопатическая и токсические ПНП [7]. В табл. 1 представлены данные об эпидемиологических особенностях наиболее

**Таблица 1.** Эпидемиология наиболее распространенных хронических ПНП (адаптировано из [7], с изменениями)

Варианты ПНП	Распространенность на 100 000 взрослого населения	Заболееваемость на 100 000 человеко-лет	Гендерные различия
Диабетическая	≈200–600	23–54	ПД
Идиопатическая	200	32	Чаще у мужчин
Токсические	≈100	НД	Чаще у мужчин
Наследственные	40	НД	НД
ХВДП	1–8	0,2–0,5	Чаще у мужчин

Обозначения: НД – нет данных, ПД – противоречивые данные; здесь и в табл. 2: ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая ПНП.

**Таблица 2.** Структура заболеваемости отдельными формами хронических ПНП (в %)

Варианты ПНП	Lin K.P. et al. [8]	Rudolph T., Farbu E. [9]	Johannsen L. et al. [10]	Visser N.A. et al. [11]	Hanewinkel R. et al. [7]
Диабетическая	49	18	32	32	34
Идиопатическая	12	28	25	26	23
Токсические	12	10	24	14	13
Наследственные	4	14	1	5	6
Воспалительные (иммуопосредованные)*	12	16	13	9	13

\* Воспалительные (иммуопосредованные) ПНП включают ХВДП, парапротеинемические и паранеопластические ПНП, а также инфекционные ПНП (при ВИЧ-инфекции, сифилисе и боррелиозе).

часто встречающихся хронических ПНП, а в табл. 2 – нозологическая структура хронических ПНП.

### Обследование пациента с хронической ПНП

Клиническая диагностика, основанная на сборе жалоб, анамнеза и неврологическом осмотре, по-прежнему является ведущим подходом в синдромальной диагностике ПНП. У большинства пациентов с ПНП наблюдается комбинация двигательных, чувствительных и вегетативных проявлений (табл. 3), что обуславливается причиной развития ПНП и преимущественным поражением определенных нервных волокон в составе периферических нервов. В большинстве случаев заболевание характеризуется медленным прогрессированием, однако при некоторых формах хронических ПНП, например при хронической воспалительной демиелинизирующей ПНП (ХВДП), возможно и острое начало [12].

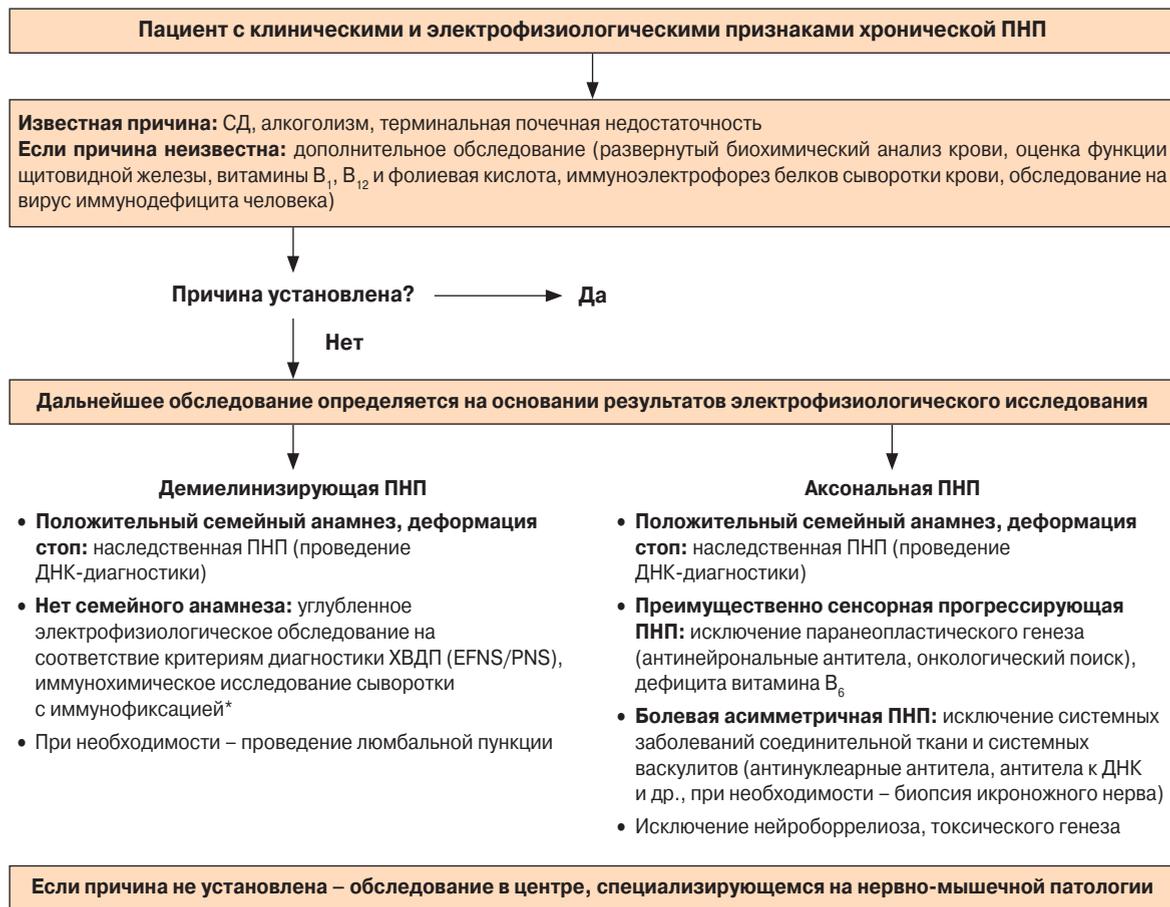
Уже на основании результатов анализа жалоб пациента и неврологического осмотра в части случаев можно предположить преимущественно демиелинизирующий или аксональный характер поражения. Для демиелинизирующих ПНП, связанных с поражением крупных миелинизированных волокон, характерно преобладание нарушений глубокой чувствительности (суставно-мышечного чувства и вибрационной чувствительности) с развитием сенситивной атаксии, раннее выпадение глубоких рефлексов и формирование более грубых парезов, вовлечение как дистальных, так и проксимальных отделов конечностей. Напротив, при аксональных ПНП, связанных с поражением тонких немиелинизированных или слабомиелинизированных нервных волокон, в большинстве случаев характерно преобладание нарушений болевой и температурной чувствительности и развитие вегетативных нарушений. Для окончательного подтверждения генерализованного поражения периферической нервной системы и определения характера поражения необходимо проведение электромиографического исследования [1].

В некоторых случаях установление генеза ПНП не вызывает значительных затруднений, например при наличии у пациента тяжелого декомпенсированного сахарного диабета (СД) или терминальной почечной недостаточности.

В то же время необходимо отметить, что и в этих ситуациях нетипичное клиническое течение или результаты электромиографии должны настораживать в пользу поиска альтернативного генеза поражения периферической нервной системы или смешанной этиологии ПНП. Так, в литературе неоднократно описаны случаи развития ХВДП у пациентов с диагностированным СД [13]. При отсутствии явной причины ПНП или при нетипичной клинической картине необходимо проведение дополнительного углубленного обследования пациента (рисунок). Уточнение характера поражения периферических нервов позволяет сузить поиск в сторону наиболее частых причин аксональных и демиелинизирующих ПНП. В некоторых случаях ключом к определению диагноза и проведению специфического обследования может быть обнаружение дополнительных неврологических или соматических проявлений заболевания (например, общей слабости, признаков энцефалопатии, свинцовой каймы по краям десен и микроцитарной анемии при хронической интоксикации свинцом или органомегалии, эндокринопатии и кожных изменений при POEMS-синдроме (от англ. Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein,

**Таблица 3.** Основные клинические проявления ПНП

Виды нарушений	Проявления
Двигательные	Мышечная слабость (тетрапарез или нижний вялый парапарез) Гипотрофия мышц Снижение мышечного тонуса Тремор Крампи Фасцикуляции Нейромиотония
Чувствительные	Гипестезия Сенситивная атаксия Гиперестезия Парестезии Аллодиния Гиперпатия Боль
Вегетативные	Нарушения потоотделения Трофические нарушения Ортостатическая гипотензия Фиксированный пульс Нарушения моторики желудочно-кишечного тракта Тазовые нарушения



Пример диагностического алгоритма при хронической ПНП (адаптировано из [14], с изменениями и дополнениями). \* Проведение иммунохимического исследования сыворотки с иммунофиксацией показано даже при соответствии диагностическим критериям ХВДП EFNS/PNS (European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society – Европейская федерация неврологических обществ/Общество по периферической нервной системе) [15].

and Skin Changes – полиневропатия, органомегалия, эндокринопатия, М-протеин, кожные изменения) [16]).

## Характеристика отдельных форм хронической ПНП

### Диабетическая ПНП

Диабетическая ПНП является одним из наиболее распространенных осложнений СД, составляя в структуре неврологических осложнений этого заболевания до 70%. У пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа диабетическая ПНП регистрируется в 7–10% случаев, а в общей популяции больных СД 2-го типа – в 30–34% [17]. Диабетическая ПНП негативно влияет на качество жизни больных, а также служит основной причиной нетравматических ампутаций нижних конечностей и предиктором кардиоваскулярной и общей смертности [18].

Наиболее частый вариант диабетической ПНП – хроническая дистальная симметричная сенсомоторная или сенсорная ПНП. Реже при СД диагностируются другие варианты поражения периферических нервов – мононевропатии, множественные невропатии, плексопатии и радикулоплексопатии поясничного сплетения (диабетические

амиотрофии). В современных рекомендациях по ведению пациентов с СД представлены необходимые инструменты для скрининга, диагностики и мониторинга течения диабетической ПНП [19, 20].

Патогенез поражения периферических нервов при СД комплексный и включает в себя метаболические, сосудистые и воспалительные (иммунные) изменения. Считается, что основным событием, индуцирующим повреждение периферических нервов при диабетической ПНП, является оксидативный стресс, вызванный поражением мелких сосудов (диабетическая микроангиопатия). Это приводит к накоплению активных форм кислорода, перекисному окислению липидов, нитрозилированию белков и снижению уровня восстановленного глутатиона. В развитии клинических проявлений диабетической ПНП большую роль играют как периферические механизмы (изменение экспрессии натриевых каналов, рецепторных белков), так и центральная сенситизация [21].

### Алкогольная ПНП

Алкогольная ПНП – наиболее распространенная форма токсических ПНП. Она выявляется у 25–66% пациентов

с хроническим злоупотреблением алкоголем. Полиневропатия при злоупотреблении алкоголем может быть связана как собственно с его токсическим действием на периферические нервы, так и с дефицитом витамина В<sub>1</sub> [22]. Собственно алкогольная ПНП характеризуется преобладанием чувствительных нарушений, постепенным началом и относительно медленным прогрессированием. При дефиците витамина В<sub>1</sub>, напротив, часто доминируют двигательные нарушения, рано выпадают сухожильные рефлексы, нарушается глубокая чувствительность. Тиаминдефицитная ПНП может иметь как подострое, так и хроническое течение, сочетаясь в части случаев с другими признаками дефицита тиамина. В обоих случаях при проведении электромиографии выявляется преимущественно аксональное поражение периферических нервов с признаками вторичной демиелинизации [23].

В настоящее время считается, что патогенез алкогольной ПНП комплексный и включает несколько основных механизмов: прямое токсическое действие алкоголя и ацетальдегида на периферические нервы, активацию перекисного окисления липидов и оксидативный стресс, воспалительные реакции. В экспериментальных условиях выявлено прямое дозозависимое нейротоксическое действие ацетальдегида на нервные волокна, сопровождающееся истощением пула глутатиона, нарушением репарации ДНК и окислительного фосфорилирования в митохондриях, а также уменьшением синтеза белков нейрофиламентов и нарушением аксонального транспорта. Дефицит тиамина приводит к нарушению синтеза миелина и нейромедиаторов, а также к развитию лактат-ацидоза. При алкогольной ПНП выявлено увеличение экспрессии протеинкиназы С и рецепторов глутамата с активацией первичных афферентных нейронов и развитием гиперчувствительности С-ноцицепторов [24].

### Лечение пациентов с хроническими ПНП

В настоящее время возможности терапии пациентов с диабетической и алкогольной ПНП ограничены. Достижение и длительное поддержание нормогликемии при диабетической ПНП, отказ от алкоголя и сбалансированное питание при алкогольной ПНП – основные условия замедления прогрессирования поражения периферических нервов [19, 20]. В случаях невропатического болевого синдрома важнейшим направлением является его симптоматическая коррекция. В качестве препаратов выбора рекомендовано использовать трициклические антидепрессанты (амитриптилин в суточной дозировке 100–150 мг), антиконвульсанты прегабалин (300–600 мг/сут) и габапентин (1800–2400 мг/сут), а также селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина дулоксетин (60–120 мг/сут). При отсутствии эффекта или недостаточном эффекте (снижение боли менее чем на 30–50% через 2–4 нед терапии) необходимо рассмотреть вопрос о комбинированной терапии, смене препарата или его сочета-

нии с препаратом второй линии (трамадол, пластырь с лидокаином, капсаицин и др.) [20, 25].

Важно отметить, что средства симптоматической терапии не оказывают влияния на прогрессирование невропатии, в связи с чем актуальным является поиск препаратов с патогенетическим воздействием. Для патогенетического лечения ХВДП используются глюкокортикостероиды, плазмаферез, внутривенная иммунотерапия, цитостатики [25, 26]. При диабетической и алкогольной ПНП до настоящего времени большинство препаратов с предполагаемым патогенетическим эффектом не показали своей эффективности в клинических исследованиях. Наиболее часто в клинической практике применяются витамины группы В, эффективность которых при алкогольной и диабетической ПНП продемонстрирована в нескольких небольших исследованиях [27–29]. Тем не менее в современных рекомендациях (как отечественных, так и зарубежных) витамины группы В не рассматриваются в качестве средств для лечения диабетической ПНП. Также нет доказательств эффективности нефармакологических методов терапии, таких как лазеротерапия, магнитотерапия, чрескожная электрическая стимуляция и др. [20].

### Применение α-липоевой кислоты в комплексной терапии хронических ПНП

В течение нескольких последних десятилетий активно изучается эффективность применения препаратов α-липоевой кислоты (АЛК) при хронических ПНП различного генеза (прежде всего диабетической). В экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что АЛК характеризуется многокомпонентным действием на различные этапы патогенеза невропатии. Основные фармакологические эффекты препарата связаны с коррекцией эндотелиальной дисфункции, антиоксидантными свойствами и улучшением утилизации глюкозы [30, 31].

Выявлено, что АЛК повышает опосредованную оксидом азота вазодилатацию и улучшает реологические свойства крови [32, 33]. Кроме того, у пациентов с метаболическим синдромом АЛК увеличивает эндотелийзависимую вазодилатацию, что сопровождается снижением концентрации в сыворотке крови интерлейкина-6 и активатора плазминогена 1-го типа [34]. Предполагается, что в основе улучшения функции эндотелия при приеме АЛК могут лежать противовоспалительный и антитромботический эффекты. α-липоевая кислота снижает содержание в эндотелиоцитах транскрипционного ядерного фактора NF-κB – одного из ключевых факторов контроля экспрессии генов иммунного ответа [35]. Антиоксидантный эффект АЛК реализуется посредством снижения содержания в сыворотке крови продуктов перекисного окисления липидов, уменьшения экспрессии NF-κB в мононуклеарных клетках крови, восстановления уровня глутатиона, а также увеличения активности основных антиоксидантных ферментов – каталазы и супероксиддисмутазы [36, 37]. Назначение тиоктовой

Таблица 4. Результаты рандомизированных плацебоконтролируемых исследований по применению АЛК при диабетической ПНП

Исследование	Количество пациентов (СД 1-го типа/СД 2-го типа), абс.	Суточная дозировка, мг	Продолжительность терапии, способ применения	Эффективность
ALADIN [41]	0/328	100/600/1200/плацебо	3 нед, в/в	Статистически значимое улучшение* по TSS, NDS, HPAL
ALADIN II [42]	0/65	600/1200/плацебо	2 года, per os	Статистически значимое улучшение электрофизиологических показателей
ALADIN III [43]	0/508	600/1800/плацебо	3 нед, в/в далее 2 года, per os	Тенденция к улучшению по TSS
DEKAN [44]	0/73	800/плацебо	4 мес, per os	Статистически значимое улучшение симптомов автономной невропатии (вариабельность сердечного ритма)
ORPIL [45]	0/24	1800/плацебо	3 нед, per os	Статистически значимое улучшение по TSS, NDS, тенденция к улучшению по HPAL
SYDNEY [46]	30/90	600/плацебо	3 нед, в/в	Статистически значимое улучшение по TSS, NSC, NIS
SYDNEY 2 [47]	30/151	600/1200/1800/плацебо	5 нед, per os	Статистически значимое улучшение по TSS, NSC, NIS
NATHAN 1 [48]	110/344	600/плацебо	4 года, per os	Статистически значимое улучшение по NSC, NIS

\* Во всех случаях по сравнению с группой плацебо.

Обозначения: в/в – внутривенно; HPAL – Hamburg Pain-Adjective List (Гамбургский список прилагательных для описания боли); NDS – Neuropathy Disability Score (шкала невропатического дисфункционального счета); NIS – Neuropathy Impairment Score (шкала невропатического ухудшения); NSC – Neuropathy Symptoms and Changes (шкала невропатических симптомов и изменений); TSS – Total Symptom Score (шкала общей оценки симптомов).

кислоты пациентам с СД 2-го типа приводит к улучшению утилизации глюкозы и повышению чувствительности периферических тканей к инсулину [38, 39]. Среди возможных механизмов эффективности АЛК при периферических невропатиях обсуждается также способность препарата увеличивать содержание нейропептида Y и субстанции P в спинном мозге, что может ассоциироваться с анальгетическим эффектом при периферической невропатической боли [40].

К настоящему времени эффективность и безопасность АЛК при диабетической ПНП продемонстрированы в нескольких крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях, результаты которых суммированы в табл. 4. Как видно из табл. 4, АЛК в этих исследованиях применялась в различных лекарственных формах (внутривенных, пероральных), в суточной дозировке от 600 до 1800 мг, в течение периода от 3 нед до 4 лет. Важно отметить, что к настоящему времени установлена эффективность АЛК в отношении как субъективных проявлений ПНП и болевого синдрома, так и объективных показателей, оцениваемых на основании результатов электромиографии в динамике. Следует также отметить выявленное в исследовании DEKAN уменьшение признаков автономной невропатии (на основании анализа вариабельности сердечного ритма), являющейся неблагоприятным прогностическим фактором при СД [44].

Полученные в отдельных клинических исследованиях положительные результаты применения АЛК при диабетической ПНП подтверждены в нескольких метаанализах.

В метаанализе, обобщившем результаты 4 рандомизированных клинических исследований, показано статистически значимое преимущество АЛК в дозе 600 мг/сут (5 дней в неделю в течение 3 нед внутривенно) по сравнению с плацебо в отношении как позитивных, так и негативных симптомов невропатии [49], что позднее нашло подтверждение в нескольких других метаанализах [50–52]. Эти результаты стали основанием для включения АЛК в согласительные рекомендации международной группы экспертов в качестве средства патогенетической терапии диабетической ПНП [20]. В одном из метаанализов выявлено, что внутривенное введение препарата несколько более эффективно по сравнению с пероральным приемом (среднее снижение общего балла по шкале TSS (Total Symptom Score – шкала общей оценки симптомов) составило 2,81 для инъекционной формы и 1,7 – для таблетированной) [51].

Вопрос об оптимальном пути введения, суточных дозах и продолжительности терапии АЛК при диабетической ПНП до настоящего времени остается нерешенным в отсутствие прямых сравнительных исследований. Основываясь на результатах метаанализа G.S. Mijnhout et al., можно предполагать, что применение внутривенной формы препарата несколько более эффективно по сравнению с пероральным приемом [51]. Распространенной является схема ступенчатой терапии, при которой препарат первоначально назначается внутривенно капельно в суточной дозировке 600 мг в течение 2–3 нед с последующим переходом на прием per os. В амбулаторных условиях возможно сразу назначать пероральную форму АЛК в дозировке

600–1800 мг/сут. В исследовании SYDNEY 2 терапевтическая эффективность дозировок 600, 1200 и 1800 мг статистически значимо не различалась, однако с увеличением суточной дозы препарата возрастал риск побочных эффектов, таких как тошнота, рвота и головокружение, что делает дозировку 600 мг/сут оптимальной в плане соотношения риска и пользы [47]. По данным В.Н. Храмилина и соавт., различные варианты перорального применения АЛК (600–900 мг 1–3 раза в день) обладают одинаковой эффективностью в отношении регресса болевого синдрома, однако в отношении уменьшения признаков невропатии наиболее эффективной является схема приема препарата по 300 мг 3 раза в день [53]. Результаты исследования NATHAN 1, продемонстрировавшие замедление прогрессирования сенсорного дефицита, позволяют предполагать необходимость длительной терапии (в исследовании она составила 4 года) [48].

Результаты большого количества клинических исследований, а также накопленный обширный опыт постмаркетингового применения АЛК свидетельствуют о высокой безопасности и переносимости препарата и низком риске развития побочных эффектов. Так, в крупных исследованиях ALADIN, ALADIN II, DEKAN, SYDNEY частота побочных эффектов статистически значимо не различалась в группах терапии и плацебо [41, 42, 44, 46]. В исследовании SYDNEY 2, как уже отмечалось, выявлено дозозависимое увеличение частоты побочных эффектов. Наиболее частыми побочными эффектами препарата были диспепсические явления (вздутие живота, тошнота, рвота и диарея), а также местные реакции при внутривенном введении [47]. При постмаркетинговом применении препарата зарегистрированы также такие побочные эффекты, как кожный зуд, крапивница, дерматит, головокружение, нарушения сна, тревога, крайне редко – гипогликемия (при приеме натошак), увеличение активности печеночных ферментов, снижение уровня гормонов щитовидной железы [30]. Учитывая риск развития гипогликемии, не следует проводить инъекции препарата натошак.

В литературе обсуждаются вопросы о целесообразности назначения препаратов АЛК на разных стадиях диабетической ПНП и их место в ряду других средств терапии заболевания [30, 54]. Несомненным преимуществом препаратов АЛК перед средствами симптоматической терапии болевого синдрома является то, что они не только влияют непосредственно на симптомы невропатии, но и оказывают прямое патогенетическое воздействие, а также обладают способностью замедлять прогрессирование сенсорного дефицита (наиболее ярко это было продемонстрировано в исследовании NATHAN 1) и оказывают эффект на ряд других проявлений СД. Кроме того, многие средства симптоматической терапии имеют ряд ограничений к применению у пациентов пожилого возраста с сопутствующей кардиоваскулярной патологией.  $\alpha$ -липовая кислота характери-

зуется хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности. Важно также отметить более быстрое наступление эффекта при применении препаратов АЛК (так, максимальное улучшение, по данным метаанализа [49], наступает уже на 8-й день от начала лечения). По мнению В.Б. Бреговского и соавт., наибольшая эффективность препаратов АЛК может наблюдаться у пациентов с легкими проявлениями ПНП, когда преобладают периферические механизмы развития болевого синдрома, в то время как на поздних стадиях, характеризующихся преобладанием центральных механизмов, более эффективны симптоматические препараты (антиконвульсанты и антидепрессанты) [54]. По данным некоторых исследований, применение препаратов АЛК наиболее эффективно у пациентов с незначительной длительностью СД, уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 8% и умеренной выраженностью клинических симптомов, в то время как высокие значения HbA1c являются предиктором низкой их эффективности [54]. Однако по данным ретроспективного анализа исследования NATAN 1 (4-летнее рандомизированное исследование, включавшее 460 больных СД с ПНП от легкой до умеренной степени, которым назначали АЛК 600 мг 1 раз в сутки или плацебо), АЛК может уменьшать выраженность невропатии у пожилых пациентов, получающих инсулинотерапию, с наличием сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, с хорошим контролем массы тела и артериального давления [55]. В целом по результатам этого исследования показано, что:

- АЛК более эффективна у пациентов с большей длительностью СД и ПНП, а также с уровнем HbA1c  $\geq 7\%$ ;
- терапия АЛК vs плацебо эффективна при хорошем контроле массы тела, гипертонии, более тяжелых стадиях СД, ПНП и сердечно-сосудистых заболеваний;
- возможна модуляция эффекта АЛК ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

В исследовании, проведенном в ФГБНУ «Научный центр неврологии», отмечена эффективность применения АЛК у 40 пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома и нарушений углеводного обмена (нарушенной толерантностью к глюкозе и нарушенной гликемией натошак). Назначение АЛК (в дозе 600 мг/сут внутривенно капельно в течение 14 дней) сопровождалось не только уменьшением выраженности симптомов ПНП (таких как боль, жжение, парестезии, онемение) и статистически значимым уменьшением балла по шкале TSS ( $p < 0,05$ ), но и тенденцией к улучшению электрофизиологических показателей. Важно отметить также наблюдавшееся после лечения уменьшение явлений гиперинсулинизма и инсулинорезистентности. Таким образом, применение АЛК уже на стадии преддиабета способствует не только уменьшению выраженности ПНП, но и коррекции каскада метаболических нарушений, лежащих в основе прогрессирования СД [56].

При алкогольной ПНП эффект АЛК может быть связан с улучшением микроциркуляции, восстановлением уровня глутатиона и антиоксидантными свойствами, а также с выявленными гепатопротективными свойствами [24, 57]. В исследовании Е.А. Ковражкиной и соавт. назначение препарата Берлитион при алкогольной ПНП приводило к уменьшению выраженности симптомов ПНП и улучшению электрофизиологических показателей. Отмечена хорошая переносимость препарата, а также более высокая эффективность по сравнению с тиаминем [58].

Таким образом, в настоящее время АЛК можно рассматривать как эффективный и безопасный препарат, применение которого при хронических ПНП способно замедлять прогрессирование заболевания и уменьшать выраженность основных симптомов. Включение АЛК в схему лечения, наряду с устранением этиологического фактора и рациональным применением симптоматических средств, может способствовать улучшению результатов лечения пациентов с диабетической и алкогольной ПНП.

### Список литературы

1. Левин О.С. Полинейропатии. Клиническое руководство. М.: Медицинское информационное агентство 2005; 406с.
2. Супонева Н.А., Никитин С.С., Пирадов М.А. Воспалительные полинейропатии: проблемная ситуация в России. Современные наукоемкие технологии 2010; 2: 114–115.
3. Ющук Н.Д., Тимченко О.Л., Морозова Е.А., Балмасова И.П., Гульятев М.М., Говорун В.М., Зиганшин Р.Х., Икрянникова Л.Н., Ильина Е.Н., Климова Е.А., Манжеева С.В., Пирадов М.А., Супонева Н.А., Федькина Ю.А. Совершенствование алгоритма диагностики демиелинизирующих полинейропатий. Лечащий врач 2009; 10: 31–35.
4. Hanewinkel R., van Oijen M., Ikram M.A., van Doorn P.A. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. Eur J Epidemiol 2016; 31(1): 5–20.
5. Mauermann M.L., Burns T.M. The evaluation of chronic axonal polyneuropathies. Semin Neurol 2008; 28(2): 133–151.
6. Cashman C.R., Höke A. Mechanisms of distal axonal degeneration in peripheral neuropathies. Neurosci Lett 2015; 596: 33–50.
7. Hanewinkel R., Ikram M.A., Van Doorn P.A. Peripheral neuropathies. Handb Clin Neurol 2016; 138: 263–282.
8. Lin K.P., Kwan S.Y., Chen S.Y., Chen S.S., Yeung K.B., Chia L.G., Wu Z.A. Generalized neuropathy in Taiwan: an etiologic survey. Neuroepidemiology 1993; 12(5): 257–261.
9. Rudolph T., Farbu E. Hospital-referred polyneuropathies – causes, prevalences, clinical and neurophysiological findings. Eur J Neurol 2007; 14(6): 603–608.
10. Johannsen L., Smith T., Havsager A.M., Madsen C., Kjeldsen M.J., Dalsgaard N.J., Gaist D., Schroder H.D., Sindrup S.H. Evaluation of patients with symptoms suggestive of chronic polyneuropathy. J Clin Neuromuscul Dis 2001; 3(2): 47–52.
11. Visser N.A., Notermans N.C., Linsen R.S., van den Berg L.H., Vrancken A.F. Incidence of polyneuropathy in Utrecht, the Netherlands. Neurology 2014; 84(3): 259–264.
12. Супонева Н.А., Никитин С.С., Пирадов М.А., Меркулова Д.М. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия с острым началом и дыхательной недостаточностью. Атмосфера. Нервные болезни 2007; 1: 40–44.
13. Bril V., Blanchette C.M., Noone J.M., Runken M.C., Gelinas D., Russell J.W. The dilemma of diabetes in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Diabetes Complications 2016; 30(7): 1401–1407.
14. Vrancken A.F., Kalmijn S., Buskens E., Franssen H., Vermeulen M., Wokke J.H., Notermans N.C. Feasibility and cost efficiency of a diagnostic guideline for chronic polyneuropathy: a prospective implementation study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77(3): 397–401.
15. Гинзберг М.А., Варламова Е.Ю., Рыжко В.В., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Клинико-нейрофизиологическое исследование хронической демиелинизирующей полинейропатии, ассоциированной с моноклональной секрецией. Медицинский совет 2015; 10: 93–96.
16. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гинзберг М.А., Никитин С.С., Варламова Е.Ю., Рыжко В.В., Семочкин С.В., Меркулова Д.М. РОEMS-синдром: обзор литературы и описание клинических наблюдений. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 4: 4–10.
17. Izenberg A., Perkins B.A., Bril V. Diabetic neuropathies. Semin Neurol 2015; 35: 424–430.
18. Deshpande A.D., Harris-Hayes M., Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. Phys Ther 2008; 88(11): 1254–1264.
19. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 7-й выпуск. М., 2015; 112с.
20. Tesfaye S., Vileikyte L., Rayman G., Sindrup S.H., Perkins B.A., Baconja M., Vinik A.I., Boulton A.J.; Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. Diabetes Metab Res Rev 2011; 27(7): 629–638.
21. Zychowska M., Rojewska E., Przewlocka B., Mika J. Mechanisms and pharmacology of diabetic neuropathy – experimental and clinical studies. Pharmacol Rep 2013; 65(6): 1601–1610.
22. Manji H. Toxic neuropathy. Curr Opin Neurol 2011; 24: 484–490.
23. Mellion M., Gilchrist J.M., de la Monte S. Alcohol-related peripheral neuropathy: nutritional, toxic, or both? Muscle Nerve 2011; 43(3): 309–316.
24. Chopra K., Tiwari V. Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities. Br J Clin Pharmacol 2012; 73(3): 348–362.
25. Marmiroli P., Cavaletti G. Drugs for the treatment of peripheral neuropathies. Expert Opin Pharmacother 2016; 17(3): 381–394.
26. Супонева Н.А., Пирадов М.А. Внутривенная иммунотерапия в неврологии. М.: Горячая линия–Телеком 2013; 320с.
27. Супонева Н., Павлов Э. Диагностика и базовая терапия хронических полинейропатий. Врач 2009; 9: 43–44.
28. Woelk H., Lehl S., Bitsch R., Kopcke W. Benfotiamine in treatment of alcoholic polyneuropathy: an 8-week randomized controlled study (BAP I Study). Alcohol Alcohol 1998; 33(6): 631–638.
29. Stracke H., Gaus W., Achenbach U., Federlin K., Bretzel R.G. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2008; 116(10): 600–605.
30. Papanas N., Ziegler D. Efficacy of  $\alpha$ -lipoic acid in diabetic neuropathy. Expert Opin Pharmacother 2014; 15(18): 2721–2731.
31. Moura F.A., de Andrade K.Q., dos Santos J.C., Goulart M.O. Lipoic acid: its antioxidant and anti-inflammatory role and clinical applications. Curr Top Med Chem 2015; 15(5): 458–483.
32. Heitzer T., Finckh B., Albers S., Krohn K., Kohlschütter A., Meinerz T. Beneficial effects of alpha-lipoic acid and ascorbic acid on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in diabetic patients: relation to parameters of oxidative stress. Free Radic Biol Med 2001; 31(1): 53–61.
33. Hoffman M., Zimmer G. Lipoate prevention of diabetic microangiopathy. In: Fuchs J., Packer L., Zimmer G., editors. Lipoic acid in health and disease. N.Y.: Marcel Decker 1997; p. 168–174.
34. Sola S., Mir M.Q., Cheema F.A., Khan-Merchant N., Menon R.G., Parthasarathy S., Khan B.V. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the irbesartan and lipoic acid in

- endothelial dysfunction (ISLAND) study. *Circulation* 2005; 111(3): 343–348.
35. Bierhaus A., Chevion S., Chevion M., Hofmann M., Quehenberger P., Illmer T., Luther T., Berentshtein E., Tritschler H., Müller M., Wahl P., Ziegler R., Nawroth P.P. Advanced glycation end product-induced activation of NF-kappaB is suppressed by alpha-lipoic acid in cultured endothelial cells. *Diabetes* 1997; 46(9): 1481–1490.
  36. Borcea V., Nourooz-Zadeh J., Wolff S.P., Klevesath M., Hofmann M., Ulrich H., Wahl P., Ziegler R., Tritschler H., Halliwell B., Nawroth P.P. alpha-Lipoic acid decreases oxidative stress even in diabetic patients with poor glycemic control and albuminuria. *Free Radic Biol Med* 1999; 26(11–12): 1495–1500.
  37. Androne L., Gavan N.A., Veresiu I.A., Orasan R. In vivo effect of lipoic acid on lipid peroxidation in patients with diabetic neuropathy. *In Vivo* 2000; 14(2): 327–330.
  38. Hofmann M.A., Schiekofer S., Kanitz M., Klevesath M.S., Joswig M., Lee V., Morcos M., Tritschler H., Ziegler R., Wahl P., Bierhaus A., Nawroth P.P. Insufficient glycemic control increases nuclear factor-kappa B binding activity in peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21(8): 1310–1316.
  39. Jacob S., Rett K., Henriksen E.J., Haring H.U. Thioctic acid – effects on insulin sensitivity and glucose-metabolism. *Biofactors* 1999; 10(2–3): 169–174.
  40. Garrett N.E., Malcangio M., Dewhurst M., Tomlinson D.R. alpha-Lipoic acid corrects neuropeptide deficits in diabetic rats via induction of trophic support. *Neurosci Lett* 1997; 222(3): 191–194.
  41. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., Meissner H.P., Lobisch M., Schütte K., Gries F.A. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 1995; 38(12): 1425–1433.
  42. Reljanovic M., Reichel C., Rett K., Lobisch M., Schuette K., Möller W., Tritschler H.J., Mehnert H. Treatment of diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid). A two-year multicenter randomized double blind placebo controlled trial (ALADIN II). *Free Rad Res* 1999; 31(3): 171–179.
  43. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., Hasche H., Lobisch M., Schütte K., Kerum G., Malessa R. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. A 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). *Diabetes Care* 1999; 22(8): 1296–1301.
  44. Ziegler D., Schatz H., Conrad F., Gries F.A., Ulrich H., Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Diabetes Care* 1997; 20(3): 369–373.
  45. Ruhnau K.J., Meissner H.P., Finn J.R., Reljanovic M., Lobisch M., Schütte K., Nehrlich D., Tritschler H.J., Mehnert H., Ziegler D. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med* 1999; 16(12): 1040–1043.
  46. Ametov A., Barinov A., O'Brien P., Hermann R., Kozlova N., Litchy W.J., Low P.A., Nehrlich D., Novosadova M., O'Brien P.C., Reljanovic M., Samigullin R., Schuette K., Stokov I., Tritschler H.J., Wessel K., Yakhno N., Ziegler D.; SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid. *The SYDNEY Trial. Diabetes Care* 2003; 26(3): 770–776.
  47. Ziegler D., Ametov A., Barinov A., Dyck P.J., Gurieva I., Low P.A., Munzel U., Yakhno N., Raz I., Novosadova M., Maus J., Samigullin R. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006; 29(11): 2365–2370.
  48. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J., Boulton A.J., Vinik A.I., Freeman R., Samigullin R., Tritschler H., Munzel U., Maus J., Schütte K., Dyck P.J. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care* 2011; 34(9): 2054–2060.
  49. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P., Low P.A. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; 21(2): 114–121.
  50. McIllduff C.E., Rutkove S.B. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy. *Ther Clin Risk Manag* 2011; 7: 377–385.
  51. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A., Kleefstra N., Bilo H.J. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol* 2012; 2012: 456279.
  52. Han T., Bai J., Liu W., Hu Y. A systematic review and meta-analysis of alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol* 2012; 167(4): 465–471.
  53. Храмылин В.Н., Демидова И.Ю., Игнатова О.Ю. Оценка эффективности различных режимов пероральной терапии альфа-липоевой кислотой болевой формы диабетической полиневропатии. *Сахарный диабет* 2010; 2: 3–7.
  54. Бреговский В.Б., Храмылин В.Н., Демидова И.Ю., Строков И.А., Гурьева И.В. Диабетическая дистальная полинейропатия. Обзор современных рекомендаций. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2015; 1: 60–68.
  55. Ziegler D., Low P.A., Freeman R., Tritschler H., Vinik A.I. Predictors of improvement and progression of diabetic polyneuropathy following treatment with  $\alpha$ -lipoic acid for 4 years in the NATHAN 1 trial. *J Diabetes Complications* 2016; 30(2): 350–356.
  56. Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В., Гришина Д.А. Полиневропатия и предиабетические нарушения углеводного обмена у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями: диагностика и пути коррекции. *Нервные болезни* 2016; 2: 24–28.
  57. Bustamante J., Lodge J.K., Marcocci L., Tritschler H.J., Packer L., Rihl B.H. Alpha-lipoic acid in liver metabolism and disease. *Free Radic Biol Med* 1998; 24(6): 1023–1039.
  58. Ковражкина Е.А., Айриян Н.Ю., Серкин Г.В., Глушков К.С., Павлов Н.А., Гехт А.Б., Стаховская Л.В., Скворцова В.И. Возможности и перспективы применения Берлитиона для лечения алкогольной полиневропатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2004; 2: 33–37.

## Current Approaches to the Management of Patients with Chronic Peripheral Neuropathy

*I.S. Bakulin and M.N. Zakharova*

Chronic peripheral neuropathy (CPN) is a frequent form of neurological disorders with 1% prevalence in general population. At present, according to epidemiological studies data, the most prevalent forms of disorder are diabetic and idiopathic CPN, as well as toxic damage of peripheral nervous system; the latter in many cases is caused by alcohol abuse (alcoholic CPN). The cause of chronic CPN is diagnosed based on medical history, neurological examination and electromyography; however, further enhanced examination is frequently needed. Therapeutic options in most prevalent and socially relevant forms of chronic CPN, diabetic and alcoholic, are limited to date. Elimination of the causative agent and symptomatic pain relief remain the main approaches to management of these patients. Alfa lipoic acid is a possible mechanism-based treatment. In addition to symptomatic effect, it has different effects on peripheral nerve damage mechanisms and disease progression.

**Key words:** diabetic neuropathy, alcoholic neuropathy, oxidative stress, antioxidants, lipoic acid.