

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ НЕВРОПАТИИ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

Е.А. Ляшенко, О.С. Левин

Кафедра неврологии РМАПО, Москва

Клиника периферических невропатий может несколько отличаться от симптомов периферической патологии в молодом возрасте. В данной статье предполагается рассмотреть некоторые проблемы, типичные для диагностики и терапии поражений периферической нервной системы в пожилом возрасте.

Ключевые слова: периферические невропатии, радикулопатии, плексопатии, синдром Гийена-Барре, диабетическая невропатия.

На фоне общего увеличения периферических невропатий с возрастом некоторые их формы у пожилых встречаются особенно часто и требуют специфического подхода к диагностике и терапии. Поиск причины и эффективной терапии у пожилых затруднен наличием большого числа сопутствующих, в том числе конкурирующих, соматических заболеваний, ограниченностью контакта с больными, редуцированными возможностями лекарственной терапии. Клиника периферических невропатий может несколько отличаться от симптомов периферической патологии в молодом возрасте. Чаще встречаются падения, хронический болевой синдром, крампи, синдром беспокойных ног, деформации стоп, трофические изменения кожи и ампутации конечностей [27]. Более того, бывает трудно отличить, особенно при электрофизиологическом исследовании, нормальные возрастные изменения от патологических [16]. В данной статье предполагается рассмотреть некоторые проблемы, типичные для диагностики и терапии поражений периферической нервной системы в пожилом возрасте.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Исследования распространенности периферических невропатий (ПН) в пожилом возрасте немногочисленны. По их данным, распространенность ПН у лиц старше 55 лет колеблется от 3,3 до 8 %, а в возрасте 60–74 года составляет 22 % [7, 26]. Однако если исключить лиц с сахарным диабетом и нарушением толерантности к глюкозе, эта цифра снижается до 7 % [17]. Процент невропатий, диагностируемых как идиопатические, составляет 9–20 % в возрасте до 80 лет и 39 % у лиц старше 80 лет [31]. Наиболее часто ПН вызывают сахарный диабет, дефицит витамина B₁₂, хронический алкоголизм и онкологические болезни, однако поиск этиологии заболевания не должен ограничиваться

исключением только этих причин. Более того, не менее чем в трети случаев причина ПН остается неизвестной [24].

РАДИКУЛОПАТИИ

С возрастом дегенеративные изменения в позвоночнике приводят к компрессии спинномозгового корешка в межпозвоночном отверстии, в результате чего развивается радикулопатия. У пациентов старше 50 лет сдавление нервных корешков чаще всего вызывает грыжа межпозвоночного диска. Пояснично-крестцовые радикулопатии встречаются чаще, чем шейные, в 95 % случаев они вызваны грыжей дисков L4–L5 или L5–S1, сдавливающие корешки L5 или S1 [11]. Связь между пораженным корешком и локализацией грыжи зависит не только от уровня грыжи, но и от направления ее выпячивания. Грыжи поясничных дисков чаще всего бывают парамедианными и оказывают давление на корешок, выходящий через межпозвоночное отверстие на уровень ниже. Радикулопатия также может быть результатом сдавления корешка суставной фасеткой при артропатии межпозвоночных (фасеточных) суставов, остеофитом или гипертрофированной желтой связкой, что особенно часто наблюдается у пожилых больных. В отличие от боли при грыжах, в этих случаях боль облегчается при сидении, а симптомы натяжения часто бывают отрицательными.

Эпидуральные опухоли спинного мозга, особенно метастазы, также могут компримировать нервные корешки на любом уровне, однако наиболее часто поражают грудной отдел позвоночника. К более редким причинам радикулопатий относятся инфекции — опоясывающий лишай, цитомегаловирус, ВИЧ, боррелиоз, туберкулез и сифилис. Диффузное поражение нервных корешков может быть вызвано воспалительными заболеваниями, такими как синдром Гийена-Барре, хроническая воспалительная полирадикулоневропатия и карциноматоз мозговых оболочек.

Особое место среди причин радикулопатии у пожилых занимает стеноз позвоночного канала на поясничном уровне. Стеноз позвоночного канала может быть врожденным, приобретенным или комбинированным. Приобретенный стеноз бывает следствием спондилолистеза, грыжи межпозвоночных дисков, образования задних остеофитов, гипертрофии связок, спондилоартроза с гипертрофией суставных фасеток, травмы позвоночника, гипертрофии и оссификации задней продольной связки. Стеноз позвоночного канала на грудном и

поясничном уровне диагностируют, если переднезадний диаметр позвоночного канала менее 12 мм. Стеноз поясничного отдела позвоночного канала приводит к компрессии корешков конского хвоста и питающих его сосудов. Его основное клиническое проявление — перемежающаяся хромота. Она выражается в появлении при ходьбе или длительном стоянии двусторонних болей, онемения, парестезий, слабости в мышцах голени, реже — бедра, которые уменьшаются в течение нескольких минут, если больной наклонится кпереди или сядет.

Лечение радикулопатий включает в себя купирование болевого синдрома, уменьшение неврологической симптоматики и предупреждение рецидивов. Для купирования болевого синдрома применяются НПВС, короткий курс миорелаксантов, эпидуральные блокады с кортикостероидами, антидепрессанты и антиконвульсанты, витамины группы В, в тяжелых случаях — опиоиды [34].

Роль витаминов группы В в лечении болевых синдромов остается дискуссионной. Несколько лет назад нами было проведено открытое контролируемое исследование эффективности комплекса витаминов группы В (мильгамма) у 38 пациентов с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией с умеренной или выраженной болью и длительностью обострения не менее месяца. Пациенты были разделены на две группы: в основной группе (19 больных) мильгамма была назначена в комбинации с диклофенаком, в контрольной (19 больных) проводилась терапия только диклофенаком. С помощью шкалы невропатической боли показано, что только на фоне комбинированной терапии достоверно уменьшились такие характеристики боли, как интенсивность и острота, улучшилась переносимость боли. Значительный и умеренный эффект на фоне введения мильгаммы отмечен у 66 % пациентов, в контрольной группе — у 34 %. Спустя три месяца болевой синдром отсутствовал или был минимальным у 63 % больных основной группы и у 50 % пациентов контрольной группы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что комплекс витаминов группы В может потенцировать обезболивающий эффект нестероидных противовоспалительных средств и способствовать более быстрому и стойкому регрессу болевого синдрома [3]. Представляется, что в силу возможного дефицита витаминов В их применение относительно длительными курсами оправданно именно у пожилых.

ПЛЕКСОПАТИИ

У пожилых пациентов причиной поражения плечевого и поясничного сплетений чаще всего являются метастазы (рак легких, молочных желез, толстой кишки, простаты). На втором месте по распространенности — травмы, в том числе в результате операций на сердце, требующих торакотомии, например при аортокоронарном шунтировании. К другим причинам относятся ишемические, воспалительные, лучевые поражения.

Рентгенография грудной клетки — обязательное исследование при плечевой плексопатии, она может выявить поражение верхушки легкого, деструкцию головки I или II ребра, гипертрофированный поперечный отросток С7 (шейное ребро) [4].

Метастатическая плексопатия обычно возникает при опухолях легких (особенно при раке верхушки легкого) и молочной железы, реже — при лимфоме, саркоме и меланоме, чаще — у больных с уже установленным диагнозом опухоли. Основное проявление — сильная боль, обычно локализуемая в плечевом поясе и иррадиирующая в область локтя, внутреннюю часть предплечья, IV–V пальцы. На стороне поражения нередко отмечается синдром Горнера.

Травматическое поражение плечевого сплетения возникает в результате ранения, сдавления или растяжения, в том числе при вывихе плеча, переломе ключицы или I ребра, неправильном положении руки во время наркоза. Восстановление происходит, как правило, в течение нескольких месяцев, за которые аксон заново прорастает к иннервируемым мышцам. При отсутствии восстановления показано оперативное вмешательство.

Лучевая плексопатия обычно вовлекает верхнюю часть сплетения и проявляется через несколько месяцев или лет после облучения. В отличие от метастатической плексопатии болевой синдром выражен слабо, но нередко отмечаются парестезии.

Идиопатическая плечевая плексопатия (невралгическая амиотрофия, или синдром Персонейджа-Тернера) — заболевание предположительно аутоиммунного генеза, преимущественно поражающее верхний пучок плечевого сплетения и возникающее спонтанно или после инфекции верхних дыхательных путей, введения столбнячного анатоксина, травмы или операции. В пожилом возрасте встречается довольно редко.

Пояснично-крестцовая плексопатия проявляется слабостью мышц тазового пояса и нижних конечностей, нарушением чувствительности и выпадением рефлексов с ног, которые обычно возникают на фоне боли в пояснице, ягодице, тазобедренном суставе, иррадиирующей в ногу. Тазовые нарушения отмечаются лишь при двустороннем поражении крестцового сплетения. Симптоматику невозможно объяснить поражением какого-либо одного корешка или нерва. Причинами пояснично-крестцовой плексопатии бывают объемные образования в забрюшинном пространстве (опухоль, абсцесс, аневризма аорты или подвздошной артерии) или кровоизлияние в подвздошно-поясничную мышцу (например, при передозировке антикоагулянтов). В одних случаях при этом преимущественно страдает функция бедренного нерва (слабость разгибателей голени), в других — функция запирательного нерва (слабость приводящих мышц) или бокового кожного нерва бедра (парестезии по боковой поверхности бедра). В большинстве случаев происходит восстановление, но у 15 % больных паралич бывает необратимым. Сплетение может страдать

при переломах костей таза, бедра, оперативных вмешательствах на тазобедренном суставе. В этих случаях возникающий парез часто неправильно диагностируется как травматическая невропатия бедренного или седалищного нерва.

Для правильной диагностики пояснично-крестцовой плексопатии необходимо провести ультразвуковое исследование, КТ или МРТ брюшной полости. При обнаружении абсцесса следует исключить его туберкулезную природу. Лечение лучевой плексопатии в основном симптоматическое — меры для купирования боли и ЛФК для улучшения функций мышц и уменьшения контрактур. Иногда применяют хирургическое лечение для декомпрессии эпинеурия (невролиз) и удаления рубцовых тканей.

Заболевания периферических нервов. При невропатии могут страдать чувствительные, двигательные или вегетативные волокна. Невропатия может быть чисто сенсорной, чисто моторной или смешанной. Поражение нервов может быть диффузным и симметричным (полиневропатия), может поражаться только один периферический нерв (моновневропатия) или несколько периферических нервов (множественная моновневропатия). В последнем случае поражение может быть рассеяно в пространстве и времени. Вегетативная невропатия может сопровождаться другими видами невропатий или быть изолированной.

Сахарный диабет — наиболее частая причина полиневропатии у пожилых. В популяции распространенность диабета составляет 1–2 %, в то время как у людей старше 60 лет это значение достигает 3,5 %. К более редким причинам полиневропатии у пожилых относятся синдром Гийена-Барре (СГБ), хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия (ХВДП), парапротеинемические, паранеопластические, токсические, идиопатические, наследственные полиневропатии.

СИНДРОМ ГИЙЕНА-БАРРЕ

Синдром Гийена-Барре (СГБ) — острая воспалительная полиневропатия аутоиммунной природы. Заболеваемость составляет 1–2 случая на 100 тыс. населения в год, причем болеют люди всех возрастов, однако пик заболеваемости приходится на 30–50 лет. СГБ составляет около 11 % случаев полиневропатий, потребовавших госпитализации у лиц старше 65 лет [18].

Дыхательная недостаточность, требующая ИВЛ, развивается у трети больных и может быть связана как со слабостью дыхательной мускулатуры, так и с нарушением проходимости дыхательных путей вследствие паралича бульбарной мускулатуры. Более чем у половины больных в остром периоде возникают выраженные вегетативные нарушения (нестабильность АД, ортостатическая гипотензия, аритмии, нарушение потоотделения), которые могут явиться причиной летального исхода.

Дифференциальный диагноз следует проводить с поражением спинного мозга, которое в острой стадии может проявляться вялым тетрапарезом или парапарезом и выпадением сухожильных рефлексов.

Существует два способа лечения СГБ, которые обладают примерно одинаковой эффективностью в случае начала терапии в первые 2 недели заболевания: внутривенное введение иммуноглобулина (0,4 г/кг в день в течение 5 дней) или плазмаферез (5–6 процедур в течение 1–2 недель). Каждый из методов имеет свои ограничения, например плазмаферез противопоказан больным с нестабильной гемодинамикой. Рандомизированные испытания показали, что кортикостероиды неэффективны при синдроме Гийена-Барре.

ХРОНИЧЕСКАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩАЯ ПОЛИРАДИКУЛОНЕВРОПАТИЯ (ХВДП)

Распространенность ХВДП оценивается как 1,2–7,7 случаев на 100 тыс. населения. ХВДП чаще болеют мужчины в возрасте 50 лет и старше. В отличие от синдрома Гийена-Барре характеризуется более медленным развитием (фаза прогрессирования обычно продолжается не менее двух месяцев), обычно отсутствуют указания на предшествующую инфекцию, отмечаются более выраженные нарушения чувствительности, в том числе глубокой, но реже встречается болевой синдром. Возможно рецидивирующее течение, но чаще наблюдается неуклонное или ступенеобразное прогрессирование. При позднем начале болезни (после 40 лет) характерно хроническое прогрессирующее течение.

В ЦСЖ выявляется белково-клеточная диссоциация, а при ЭНМГ — признаки демиелинизации. Угроза жизни и потребность в ИВЛ возникает редко, однако прогноз при ХВДП менее благоприятен, чем при СГБ. При обследовании важно исключить заболевания, которые могут быть связаны с ХВДП — ВИЧ-инфекцию, хронический гепатит, лимфому, меланому и другие злокачественные новообразования, макроглобулинемию Вальденстрема, криоглобулинемию, заболевания щитовидной железы и т. д.

Лечение ХВДП заключается в назначении кортикостероидов на длительный срок. Целью лечения является уменьшение симптомов полиневропатии до такого уровня, когда больной справляется со своими повседневными делами, но не страдает от побочных эффектов принимаемых препаратов. Доза преднизолона должна составлять 1–1,5 мг/кг в день с постепенной титрацией дозы до получения нужного эффекта. После 2–3 месяцев стабильного улучшения препараты могут быть назначены через день при сохранении суммарной недельной дозы, а затем доза может постепенно снижаться на 5–10 мг каждые 2–4 недели. Побочные эффекты кортикостероидов могут ограничивать их длительное применение, особенно у пожилых людей. В этих случаях можно воспользоваться плазмаферезом или

внутривенным введением иммуноглобулина, которые обладают примерно той же эффективностью, что и терапия кортикостероидами [22].

ПАРАПРОТЕИНЕМИЧЕСКИЕ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Данные нарушения составляют 5–10 % всех случаев полиневропатий. Это одна из самых частых причин, выявляемых при углубленном исследовании больных с полиневропатией «неясного генеза». Чаще всего они выявляются у мужчин старше 50 лет, причем их распространенность увеличивается с каждым десятилетием жизни. Примерно половина случаев парапротеинемических полиневропатий связана с гиперпродукцией моноклонального IgM, реже встречаются случаи, связанные с гиперпродукцией IgG и IgA. Парапротеинемия может быть также ассоциирована с такими заболеваниями, как лимфома, лейкоз, амилоидоз, криоглобулинемия, множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема.

Полиневропатия, связанная с IgM-гаммапатией, чаще всего представляет собой медленно прогрессирующее демиелинизирующее заболевание, преимущественно вовлекающее сенсорные волокна и проявляющееся онемением и парестезиями в дистальных отделах конечностей, сенситивной атаксией, арефлексией. Иногда отмечаются длительные периоды спонтанной стабилизации. Слабость и атрофия мышц дистальных отделов конечностей возникают на более позднем этапе и бывают умеренными. Нередко наблюдается постуральный тремор в руках.

Исследование ЦСЖ выявляет повышение уровня белка (до 1 г/л и выше). Электрофорез сыворотки на наличие М-градиента, отражающий наличие парапротеина, используется как скрининговый метод. Более высокой чувствительностью обладает иммуноэлектрофорез сыворотки и мочи. Некоторым пациентам с парапротеинемическими невропатиями помогает внутривенное введение иммуноглобулина (0,4 г/кг в день в течение 5 дней), плазмаферез (220 мл/кг в 4–5 приемов) или кортикостероиды, часто в комбинации с другими иммуносупрессантами. В случае вторичной парапротеинемии улучшение возникает в результате лечения основного заболевания.

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Паранеопластические полиневропатии могут стать первым симптомом онкологического заболевания, а могут появляться спустя время после постановки диагноза. Также они наиболее часто встречаются среди лиц старше 60 лет. Самая распространенная из них — паранеопластическая сенсорная невропатия, которая ассоциирована с наличием антинейрональных аутоантител anti-Hu.

Чаще всего она возникает при мелкоклеточном раке легкого, реже — при опухолях молочной железы, печени, мочевого пузыря, поджелудочной железы, лимфоме и саркоме.

Наиболее эффективная мера при паранеопластических полиневропатиях — лечение основного заболевания, хотя невропатические симптомы могут сохраняться и после успешного лечения опухоли. Эффективность кортикостероидов, иммуносупрессантов и плазмафереза остается неясной. Есть сообщения об эффективности внутривенного введения иммуноглобулина.

ТОКСИЧЕСКИЕ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Могут быть вызваны широким спектром различных токсических веществ. Нервы могут быть поражены в результате воздействия промышленных токсинов (ароматические углеводороды), тяжелых металлов (свинец и мышьяк), а также различных препаратов. Противоопухолевые препараты могут вызывать сенсорную аксональную невропатию, чисто сенсорную невропатию или ганглиопатию.

Одним из самых распространенных видов токсической полиневропатии является *алкогольная полиневропатия*. Она может быть результатом прямого воздействия токсических метаболитов алкоголя, особенно ацетальдегида (токсическая полиневропатия), или дефицита тиамина (тиамин-дефицитная полиневропатия). Токсическая алкогольная полиневропатия обычно начинается со жгучей боли или парестезий в стопах и голенях. Часто, уже в начале заболевания, отмечаются болезненные спазмы в ногах. Со временем эти симптомы распространяются на проксимальные отделы нижних конечностей, а в более тяжелых случаях — на дистальные отделы верхних конечностей и нижние отделы туловища. Прогрессирование заболевания происходит медленно — в течение многих месяцев или лет, иногда временно стабилизируясь. При осмотре обычно выявляется нарушение болевой и температурной чувствительности в дистальных отделах конечностей. У большинства больных отмечается снижение или выпадение ахилловых рефлексов, реже — коленных. Может наблюдаться атрофия мышц голени. Характерны вегетативно-трофические изменения в виде гипергидроза ладоней и стоп, изменения окраски кожных покровов, дистрофических изменений ногтей, затруднения мочеиспускания, импотенции, ортостатической гипотензии, тахикардии в покое.

Лечение алкогольной полиневропатии заключается прежде всего в отказе от алкоголя, полноценном сбалансированном питании и введении тиамина в комплексе с другими витаминами группы В, в том числе фолиевой кислотой. Эти действия приостанавливают прогрессирование и способствуют восстановлению, которое бывает медленным и не всегда полным. Поскольку у таких пациентов может быть нарушено всасывание в кишечнике,

лечение целесообразно начинать с парентерального введения тиамин (2–4 мл 5 % раствора в/м). После достижения улучшения переходят на прием внутрь 100 мг 2–3 раза в сутки на срок от 6 месяцев. Предпочтительнее применять жирорастворимую форму тиамин (бенфотиамин), создающую более высокую концентрацию витамина в нервной ткани. Тиамин более эффективен при тиамин-дефицитной, чем при токсической форме алкогольной полиневропатии. Дополнительной предпосылкой успешного лечения является коррекция дефицита магния, часто возникающего у пациентов с алкоголизмом. При сопутствующем поражении печени в комплекс лечения включают препараты тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты (например, препарат Тиогамма, 600 мг в/в капельно № 20, затем внутрь по 600 мг/сут в течение 2 месяцев).

Диагноз *идиопатической полиневропатии* ставится пациентам, у которых исключены все возможные причины полиневропатии. Чаще всего это люди старше 60 лет с медленно прогрессирующими на протяжении многих лет симптомами. При этом наблюдается дистальная сенсорная или сенсомоторная полиневропатия с более тяжелым поражением нижних конечностей. ЭНМГ демонстрирует аксональную полиневропатию, а биопсия нерва — процессы дегенерации и регенерации без воспалительных изменений.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕВРОПАТИЯ

Сахарный диабет (СД) является самой частой причиной периферических невропатий в развитых странах. В среднем частота невропатии среди пациентов с СД составляет около 25 %, однако при углубленном клиническом исследовании этот показатель возрастает до 50 %, а при применении электрофизиологических методов исследования, исследовании вегетативных функций и при количественной оценке чувствительности — до 90 % [10, 13, 32]. Полиневропатия с тяжелыми проявлениями при СД встречается в 5–10 % случаев [12]. Наличие диабетической невропатии, особенно с поражением вегетативных волокон, у больного СД повышает риск летального исхода и служит основным фактором развития диабетической стопы [5, 10, 13].

Выделяют различные варианты диабетической невропатии, которые отличаются по клинической картине, патогенезу, гистологическим изменениям, течению, реакции на лечение, прогнозу. Как и другие заболевания периферической нервной системы, диабетические невропатии могут быть условно разделены на фокальные (моновневропатии, радикулопатии, плексопатии); множественные, или мультифокальные (множественные невропатии); диффузные (полиневропатии) [2].

По течению диабетические невропатии можно разделить на острые (краниальные и другие моновневропатии, радикулопатии, радикулоплексопатию, острую сенсорную полиневропатию и др.) и

хронические (дистальную сенсомоторную и вегетативную полиневропатию, туннельные невропатии и т. д.) [14]. Первые часто бывают обратимыми, могут развиваться на любой стадии диабета, в том числе и на ранней, а их тяжесть плохо коррелирует с уровнем гипергликемии. Они чаще возникают у пациентов с СД типа 2, особенно у мужчин среднего и пожилого возраста. Вторые наблюдаются более часто и, как правило, возникают у лиц, длительно страдающих СД и имеющих другие его осложнения.

Важное клиническое значение имеет *вегетативная полиневропатия*, проявления которой выявляются более чем у половины больных с диабетической невропатией [1]. При диабете 1 типа вегетативная невропатия возникает в среднем через два года после начала заболевания, в то время как при первичной диагностике СД типа 2 ее признаки часто уже присутствуют. Прогрессирование вегетативной невропатии происходит главным образом при недостаточном уровне контроля метаболических нарушений.

У больных с вегетативной невропатией нарушается способность распознавать гипогликемию, что объясняется исчезновением симпатoadреналовой реакции на гипогликемию вследствие поражения симпатических волокон и денервации мозгового слоя надпочечников. Практические врачи часто не уделяют достаточного внимания ее диагностике, между тем наличие вегетативной невропатии — один из важнейших факторов, определяющих неблагоприятный прогноз СД, высокий риск инсульта и повышенную смертность (смертность у больных с вегетативной невропатией превышает смертность больных без вегетативной невропатии почти в 5 раз) [25].

Диабетическая радикулоплексопатия формально не относится к полиневропатии и характеризуется мультифокальным поражением корешков, спинномозговых нервов и сплетений, преимущественно на пояснично-крестцовом уровне [15]. В прошлом она описывалась как «диабетическая амиотрофия», «синдром Брунса-Гарланда», «проксимальная диабетическая невропатия» и т. д. Этот вариант диабетической невропатии чаще всего наблюдается у лиц среднего и пожилого возраста, страдающих СД 2 типа и имеющих относительно легкие нарушения углеводного обмена. Вслед за появлением болевого синдрома в течение нескольких дней или недель развиваются слабость и атрофия передних мышц бедра и мускулатуры тазового пояса. Нарушения чувствительности обычно минимальны или отсутствуют. Даже в тяжелых случаях, когда больные на тот или иной срок утрачивают способность к самостоятельному передвижению, прогноз относительно благоприятен. Боль обычно проходит в течение нескольких недель, но иногда сохраняется 6–9 месяцев. Парез и атрофия сохраняются в течение многих месяцев. Иногда восстановление занимает несколько лет, а у части больных сохраняется резидуальный дефект. Развитие данной невропатии связывают, по крайней мере, у значительной части больных с аутоиммунным васкулитом [15].

Поскольку гипергликемия — основной патогенетический фактор развития диабетической невропатии, оптимизация уровня сахара в крови — основное условие стабилизации и регресса проявлений диабетической невропатии, а также ее профилактики. Наилучшим показателем, на который следует ориентироваться при проведении лечения СД, является уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c} , который должен быть менее 7 % [14]. Гипергликемия может снижать болевой порог и уменьшать эффект анальгетиков, поэтому нормализация содержания глюкозы в крови может привести к существенному уменьшению боли. С другой стороны, важно избежать выраженных колебаний уровня сахара в крови, которые сами по себе оказывают повреждающее действие на нервные волокна.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕВРОПАТИИ

Для лечения диабетической невропатии в разные годы были предложены различные средства нейрометаболического действия, однако в клинической практике наиболее широкое распространение получили препараты α -липоевой кислоты и тиамин.

Механизм лечебного действия тиоктовой кислоты объясняют прежде всего ее антиоксидантным эффектом — способностью инактивировать свободные радикалы (гидроксильный, супероксидный, пероксильный) и повышать активность антиоксидантных систем организма, восстанавливая внутриклеточный уровень глутатиона и витамина E [8, 20]. При СД в результате гипергликемии и активации альтернативных метаболических путей происходит накопление свободных радикалов и развитие (при недостаточности антиоксидантной защиты клетки) окислительного стресса, что приводит к торможению активности NO-синтазы и блокированию NO-зависимой вазодилатации. В результате происходит повышение тонуса сосудов, уменьшается кровоток в эндоневрии, что вызывает ишемию нервной ткани и еще сильнее снижает выработку NO, замыкая порочный круг. Противодействуя окислительному стрессу, тиоктовая кислота предупреждает ингибирование активности NO-синтазы и усиливает кровоток в эндоневрии, улучшает микроциркуляцию, снижая риск ишемического поражения нервной ткани и увеличивая скорость проведения импульса по нерву [21]. На экспериментальной модели диабетической невропатии тиоктовая кислота способствует нормализации [19, 23].

Эффективность тиоктовой кислоты при диабетической полиневропатии подтверждена в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых испытаниях. В исследовании ALADIN (Alfa-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) показано, что у больных с СД 2 типа с полиневропатией внутривенные инфузии тиоктовой кислоты в течение 3 недель приводят к ослаблению боли и улучшению температурной и вибрационной чувствительности.

Доза тиоктовой кислоты 600 мг/сут не уступала по эффективности более высокой дозе (1200 мг/сут), но реже вызывала побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта [32, 37]. В исследовании SYDNEY (SYmptomatic Diabetic NEuropathY trial) было показано, что трехнедельный курс в/в введения тиоктовой кислоты уменьшает позитивные сенсорные симптомы и другие клинические проявления полиневропатии и улучшает электрофизиологические показатели проводимости нервов [6]. В исследованиях ORPIL и ALADIN III было показано, что терапевтический эффект и улучшение показателей проводимости нервных волокон могут быть получены и при длительном назначении тиоктовой кислоты внутрь [37]. Исследование SYDNEY 2 показало, что оптимальной для приема внутрь является доза 600 мг один раз в день. При приеме препарата в дозе 1200 и 1800 мг клинический эффект наступал быстрее, но значительно чаще возникали побочные эффекты [35]. В исследовании ISLAND на фоне приема 300 мг тиоктовой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с блокатором ангиотензиновых рецепторов имбесартаном отмечено увеличение эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии на 44 и 75 % соответственно в сравнении с плацебо. Этот эффект сопровождался уменьшением уровня в плазме интерлейкина-6 и активатора плазминогена-1, что указывает на уменьшение эндотелиальной дисфункции через противовоспалительные и антитромботические механизмы [28]. В исследовании DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) было показано, что прием тиоктовой кислоты больными с СД 2 типа в течение 4 месяцев приводит к ослаблению проявлений вегетативной недостаточности [36].

Метаанализ исследований, включавших в общей сложности 1258 пациентов, показал, что препарат способствует уменьшению как субъективных, так и объективных проявлений невропатии, уменьшает болевой синдром, улучшает чувствительность, что подтверждается данными электрофизиологических исследований. Кроме того, они свидетельствуют о хорошей переносимости и безопасности тиоктовой кислоты как при парентеральном введении, так и при приеме внутрь [38]. В настоящее время выпускаются несколько препаратов, содержащих различные соли тиоктовой кислоты (этилендиаминовую, трометамоловую, меглюминовую). При введении меглюминовой соли тиоктовой кислоты (тиогаммы) частота побочных эффектов ниже, чем при инфузии других солей тиоктовой кислоты. В России существует единственный препарат немецкого производства, который имеет в своем составе меглюминовую соль тиоктовой кислоты, — препарат Тиогамма (Верваг Фарма Гмбх и Ко, Германия). В настоящее время Тиогамма выпускается в форме флаконов по 50 мл, содержащих необходимую дозу препарата (600 мг) в разведенном виде, что значительно упрощает процедуру его введения. Следует иметь в виду, что тиоктовая кислота — фоточувствительное соединение, поэтому разведенный

препарат должен быть защищен от света в процессе инфузии. К флаконам прилагаются светозащитные футляры из черного полиэтилена, предохраняющие препарат от воздействия света. При выраженных симптомах полиневропатии препарат Тиогамма первоначально назначают в/в в дозе 600 мг ежедневно или 5 раз в неделю на курс 10–20 инфузий. Затем Тиогамму назначают внутрь по 600 мг/сут (1 таблетка) или из расчета 10–15 мг/кг/сут. Эту дозу назначают один раз в день натощак, обычно за 30–45 минут до завтрака. При положительном эффекте лечение проводят повторными курсами по 3 месяца.

Механизм действия бенфотиамина (жирорастворимой формы витамина B₁) при диабетической невропатии связан прежде всего с его способностью тормозить гликолиз, образование лактата и конечных продуктов гликирования, ослабляя тем самым токсический эффект гипергликемии. С другой стороны, за счет активации транскетолазы блокируются основные пути гипергликемического повреждения эндотелия, что приводит к улучшению микроциркуляции. Наиболее рационально применение жирорастворимых производных тиамин, обладающих более высокой биодоступностью и лучше проникающих через гематоневральный барьер. Их эффективность подтверждена в ряде плацебо-контролируемых исследований [8, 29]. Оптимальной суточной терапевтической дозой бенфотиамина считается 300–600 мг. Препарат Мильгамма композитум содержит по 100 мг бенфотиамина и пиридоксина.

При диабетической радикулоплексопатии средствами выбора являются кортикостероиды или иммуноглобулин, которые позволяют добиться более быстрого регресса неврологического дефицита [15]. Применение плазмафереза у пациентов с выраженной вегетативной невропатией может быть опасным ввиду риска нарушений гемодинамики. Важное значение имеют также симптоматическая терапия болевого синдрома: медикаментозная и немедикаментозная (лечебная гимнастика, рефлексотерапия, бальнеотерапия, магнитотерапия, электронейростимуляция, электростимуляция спинного мозга), лечение вегетативной недостаточности и правильный уход за стопами [2, 5, 25].

Литература

1. Вёрткин А.Л., Ткачёва О.Н., Подпругина Н.Г. и др. Диабетическая автономная нейропатия: диагностика и метаболическая нейропатия // Клиническая фармакология и терапия. — 2004. — № 4. — С. 4–8.
2. Левин О.С. Полиневропатия. — М.: МИА, 2006.
3. Левин О.С., Мосейкин И.А. Комплекс витаминов группы В (мильгамма) в лечении дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии // Журнал неврологии и психиатрии. — 2009. — № 10. — С. 30–35.
4. Левин О.С., Штульман Д.Р. Неврология: справочник практ. врача. — 9-е изд., доп. и перераб. — М.: МЕДпресс-информ, 2014. — С. 183–200.

5. Строков И.А., Баринов А.Н. Клиника, патогенез и лечение болевого синдрома при диабетической полиневропатии // Неврологический журнал. — 2001. — № 6. — С. 47–54.
6. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid // *Diabetes Care* 2003; 26: 770–6.
7. Beghi E., Simone P., Apollo F., Di Viesti P., Treviso M., Tonali P. Polyneuropathy in an adult hospital population. Assessment of the prevalence through a simple screening procedure // *Neuroepidemiology* 1988; 7: 23–8.
8. Bitsch R., Wolf M., Moller J. et al. Bioavailability assessment of the lipophilic benfothiamine as compared to a water-soluble thiamin derivative // *Ann NutrMetab* 1991; 35: 292–6.
9. Boden S.D., Davis D.O., Dina T.S., et al. Abnormal magnetic resonance scans of the lumbar spine in asymptomatic subjects. A prospective investigation // *J Bone Joint Surg Am* 1990, 72: 403–408.
10. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care* 2005; 28 (4): 956–62.
11. Bradley W.G., Daroff R.B., Fenichel G.M., et al. *Neurology in Clinical Practice* 2003. Oxford: Butterworth-Heinemann.
12. Davies M., Brophy S., Williams R., Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes // *Diabetes Care* 2006; 29: 1518–22.
13. Dyck P.J., Karnes J.L., O'Brien P.C. et al. The Rochester Diabetic Neuropathy study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity // *Neurology* 1992; 42: 1164–70.
14. Dyck P.J., Thomas P.K. (eds). *Diabetic neuropathy*. 2ded. Philadelphia: WB Saunders, 1999.
15. Dyck P.J.B. *Diabetic Radiculoplexus Neuropathies*. In: J.H. Noseworthy (ed.). *Neurological therapeutics: principles and practice*. Martin Dunitz, 2003; p. 2007–10.
16. Falco F.J.E., Hennessey W.J., Braddom R.L., Goldberg G. Standardized nerve conduction studies in the upper limb of the healthy elderly // *Am J Phys Med Rehabil* 1992; 71: 263–71.
17. Franklin G.M., Kahn L.B., Baxter J., Marshall J.A., Hamman R.F. Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The San Luis Valley Diabetes study // *Am J Epidemiol* 1990; 131: 633–43.
18. George J., Twomey J.A. Causes of polyneuropathy in the elderly // *Age Ageing* 1986; 15: 247–9.
19. Gries F.A., Cameron N.E., Low P.A. (eds). *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Stuttgart: Thieme, 2003.
20. Heidrich H., Quendnau J., Schirop T. Response of blood sugar and serum insulin to intravenous long-term treatment with actovegin. Clinical double-blind study // *MedKlin* 1979; 74: 242–5.
21. Herrmann W.M., Bohn-Olszewsky W.J., Kuntz G. Infusionstherapie mit Actovegin bei Patienten mit primärer degenerativer Demenz vom Alzheimer-Type und Multiinfarkt-Demenz // *Z Geriatrie* 1992; 5: 46–55.
22. Hughes R.A., Donofrio P., Bril V., et al. Intravenous immune globulin (10 % caprylate chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory

- demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): A randomized placebo-controlled trial // *Lancet Neurol* 2008; 7:136–144.
23. Kanowski S., Kinzler E., Lehmann E. et al. Confirmed clinical efficacy of Actovegin in elderly patients with organic brain syndrome // *Pharma-copsychiat* 1995; 28: 125–33.
 24. Le Forestier N., Bouche P. Peripheral neuropathy in the elderly // *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2006 Jun; 4(2): 109–19.
 25. Low P.A., Benrud-Larsen L.M., Sletten D.M. et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study // *Diabetes Care* 2004; 27: 2942–7.
 26. Martyn C.N., Hughes R.A. Epidemiology of peripheral neuropathy // *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 310–8.
 27. Richardson J.K. Factors associated with falls in older patients with diffuse polyneuropathy // *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1767–73.
 28. 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 Jan 25; 111(3): 343–8. Epub 2005 Jan 17.
 29. Stracke H., Linemann A., Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy // *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104: 311–6.
 30. Sumner C.J., Sheth S., Griffin J.W. et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance // *Neurology* 2003; 60: 108–11.
 31. Verghese J., Bieri P.L., Gellido C., Schaumburg H.H., Herskovitz S. Peripheral neuropathy in young-old and old-old patients // *Muscle Nerve* 2001; 24: 1476–81.
 32. Vinik A.I., Mehrabyan A. Diabetic neuropathies // *Med Clin North Am* 2004; 88: 947–99.
 33. Vrancken A.F., Notermans N.C., Jansen G.H., et al. Progressive idiopathic axonal neuropathy: A comparative clinical and histopathological study with vasculitic neuropathy // *J Neurol* 2004; 251: 269–278.
 34. Wolff M.W., Levine L.A. Cervical radiculopathies: Conservative approaches to management // *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2002; 13: 589–608.
 35. 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; Nov; 29(11): 2365–70.
 36. 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). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie* // *Diabetes Care* 1997; Mar; 20(3): 369–73.
 37. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau R.J. et al. The ALADIN III Study group. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with antioxidant alpha-lipoic acid // *Diabetes Care* 1999; 22: 1296–301.
 38. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain // *Diabetes Care* 2008; 31: 255–61.

Peripheral neuropathies at advanced age

E.A. Liashengko, O.S. Levin

The clinic of peripheral neuropathies can differ a little from symptoms of peripheral pathology at young age. In this article it is supposed to consider some problems typical for diagnostics and therapy of defects of peripheral nervous system at advanced age.

Key words: peripheral neuropathies, radikulopatiya, pleksopatiya, syndrome to Giyena-Barra, diabetic neuropathy.