
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту

Центральна санітарно-епідеміологічна станція
на водному транспорті

ВІСНИК

МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ

Науково-практичний журнал
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 1997 році. Журнал є фаховим виданням для публікації основних результатів
дисертаційних робіт у галузі медичних наук
(Бюлетень ВАК України від 9 червня 1997р. №4)

Зареєстрований в Міністерстві інформації України
Свідоцтво серія КВ № 2830;
перереєстрований у Міністерстві юстиції України 18.11.2010

№ 1 (51)
(січень - березень)

Одеса 2011

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор **А.І. Гоженко**

О. М. Ігнат'єв (заступник головного редактора), В. О. Лісобей (науковий редактор), Н. А. Мацегора (відповідальний секретар), Є. П. Белобров, О. І. Верба, М. І. Голубятніков, Ю. І. Гульченко, В. М. Євстаф'єв, О. В. Кузнєцов, Т. П. Опаріна, Б. В. Панов, Н. Ф. Петренко, С. А. Праник, Е. М. Псядло, В. Г. Руденко, Л. М. Шафран, К. А. Ярмула

РЕДАКЦІЙНА РАДА

О. К. Асмолов (Одеса), К. Д. Бабов (Одеса), Ю. І. Бажора (Одеса), А. М. Войтенко (Одеса), С. А. Гуляр (Київ), В. М. Запорожан (Одеса), М. Ф. Измеров (Москва), С. Іднані (Індія), Н. К. Казимирко (Луганськ), О. О. Коваль (Київ), М. О. Корж (Харьків), І. Ф. Костюк (Харьків), О. М. Кочет (Київ), Ю. І. Кундієв (Київ), Т. Л. Лебедева (Одеса), В. І. Лузін (Луганськ), В. В. Поворознюк (Київ), А. М. Пономаренко (Київ), М. Г. Проданчук (Київ), А. М. Сердюк (Київ), В. П. Сіденко (Одеса), Ю. Б. Чайковський (Київ)

Адреса редакції

65039, ДП УкрНДІ медицини транспорту
м. Одеса, вул. Канатна, 92
Телефон/факс: (0482) 728-14-52; 42-82-63
e-mail nymba@mail.ru
Наш сайт - www.medtrans.com.ua

Редактор Н. І. Єфременко

Здано до набору..... р.. Підписано до друку..... Формат 70×108/16
Папір офсетний № 2. Друк офсетний. Умов.-друк.арк. .
Зам №

ISSN 0049-6804

©Міністерство охорони здоров'я України, 1999
©Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту, 2005
© Центральна санітарно-епідеміологічна станція на водному транспорті, 2010

УДК 614.2:616.89-008.441.13+557.146.1

О. М. Стоянов, Р. С. Вастьянов, * А. Г. Олексюк-Нехамес, ** А. Г. Чаура

**АЛКОГОЛЬНА ПЕРИФЕРИЧНА ПОЛІНЕЙРОПАТІЯ:
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛІНІЧНІ, ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНІ ФЕНОМЕНИ ТА
ЛІКУВАННЯ**

Одеський національний медичний університет

*Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького,

**Клініка «Імуніт», м. Одеса

Реферат. А. Н. Стоянов, Р. С. Вастьянов, А. Г. Олексюк-Нехамес, А. Г. Чаура **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО - КЛИНИЧЕСКИЕ, ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФЕНОМЕНЫ И ЛЕЧЕНИЕ АЛКОГОЛЬНОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ.** Проведено сравнительное экспериментально-клиническое исследование эффективности комплексного лечения больных алкогольной полинейропатией (АП) с включением альфа-липоевой кислоты – Тиоктацид (ТЦ). В качестве объективных критериев использованы электрофизиологические паттерны изучения периферической нервной системы. Для уточнения патогенетических механизмов развития АП в условиях хронического эксперимента изучали динамику показателей чувствительной и моторной функции периферических нервов. В результате экспериментально-клинических исследований выявлена эффективность применения ТЦ для фармакотерапии различных форм АП.

Ключевые слова: алкогольная полинейропатия, альфа-липоевая кислота, электронейромиография, патогенетические механизмы, лечение.

Реферат. О. М. Стоянов, Р. С. Вастьянов, А. Г. Олексюк-Нехамес, А. Г. Чаура **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧНІ, ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНІ ФЕНОМЕНИ ТА ЛІКУВАННЯ АЛКОГОЛЬНОЇ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ.** Проведено порівняльне експериментально-клінічне дослідження ефективності комплексного лікування хворих на алкогольну полінейропатію (АП) з додаванням альфа-ліпоевої кислоти – Тіоктацид (ТЦ). В якості об'єктивних критеріїв було використано електрофізіологічні патерни дослідження периферичної нервової системи. Для уточнення патогенетичних механізмів розвитку АП в умовах хронічного експерименту вивчали динаміку показників чутливої і моторної функції периферичних нервів. Внаслідок експериментально-клінічних досліджень виявлено ефективність використання ТЦ для фармакотерапії різних форм АП.

Ключові слова: алкогольна полінейропатія, альфа-ліпоева кислота, електронейроміографія, патогенетичні механізми, лікування

Summary. A. N. Stoyanov, R. S. Vasyanov, A. G. Oleksyuk-Nehames, A. G. Chaura **ALCOHOL POLYNEUROPATHY EXPERIMENTAL, CLINIC AND ELECTROPHYSIOLOGICAL PHENOMENA AND TREATMENT.** The comparative experimentally-clinical investigation of patients with alcohol polyneuropathy (AP) complex treatment efficacy using alpha-lipoic acid – Thioctaacid (TC) was performed. Electrophysiological patterns were used as objective criteria for peripheral nervous system investigation. Peripheral nerves both sensory and motor function dynamicity was studied throughout chronic experiments for AP pathogenetic mechanisms specification. Experimentally-clinical investigations revealed TC efficacy for AP various forms pharmacological treatment.

Key words: alcohol polyneuropathy, alpha-lipoic acid, electroneuromyography, pathogenetic mechanisms, treatment

Дослідження патогенезу, клінічних особливостей перебігу алкоголізму та його ускладнень набуває останнім часом все більшої інтенсивності, зважаючи на їх зростаючу соціальну та медичну актуальність. Алкогольна полінейропатія (АП) є найбільш частим ускладненням гострої та хронічної алкогольної інтоксикації. У зв'язку з ростом захворюваності на алкоголізм (особливо в розвинутих країнах світу) АП становить від 36 до 70 % від усіх полінейропатій. Саме АП займає провідне місце при алкоголізмі, обмежує працездатність і веде до інвалідизації пацієнтів [1]. Латентні форми захворювання з урахуванням сучасної діагностики виявляються у всіх пацієнтів з хронічним алкоголізмом. Можна сказати, що АП переросла поняття «ускладнення алкоголізму» й може розглядатися як один із головних симптомів [2].

Незважаючи на достатньо ефективні засоби лікування алкоголізму та його ускладнень, існуючі ефективні профілактичні міроприємства, ми вважаємо, що терапія, в даному випадку, хронічного алкоголізму з ураженням периферичної нервової системи (ПНС), повинна бути патогенетично обумовленою.

Показано, що хронічна алкогольна інтоксикація спричиняє розвиток функціональних та морфологічних порушень практично всіх систем і утворень нервової системи (НС) [3]. Функціональні зміни на рівні рецепторів і нейротрансмітерів, які розвиваються, передують більш тяжким структурним ушкодженням нейронів. Найчастіше під впливом хронічного зловживання етанолу розвивається атрофія мозку, а також токсичне ураження периферичної та вегетативної нервової системи [4-7].

Цікаво, що полінейропатії, зокрема АП, розглядаються як захворювання всього організму з реалізацією патологічного процесу на рівні ПНС у вигляді множинного ураження периферичних нервів [8-11].

Патогенез алкогольного ушкодження нервової тканини є багатоскладовим і не пояснюється одним конкретним механізмом. На цьому, вважаємо за доцільне, коротко зупинитися, оскільки зараз триває дискусію стосовно того, що є первинним – безпосередні токсичні впливи алкоголю та його метаболітів на нервову тканину або опосередкований вплив вітаміну В₁ та енергетичної недостатності. Основні фактори, що мають важливу роль у розвитку алкогольної нейропатії, - безпосередні нейротоксичні ефекти алкоголю і його метаболітів (ацетальдегіду, пировиноградної кислоти та її альдегіду, дефіцит вітаміну В₁, печінкова недостатність за умов її токсичного ураження та алкогольного цирозу), взаємодіючи між собою, реалізують свої нейротоксичні ефекти через загальні патогенетичні механізми: підвищення активності системи глутаматної нейротрансмісії (так звана ексайтотоксичність), оксидативний стрес внаслідок підсилення утворення вільних радикалів і оксиду азоту, активація механізмів апоптозу та ін. Додатково, за умов хронічної алкогольної інтоксикації активуються збудливі NMDA рецептори, зростає їх щільність, змінюється їх структура та композиція, що загалом призводить до підвищення їх чутливості до глутамату [12] та розвитком нейротоксичних ефектів [13]. Дослідження клітинних механізмів хронічної алкогольної інтоксикації виявило підвищення чутливості NMDA рецепторів і посилення кальцієвого струму, що у свою чергу обумовлює підвищення внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію, а також індукує синтез NO та безпосереднє ураження нейронів [14].

Важливим механізмом алкоголь-спричиненої нейротоксичності є порушення структури мембран і рецепторних комплексів, що розташовані на ній. В досліджах *in vivo* показано кореляцію між здатністю алкоголю підвищувати ГАМК-індукований вхід іонів Cl⁻ до клітини та ступенем вираженості її ушкодження [12].

Зважаючи на зазначене вище, відзначимо, що одним з провідних механізмів алкогольного впливу на НС є оксидативний стрес. Вільні радикали, які утворюються в процесі метаболізму алкоголю, є високо реактивними молекулами, які ушкоджують нейрони [15]. Підвищення продукції вільних радикалів супроводжується активацією процесів ліпопероксидації. НС є особливо чутливою до інтенсифікації процесів ПОЛ, оскільки споживає багато кисню й містить багато поліненасичених жирних кислот. При хронічній алкогольній інтоксикації підвищена продукція вільних радикалів сполучається з виснаженням активності антиоксидантних ензимів [16].

Крім того, алкоголь знижує рівень в мозку специфічних протеїнів, які стимулюють зріст нейронів [фактору росту нервів (NGF), нейротрофічного фактору мозку (BDNF), нейротрофіну-3, основного фактору росту фібробластів (BFGF)] [17].

Неабиякого значення при алкогольній інтоксикації набуває ушкодження паренхіми печінки, нормальна робота якої значною мірою детермінує нормальне функціонування мозку та НС в цілому. У першу чергу це обумовлене її дезінтоксикаційною функцією, яка порушується внаслідок тривалого застосування алкоголю через гибель гепатоцитів. Додатково до цього, частина крові, яка за нормальних умов тече через портальну вену до печінки для очищення, спрямовується до системного кровотоку (порто-системне шунтування). Внаслідок цього в крові підвищується рівень аміаку й марганцю, які спричиняють токсичний вплив в тому числі й на нервову тканину.

Отже, для патогенетично обґрунтованого лікування пацієнтів із АП слід обрати лікарські сполуки, які здатні впливати на окремі (бажано – на низку) патофізіологічні ланки цієї патології. Для цього ми обрали ліпоєву кислоту («Тіоктацид», ТЦ), нейропротекторні ефекти якої спостерігалися в дослідах за умов адекватної моделі АП та за клінічних умов. Ця сполука містить два атома сірки ($C_8H_{14}O_2S_2$). З моменту її відкриття у 1948 р. альфа-ліпоєва кислота (АЛК) набула основної значущості серед групи ліків, призначених для терапії нейропатій різноманітного генезу. В численних рандомізованих плацебо-контрольованих моноцентрових (SYDNEY) та багатоцентрових дослідженнях (рівень доказовості А) - ALADIN II, ORPIL, NATHAN II) доведено, що АЛК є причиною позитивний ефект при дисметаболических полінейропатіях [18].

АЛК є антагоністом алкоголю та, на відміну від останнього, підвищує співвідношення NADH/NAD. При цьому слід врахувати, що АЛК бере участь у засвоєнні глюкози (алкоголь метаболізується майже як вуглеводи) [19]. Проте, в жодному звіті стосовно дослідження ефективності АЛК у хворих із АП не вказано її безпосереднє клінічне значення в комплексному лікуванні цього захворювання.

Ефективність АЛК пояснюється тим, що вона є ендogenous речовиною та задіяна у багатьох фізіологічних процесах пов'язаних з обміном речовин [1, 20]. Ця сполука є природним інгредієнтом нейронних мембран, приймає участь у синтезі білків, жирів та їх деградації. В організмі людини АЛК є коензимом комплексу ферментів, що прискорюють окисне декарбоксилювання альфа-кислот, особливо в матриксі мітохондрій, які прискорюють енергетичний обмін. АЛК поліпшує ендоневральний кровообіг та має ремієлінізуючу дію.

Найважливішою у системі ліпоєвої/дигідроліпоєвої кислоти вважають антиоксидантну функцію через підвищення активності глутатіонової системи, вітамінів С/Г, цистеїну/цистину.

Таким чином, на підставі вивчення патогенетичних особливостей залишається актуальною розробка адекватних патогенетично обґрунтованих лікувальних заходів щодо АП.

В клініці, верифікація діагнозу в деяких випадках викликає об'єктивні труднощі. Найчастіше за все АП характеризується симетричним ураженням ПНС за аксональним типом із приблизно однаковим залученням до патологічного процесу моторного та сенсорного компонентів [21]. Захворювання розвивається за типом дистальної аксонопатії з первинним ураженням дистальних частин найдовших нервових волокон переважно типу А (за функціональною класифікацією) нижніх кінцівок та в меншому ступені – верхніх кінцівок [22].

Іноді проксимальні моторні невропатії помилково діагностують як прояви міопатичного, міастенічного, псевдотабетичного, мієлопатичного синдромів, можливо виникнення міоклонічних прояв, симптомів «неспокійних ніг», «палаючих стоп», крампі та ін. Підтримуємо думку [8, 10] щодо необхідності уточнення діагностичних нейрофізіологічних паттернів для АП.

Мета роботи - порівняльне експериментально-клінічне дослідження ефективності комплексного лікування хворих із АП із додаванням до традиційних схем лікування ТЦ. В якості критеріїв порівняння ефективності лікування, яке застосовували, обирали клінічні особливості перебігу захворювання та електрофізіологічні патерни. За експериментальних умов, зважаючи на патогенез АП, досліджували динаміку зміни показників чутливості (ноцицепції) та моторної функції периферичних нервів.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження були проведені за умов хронічного експерименту на щурах-самцях лінії Вістар. Тварин містили у стандартних умовах з природною 12-годинною

зміною світла та темряви, з вільним доступом до води і їжі, вологістю 60% і температурою $22 \pm 1^\circ\text{C}$. Робота з експериментальними тваринами проводилася у відповідності до вимог, викладених у вітчизняних та міжнародних рекомендаціях, нормах і вимогах стосовно використання лабораторних тварин у експериментальних дослідженнях (Конвенція Ради Європи, 1986; Закон України від 21.02.2006, №3447-IV). Утримання експериментальних тварин зовні дослідів, а також протягом дослідів відповідало зауваженням, викладеним у [23].

З метою приручення тварин і відсутності у них стресової реакції у відповідь на взяття їх корнцангом, щурів перед початком експерименту тримали в руках по 2-3 хв. протягом 5 днів, що полегшувало подальші експериментальні дослідження з тваринами. Експериментальну алкогольну полінейропатію (ЕАП) відтворювали протягом 10 тижней, упродовж яких щурів перорально годували алкоголем із розрахунку 10 г/кг маси тіла [24]. Розвиток ЕАП перевіряли один раз у тиждень в тесті «гарячої пластини». Через 10 тижней (на момент формування ЕАП у 95% щурів) розпочинали лікування в/очер введенням ТЦ дозою 100 мг/кг, 5 разів на тиждень (з понеділка до п'ятниці) протягом 8 тижней.

Ефективність лікування ЕАП у щурів перевіряли в тесті «гарячої пластини» та визначенням швидкості проведення збудження (ШПЗ) по хвостовому нерву два рази на тиждень (в середу та п'ятницю). В тесті «гарячої пластини» щурів обережно розташовували на середині металевої пластини розмірами 22 x 25 x 2 см, яку з'єднували з нагрівальним приладом. Металеву пластину було оточено пластмасовими стінками 30 см заввишки. Поверхню пластини поступово нагрівали та визначали температуру, коли в щурів з'являлися перші ознаки больової реакції (облизування однієї з передніх кінцівок або підстрибування з намаганням залишити цей простір). При відсутності реакції щурів на гіпертермію тестування зупиняли через 30 с.

ШПЗ по хвостовому нерву визначали у щурів за допомогою електростимулятора ЕСУ-2 [25]. За таких умов щурів, наркотизованих етаміналом натрію (30 мг/кг), фіксували на спині за всі кінцівки на спеціальній дерев'яній дошці розмірами 45 x 15 см, після чого електричним струмом монополярно крізь голковий електрод прямокутними поштовхами струму 400-450 мкА (тривалість 0,1 мс) подразнювали хвостовий нерв у куприковій ділянці. Викликані відповіді реєстрували аналогічним електродом на відстані 5-10 см від місця подразнення з використанням підсилювача біологічних сигналів та фотореєструвального приладу. Референтний електрод знаходився в прямій кишці. Температура в лабораторії під час проведення дослідів підтримувалася на рівні $28,9 \pm 1,0^\circ\text{C}$.

Експерименти виконували в трьох групах тварин: 1) контрольна група щурів ($n=6$); 2) щури із ЕАП ($n=16$) 3) щури із ЕАП, яким вводили ТЦ (100 мг/кг, $n=16$).

В клінічній частині роботи було обстежено 51 пацієнт з АП в лікарні швидкої допомоги м. Львова та у клініці «Імуніт» м. Одеси. Загальний стан хворих оцінювали із застосуванням клініко-неврологічного огляду; оцінки важкості моторної і сенсорної поліневропатій у хворих завдяки шкалі щодо симптомів невропатії (Neuropathy Symptoms Score, NSSD, табл. 1) [26, 27], а також обстеження хворих за допомогою методики стимуляційної електронейроміографії (ЕНМГ) та різним підвидам її проб.

Окрім клініко-неврологічного огляду хворим проводилося біохімічне дослідження крові, а саме, визначався рівень печінкових ферментів, аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, залишковий азот, сечовина, креатинін, глюкоза крові, загально - клінічні аналізи крові і сечі, рентгенологічне дослідження легень, ЕКГ. Всі хворі консультовані наркологом.

Проксимальні форми АП за характером ураження були по типу прогресуючої мієлінопатії. У хворих з дистальними формами АП був виявлений переважно змішаний аксоно-мієлопатичний характер ураження.

У клінічній практиці неврологів АП рідко піддається нейрофізіологічній діагностиці субстрату ураження (аксоно/мієлінопатія), що може бути встановлено завдяки ЕНМГ та дозволяє лікарю прогнозувати в динаміці лікувальну тактику.

Упродовж ЕНМГ використовувалися поверхневі чашкові стандартні електроди зі змінною віддаллю (виробництва Нейро-Софт, Росія). Прилад Нейро-МВП (Нейро-Софт) – 4-канальний, професійна версія. Стимуляційна ЕНМГ включає визначення швидкість проведення збудження по моторним волокнам ШРЗМ і ШРЗ, амплітуда М-відповіді,

резидуальна латентність. Стандартне дослідження периферичної нервової системи здійснювалося за методикою С. Г. Ніколаєва [28, 29].

Таблиця 1

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ З АП ЗА ШКАЛОЮ ОЦІНКИ СИМПТОМІВ НЕВРОПАТІЇ - NSSD

| I. симптоми м'язової слабості | | кількість балів |
|--------------------------------------|---|--|
| А. Краніальна мускулатура | зовнішні м'язи очей | 4 бали у 4 хв. з АП |
| | мімічна мускулатура | 3 бали у 3 хв. з АП |
| | Язик | - |
| | гортань і глотка | - |
| Б. Кінцівки | Плечовий пояс і верхні кінцівки | 4 бали хв. з АП |
| | Кисті | - |
| | сідниці і стегна | 6 балів у 3 хв. з проксимальною формою АП |
| | Гомілки | 5 балів у 6 хв. з дистальною формою АП |
| II. Порушення чутливості | | |
| А. Негативні симптоми | затруднення при ідентифікації предметів, що поміщені в рот | 2 бали у 2 хворих з АП |
| В. Позитивні симптоми | відчуття оніміння заморожування, анестезія, поколювання будь-де | 6 балів у 7 хворих з дистальною формою АП |
| | біль – пекучий, глибинний, тупий, болючість будь-якої локалізації | 12 балів у 12 хворих з дистальною формою АП |
| III. Вегетативні симптоми | | |
| | постуральна гіпотензія | 12 балів у 12 хворих з проксимальною формою АП |
| | імпотенція у чоловіків | 2 бали у 2 хворих з дистальною формою АП |
| | порушення сечопускання | 5 балів у хворих з проксимальною формою АП |
| | нічна діарея | 4 бали у 4 хворих з дистальною формою АП |

Примітки: * - 1 бал за кожний позитивний симптом у кожного хворого. (загальна сума балів – 17).

Найбільша кількість балів у хворих з дистальною формою алкогольної поліневропатії

Для характеристики мото-сенсорних дистальних та проксимальних форм поліневропатій протягом ЕНМГ, згідно методики В.М. Каманцева, визначали «часову дисперсію» [29].

Хворі були розподілені на групи. До першої групи надходили 28 хворих середнім віком $37 \pm 2,1$ роки з переважно проксимальними ($n=15$) та дистальними ($n=13$) формами мото-сенсорних АП. Ця група хворих, окрім загальної схеми лікування, додатково приймала ТЦ (600 мг) два рази на добу протягом 6 тижнів. 23 хворих другої групи (середній вік, $39 \pm 2,4$ роки) з переважно проксимальними ($n = 11$) та дистальними ($n = 12$) формами мото-сенсорних АП лікували без застосування ТЦ. Стандартна схема лікування, яку приймали обидві досліджувані групи включала нейромідин, комплекс вітамінів групи В, пентоксифілін.

Отримані дані обчислювали статистично із застосуванням параметричних та непараметричних критеріїв. $P < 0.05$ обирали як критерій вірогідності.

Результати дослідження та їх обговорення

Щури контрольної групи починали проявляти перші ознаки больової реакції в тесті «гарячої пластини» при досягненні середньої температури в $52 \pm 1^\circ\text{C}$, яка залишалася беззмінною протягом 8 тижней досліду (Рис. 1). У щурів із відтвореною ЕАП відзначалося суттєве зменшення порогу больової чутливості, що проявлялося в тім, що тварини починали облизувати кінцівки та намагатися вистрибувати із приладу при середній температурі в $28 \pm 1^\circ\text{C}$ ($P < 0,001$ при порівнянні з відповідним показником в контрольній групі щурів), яка також не змінювалася суттєво протягом досліду. Величина досліджуваних показників у групі щурів із ЕПА, яким в/очер вводили ТЦ, протягом перших 2 тижнів досліду (3-12 діб), суттєво не розрізнялася при порівнянні з аналогічними даними у щурів із ЕАП без лікування ($P > 0.05$, Рис. 1). На 17-у та 19-у доби перші ознаки больової реакції в щурів, яким вводили ТЦ, реєструвалися при температурі поверхні металевої пластини в $34.9 \pm 0.3^\circ\text{C}$ та $36.1 \pm 0.3^\circ\text{C}$, відповідно, що на 17% та 22%, відповідно, перевищувало такі ж самі показники в щурів із ЕАП без лікування ($P > 0.05$). Лише на 5-му тижні від початку введення ТЦ (31 доба) перші ознаки больової реакції в щурів, яким вводили ТЦ, з'явилися при температурі поверхні металевої пластини в $43.9 \pm 0.4^\circ\text{C}$, що в 1.6 рази перевищувало відповідні дані в щурів із ЕАП без лікування ($P < 0.05$, Рис. 1). В подальшому, до кінця дослідів, величина досліджуваного показника продовжувала поступово зростати, сягаючи $45.3 \pm 0.4^\circ\text{C}$ на 54-й добі ($P < 0.01$, Рис. 1).

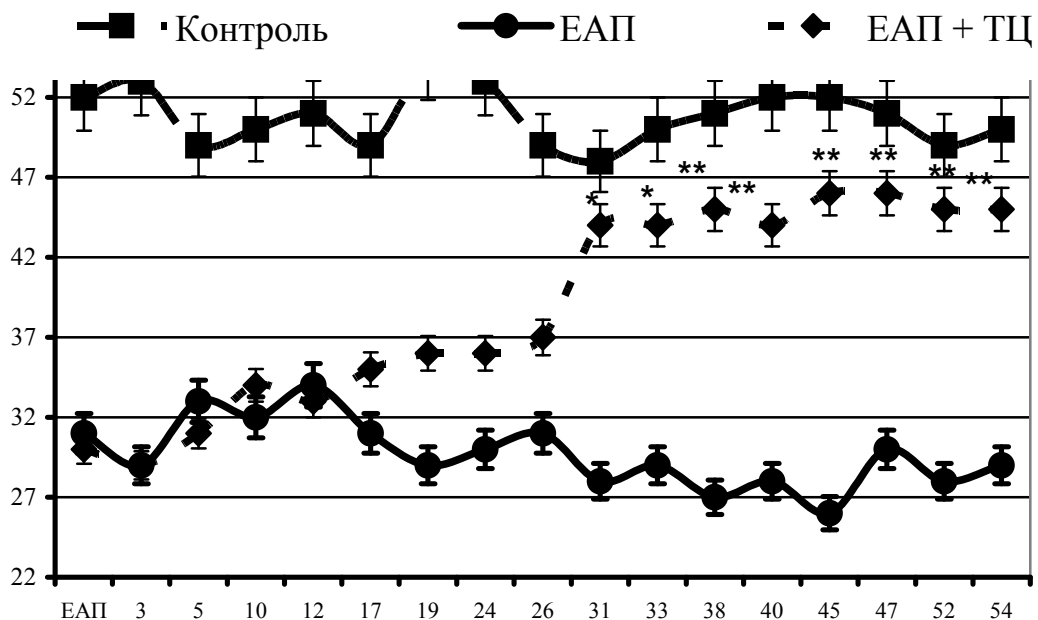


Рис. 1. Вплив ТЦ на динаміку зміни порога больової чутливості в тесті «гарячої пластини» в щурів із ЕАП

Позначення: за віссю абсцис – доби з моменту відтворення ЕАП, за віссю ординат – температура поверхні металевої пластини («гарячої пластини»), $M \pm m$

Примітки: * - $P < 0.05$ і ** - $P < 0.01$ – вірогідні розбіжності досліджуваного показника порівняно з відповідними у щурів із ЕАП (статистичний критерій ANOVA).

Швидкість проведення збудження по хвостовому нерву щурів контрольної групи не змінювалася суттєво протягом дослідів (Рис. 2). Досліджуваний показник у щурів із ЕАП був на 29% меншим ($P < 0,01$). Аналогічні показники ШПЗ були зареєстровані в щурів із ЕПА, яким вводили ТЦ, протягом перших 38 діб дослідження. На 40-й добі з моменту розвитку ЕАП та початку введення ТЦ, ШПЗ по хвостовому нерву в щурів цієї групи дорівнювала 23.8 ± 0.2 м/с, що було на 16.7% більше, ніж у щурів із ЕАП без лікування

($P < 0,05$, Рис. 2). В подальшому, показники ШПЗ по хвостовому нерву продовжувала поступово зростати, сягаючи 25.8 ± 0.3 м/с на 54-й добі ($P < 0,01$, Рис. 2).

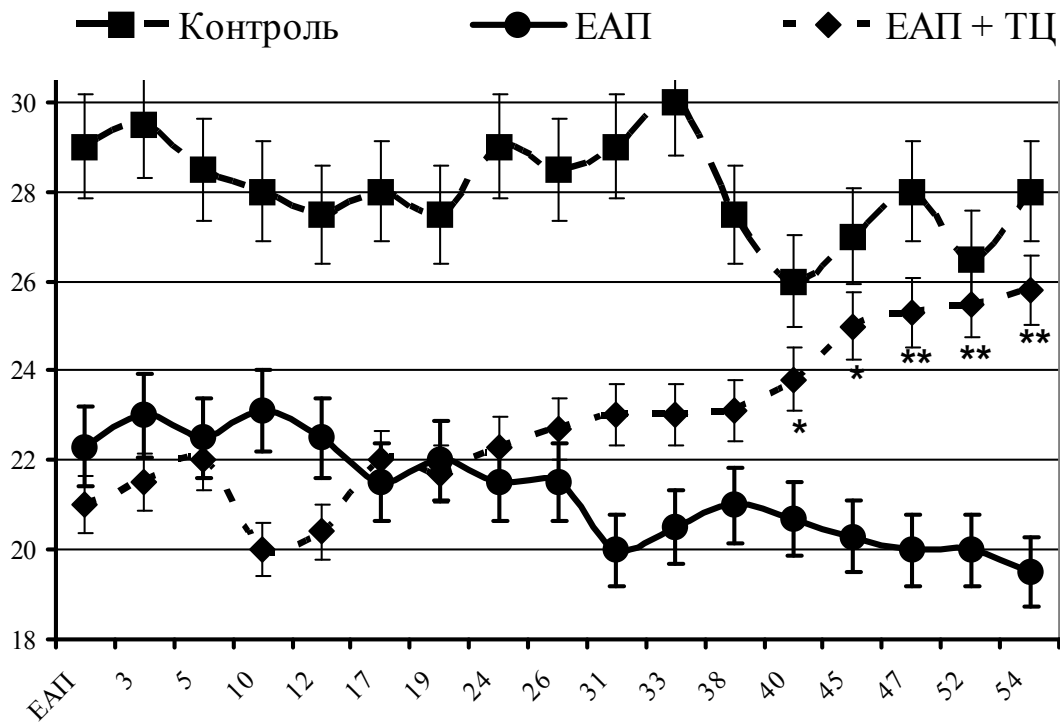


Рис. 2. Вплив ТЦ на динаміку зміни ШПЗ по хвостовому нерву в щурів із ЕАП.

Позначення: за віссю абсцис – доби з моменту відтворення ЕАП, за віссю ординат – показники ШПЗ по хвостовому нерву, $M \pm m$.

Примітки: * - $P < 0,05$ і ** - $P < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваного показника порівняно з відповідними у щурів із ЕАП (статистичний критерій ANOVA).

Як показало попереднє обстеження хворих, групи хворих які порівнювалися, не відрізнялися за досліджуваними параметрами, а за параметрами ЕНМГ не відповідали нормі (табл. 2 та 3). У хворих, що отримували на фоні стандартної схеми ТЦ, показники ЕНМГ, зокрема швидкість проведення імпульсу по моторному волокну достовірно не відрізнялась від норми, амплітуда М-відповіді - після повторного обстеження дорівнює параметрам норми. У групі хворих порівняння показники швидкості проведення імпульсу по моторному волокну вірогідно не змінилися у порівнянні з початковими показниками, мало відрізнялися і показники М-відповіді (табл. 3).

Відмічено, що згідно характеристик диффузна демієлінізація приводить до рівномірного зниження провідності по всім аксонам нерва, в результаті чого швидкість проведення по волокнах рівномірно знижується без порушення часової дисперсії і без десинхронізації, що не веде до порушення форми М-хвилі. При сегментарній демієлінізації швидкість проведення на інтактних ділянках до і після не порушена. Зміни, які ми спостерігали у ході обстеження хворих з сенсо-моторною проксимальними АП відповідали сегментарній демієлінізації.

Хворі з сенсо-моторною формою дистальної поліневропатії відповідали параметрам дифузної форми поліневропатії, проте не виключені у деяких хворих змішані форми демієлінізації. Відмічено (враховуючи дані опитувальних шкал, табл. 4), що клінічне покращення спостерігалось у групі з АП по типу дифузної демієлінізації, які додатково отримували ТЦ. Менш помітні результати зареєстровані у хворих з аксо-мієлінопатіями дистальних і проксимальних форм поліневропатій за період лікування, враховуючи порівняння нейрофізіологічних показників табл. 2 та 3.

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ЕНМГ У ХВОРИХ З АП ДО ТА ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ ІЗ
ЗАСТОСУВАННЯМ ТЦ

| Параметри і показники стимуляційної ЕНМГ | Хворі з АП (до лікування ТЦ), n =28 | | Хворі з АП (після лікування ТЦ), n =28 | |
|---|--|---|--|---|
| | проксимальна форма ураження, n =15 | дистальна форма ураження, n =13 | проксимальна форма ураження, n =15 | дистальна форма ураження, n =13 |
| Амплітуда М-відповіді, мВ Норма (3- 4 мВ) | M. abductor hallucis N. ischiadicus 1,9±0,9# | N. peroneus 2,1±0,9# N. tibialis 1,9±0,8# | M. abductor hallucis N. ischiadicus 4,1±0,8* | N. peroneus 3,9±0,8* N. tibialis 2,9±0,7* |
| Швидкість проведення збудження по моторному волокну, м/с (норма 55-60 м/с) | M. abductor hallucis N. ischiadicus 34,8 ±1,2# | N. peroneus 36,8±1,5 N. tibialis 41,9±1,9# | M. abductor hallucis N. ischiadicus 49,9 ±1.1* | N. peroneus 41,9±1,9 N. tibialis 43,1±2,3 |
| Резидуальна латентність, мс (норма 2 мс) | M. abductor hallucis N. ischiadicus 16,3±1,2# | N. peroneus 1,0±0,9 N. tibialis 2,3±1,0# | M. abductor hallucis N. ischiadicus 2,1±0,8* | N. peroneus 3,6±0,8** N. tibialis 4,5±0,8* |
| Часова дисперсія | Не порушена | Не порушена | Не порушена | Не порушена |
| Тип ураження волокна | Дифузна демієлінізація | Сегментарна демієлінізація | Дифузна демієлінізація | Сегментарна демієлінізація |

Примітки: # - $P < 0.05$ - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними у практично здорових осіб (статистичний критерій ANOVA).

* - $P < 0.05$ - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними у пацієнтів із АП до лікування (статистичний критерій ANOVA).

У групі хворих з АП, яким на тлі стандартної схеми застосовували ТЦ, відмічено покращення рухової і чутливої функції, зменшення больового синдрому та позитивна динаміка у клінічних проявах, стосовно інших параметрів шкал опитування (табл. 4). А також, кращий стан хворих у подальшому періоді спостереження.

Таким чином, отримані дані можливо обговорити з точки зору складання патогенетично обґрунтованої схеми лікування хворих із АП. Проведені експериментальні дослідження та отримані в них позитивні результати ми оцінили як експериментальні докази доцільності тестування клінічних ефектів ТЦ у хворих із дистальною та проксимальною формами ураження периферичних нервів за умов АП. В шурів із експериментально відтвореною АП показано нормалізацію функціонування сенсорного (з 5 тижня з початку лікування, 31 доба) та моторного (з 6 тижня з початку лікування, 40 доба) компонентів периферичних нервів.

Відштовхуючись від отриманих експериментальних даних ми провели серію клінічних спостережень, в яких з'ясували клінічну ефективність ТЦ за умов АП. Враховуючи позитивні експериментально-клінічні ефекти ТЦ, які доведені із застосуванням об'єктивних методів нейрофізіологічного та патофізіологічного дослідження, можливо припустити, що ймовірним механізмом їх досягнення є відновлення мієлінової оболонки периферичних нервів, оскільки саме зворотній процес (демієлінізація) має патогенетичне значення при розвитку клінічних симптомів АП [30]. Отримані позитивні результати ефективності лікування АП з застосуванням ТЦ вимагають додаткового дослідження у більш тривалий термін лікування, оскільки відмічена тенденція до прогресування покращення стану хворих, особливо з дистальними змішаними (мото-сенсорними) і аксономелопатичними формами АП.

Таблиця 3

**ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ЕНМГ У ХВОРИХ З АП ДО ТА ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗА
СТАНДАРТНОЮ СХЕМОЮ**

| Параметри і показники стимуляційної ЕНМГ | Хворі з АП (до лікування), n =23 | | Хворі з АП (після лікування), n =23 | |
|--|--|---|--|--|
| | проксимальна форма ураження, n =11 | дистальна форма ураження, n =12 | проксимальна форма ураження, n =11 | дистальна форма ураження, n =12 |
| Амплітуда М-відповіді, мВ Норма (3-4 мВ) | M. abductor hallucis N. ischiadicus 2,1±0,4* | N. peroneus 2,1±0,9* N. tibialis 1,9±0,8* | M. abductor hallucis N. ischiadicus 3,9±0,7* | N. peroneus 4,0±0,8 N. tibialis 3,0±0,2 |
| Швидкість проведення збудження по моторному волокну, м/с (норма 55-60 м/с) | M. abductor hallucis N. ischiadicus 36,4 ±1,2* | N. peroneus 36,8±1,5 N. tibialis 35,8±1,9* | M. abductor hallucis N. ischiadicus 42,8 ±1.2* | N. peroneus 39,9±1,9 N. tibialis 41,1±2,3 |
| Резидуальна латентність, мс (норма 2 мс) | M. abductor hallucis N. ischiadicus 13,3±1,2* | N. peroneus 2,0±0,9 N. tibialis 1,9±0,9* | M. abductor hallucis N. ischiadicus 5,1±0,8* | N. peroneus 3,1±0,9 N. tibialis 4,5±0,8* |
| Часова дисперсія | Не порушена | Не порушена | Не порушена | Не порушена |
| Тип ураження волокна | Дифузна демієлінізація | Сегментарна демієлінізація | Дифузна демієлінізація | Сегментарна демієлінізація |

Примітки: # - $P < 0.05$ - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними у практично здорових осіб (статистичний критерій ANOVA); * - $P < 0.05$ - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними у пацієнтів із АП до лікування (статистичний критерій ANOVA).

Таблиця 4

**КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ З АП ЗА ШКАЛОЮ ОЦІНКИ СИМПТОМІВ
НЕВРОПАТІЇ – NSSD ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ТЦ**

| І. симптоми м'язової слабості | | кількість балів |
|-------------------------------|---------------------------------|---|
| 1 | 2 | 3 |
| А. Краніальна мускулатура | зовнішні м'язи очей | 5 балів у 4 хв. з АП |
| | мімічна мускулатура | 9 балів у 3 хв. з АП |
| | Язик | - |
| | гортань і глотка | - |
| Б. Кінцівки | Плечовий пояс і верхні кінцівки | 9 балів у хв. з АП |
| | Кисті | - |
| | сідниці і стегна | 6 балів у 3 хв. з проксимальною формою АП |
| | Гомілки | 4 бали у 6 хв. з дистальною формою АП |

| 1 | 2 | 3 |
|----------------------------------|---|---|
| II. Порушення чутливості | | |
| А. Негативні симптоми | затруднення при ідентифікації предметів, що поміщені в рот | 2 бали у 2 хворих з АП |
| В. Позитивні симптоми | відчуття оніміння заморожування, анестезія, поколювання будь-де | 5 балів у 7 хворих з дистальною формою АП |
| | біль – пекучий, глибинний, тупий, болючість будь-якої локалізації | 9 балів у 12 хворих з дистальною формою АП |
| III. Вегетативні симптоми | | |
| | постуральна гіпотензія | 9 балів у 12 хворих з проксимальною формою АП |
| | імпотенція у чоловіків | 2 бали у 2 хворих з дистальною формою АП |
| | порушення сечопускання | 2 бали у хворих з проксимальною формою АП |
| | нічна діарея | 2 бали у 4 хворих з дистальною формою АП |

Примітки: * - 1 бал за кожний позитивний симптом у кожного хворого, загальна сума балів – 17.

Спостерігається зменшення числа балів у хворих з дистальними і проксимальними формами АП

Висновки:

1. За умов ЕАП доведено позитивний терапевтичний вплив ТЦ, який був виражений у нормалізації ноцицептивної чутливості, а також моторної активності периферичного хвостового нерву в щурів.

2. Експериментальні дані вказують на те, що за умов алкогольного ураження ПНС необхідним є тривале застосування ТЦ, протягом якого першим за часом триває нормалізація функціонування сенсорного (з 5 тижня з початку лікування, 31 доба) та моторного (з 6 тижня з початку лікування, 40 доба) компонентів периферичних нервів.

3. Методика ЕНМГ дозволяє діагностувати латентний перебіг АП та встановлює тип ураження ПНС, що дозволяє проводити патогенетичну корекцію лікування і досягати більш стійкого терапевтичного ефекту.

4. Хворі з АП, що приймали в схемі лікування ТЦ, досягають стійкого вірогідного покращення клініко-неврологічного стану у вигляді зменшення слабкості в ногах, відновлення рухової функції, чутливих розладів та ін. Спостерігається також покращення основних нейрофізіологічних параметрів ПНС. Таким чином, ТЦ можна рекомендувати для лікування АП.

5. Аксонопатичні форми ураження дистальних АП гірше піддаються лікувальній і вимагають більш тривалого курсу лікування ТЦ з залученням у комплексі лікування препаратів з різним механізмом впливу на основні ланки патогенезу АП.

6. Зважаючи на отримані позитивні експериментально-клінічні ефекти ТЦ, які доведені із застосуванням об'єктивних методів нейрофізіологічного та патофізіологічного дослідження, можливо припустити, що ймовірним механізмом їх досягнення є відновлення мієлінової оболонки периферичних нервів, оскільки саме зворотній процес (дем'єлінізація) має патогенетичне значення при розвитку клінічних симптомів АП.

7. Незважаючи на певний оптимізм, отримані дані вимагають продовження досліджень, метою яких має бути вивчення лікувального ефекту ТЦ за пролонгованою схемою лікування для досягнення довготривалого ефекту у хворих з різними формами АП, а також дослідження механізмів реалізації позитивних терапевтичних ефектів препарату.

Література:

1. Воробьева О. В. Возможности альфа-липоевой кислоты в терапии полинейропатий, ассоциированных с соматическими заболеваниями // Здоров'я України. - 2007. - № 6. - С. 52-53.
 2. Скляр И. А., Воробьева О. В., Шаропова Р. Б., Садеков Р. К. Тиоктацид в лечении алкогольной полинейропатии // Лечение нервных болезней. - 2001. - Т.2, № 2. - С. 20-24
 3. Fadda F., Rossetti Z. L. Chronic ethanol consumption: from neuroadaptation to neurodegeneration // Prog. Neurobiol. - 1998. - Vol. 56, N 4. - P. 385-431
 4. Ferdinandis T. G. H. C., De Silva H. J. Illicit alcohol consumption and neuropathy – a preliminary study in Sri Lanka // Alcohol & Alcoholism. -2008. - Vol. 43, N. 2. – P. 171–173.
 5. Victor M. Polyneuropathy due to nutritional deficiency and alcoholism // Peripheral Neuropathy / P. J. Dyck, P. K. Thomas, E. H. Lambert (Eds). - Philadelphia: WB Saunders, 1975. – P. 1030-1066.
 6. Villalta J., Estruch R., Antunez E. et al. Vagal neuropathy in chronic alcoholics: Relation to ethanol consumption // Alcohol & Alcoholism. – 1989. – Vol. 24, N 5. – P. 421–428.
 7. Zambelis T., Karandreas N., Tzavellas E. et al. Large and small fibre neuropathy in chronic alcohol dependant subjects // J. Periph. Nerv. Syst. – 2005. – Vol. 10, N 4. – P. 375–381.
 8. Аметов А .С., Стоков И. А. Самигуллин Р. Р. Антиоксидантная терапия диабетической полиневропатии // Рус. мед. журн. – 2005. Т. 13, № 6. – С. 339 - 343.
 9. Крыжановский Г. Н. Центральные механизмы патологической боли // Журн. неврол. психиатр. – 1999. - № 12. – С. 4 - 7.
 10. Левин О. С. Полиневропатии. [Клиническое](#) руководство. –М.: МИА, 2006. – 491 с.
 11. Морозова О.Г ., Ярошевский А. А. Патогенетическое обоснование назначения нейрометаболической терапии при заболеваниях ПНС // Здоров'я України. - 2009.- № 19. – С.57 - 58.
 12. Schlapfer T. E. Alcohol and the brain--morphological and functional brain changes // Ther. Umsch. – 2000. – Vol. 57, N 4. – P. 191–195
- (Полный список литературы находится в редакции)