

Эффективность кортексина в комплексной терапии больных с хронической алкогольной энцефалопатией и полиневропатией

Д.м.н., проф. зав. каф. А.Г. СОЛОВЬЕВ¹, к.м.н., врач Т.В. ЕЛИСТРАТОВА²

Effectiveness of cortexin in the complex treatment of patients with chronic alcohol encephalopathy and polyneuropathy

A.G. SOLOV'EV, T.V. ELISTRATOVA

¹Кафедра наркологии и токсикологии Северного государственного медицинского университета; ²Центральная медико-санитарная часть №58, г. Северодвинск Архангельской обл.

Изучение терапевтической эффективности кортексина при хронической алкогольной энцефалопатии (ХАЭ) и хронической алкогольной полиневропатии (ХАП) проводили в рамках открытого рандомизированного исследования при сравнении этих расстройств с полиневропатиями другого генеза (диабетической, профессиональной). Кортексин назначали в дозе 10 мг в день внутримышечно в течение 10 дней на фоне стандартной терапии указанных заболеваний. Лечили 15 больных с ХАП и ХАЭ, 15 больных диабетической и 15 пациентов с профессиональной полинейропатией. В контрольной группе было 15 больных с ХАП и ХАЭ, лечившихся без применения кортексина. Клиническое обследование больных было дополнено электроэнцефалографией (ЭЭГ) и электронейромиографией (ЭНМГ). Получены доказательства положительного влияния кортексина на клиническую симптоматику, ЭЭГ и ЭНМГ. Кортексин хорошо переносился больными и побочных явлений отмечено не было.

Ключевые слова: хроническая алкогольная энцефалопатия, хроническая алкогольная полиневропатия, лечение, кортексин.

Investigation of therapeutic effectiveness of cortexin in chronic alcohol encephalopathy and chronic alcohol polyneuropathy was conducted in an open randomized study. The aim of the study was to compare these disorders with diabetic and professional polyneuropathy. Cortexin was prescribed in dose 10 mg/d intramuscular during 10 days, along with standard therapy. The group of patients consisted of 15 people with alcohol disorders, 15 people with diabetic polyneuropathy and 15 people with professional polyneuropathy. The control group included 15 patients with alcohol disorders who did not receive cortexin. Encephalography (EEG) and electroneuromyography (ENMG) were used in addition to the clinical examination. Cortexin had the positive effect on clinical symptoms, EEG and ENMG. The drug was well-tolerated, no side-effects were observed.

Key words: chronic alcohol encephalopathy, chronic alcohol polyneuropathy, treatment, cortexin.

Неврологическая симптоматика является важной составляющей в клинической картине алкогольной зависимости [2].

Хроническая алкогольная энцефалопатия (ХАЭ) и хроническая алкогольная полиневропатия (ХАП), как следствие токсического воздействия алкоголя, являются одним из ведущих нарушений нервной системы при хронической алкогольной интоксикации (ХАИ).

В последние годы прослеживается стабильно сохраняющийся высокий уровень заболеваемости ХАЭ и ХАП с высокими показателями инвалидизации, летальности, стремительным ростом расходов на медицинскую помощь и реабилитацию больных, что позволяет расценивать ХАЭ и ХАП как одну из острых медико-социальных проблем, наносящую огромный экономический ущерб обществу.

Вследствие токсического влияния алкоголя на головной мозг, вызывающего гибель нейронов коры, развива-

ются не только неврологические осложнения, но и когнитивные нарушения вплоть до тяжелой деменции и вестибуло-атаксий синдром.

При диагностике ХАЭ большую ценность имеет электроэнцефалографическое исследование. У большинства (85—90%) здоровых взрослых при закрытых глазах в покое на ЭЭГ регистрируется доминирующий α -ритм. Максимальная его амплитуда наблюдается в затылочных отделах. По направлению к переднему полюсу α -ритм уменьшается по амплитуде и комбинируется с β -ритмом. В лобных отведениях регистрируются очень слабо выраженный α -ритм и β -колебания, сравнимые с ним по амплитуде [4]. У 10—15% здоровых обследуемых регулярный α -ритм на ЭЭГ не превышает 10 мкВ и по всему мозгу регистрируются высокочастотные низкоамплитудные колебания. Такового типа ЭЭГ называют «плоскими», ЭЭГ с амплитудой колебаний, не превышающей 20 мкВ, — низкоамплитудными. «Плоские» и низкоамплитудные ЭЭГ, по совре-

менным данным, указывают на преобладание в мозге десинхронизирующих влияний. ЭЭГ-паттерны ХАЭ не специфичны, обычно наблюдаются «плоские» ЭЭГ, низкоамплитудная биоэлектрическая активность и легкие (умеренные) диффузные изменения головного мозга. Характерной чертой ЭЭГ при ХАЭ является наложение множественных артефактов, как проявлений наличия в момент исследования признаков алкогольного абстинентного синдрома [10].

Патогенез ХАП до настоящего времени окончательно не выяснен. Он сходен с патогенезом алиментарной полиневропатии, обусловленной выраженным недостатком витаминов, прежде всего тиамина [15, 16]. Но с социальных позиций целесообразно рассматривать АП в группе токсических полиневропатий, поскольку сам этанол негативно влияет на метаболизм нервов путем индуцирования глутаматной нейротоксичности [9, 13, 14]. Считают [1, 5, 11], что ХАП можно рассматривать как модель первичного аксонального повреждения нервов с возможной вторичной демиелинизацией, что подтверждается электронейромиографическими критериями.

Клинические проявления АП неспецифичны, поэтому при постановке диагноза важное значение имеет оценка наркологического статуса и питания пациента. Больные предъявляют жалобы на парестезии в дистальных отделах конечностей, чаще нижних, разнообразные болевые ощущения вплоть до острых стреляющих болей, напоминающих таковые при спинной сухотке, или крайне неприятные для больного ощущения жжения в стопах, усиливающиеся при афферентной стимуляции последних [7, 8]. При объективном исследовании выявляется полиневритический тип расстройств обычно всех видов чувствительности, в 25% случаев сочетающийся с явлениями гиперпатии, вялыми парезами, вегетативными и нейротрофическими расстройствами [4, 15].

Основным методом диагностики ХАП служит электронейромиография (ЭНМГ), которая позволяет установить уровень, характер и степень поражения периферических нервов [12]. Для ХАП характерна симметричная сенсорно-моторная дистальная аксонопатия, иногда с признаками вторичной миелінопатии [3, 6].

Обязательным условием при лечении ХАЭ и ХАП является полное прекращение приема алкоголя с восстановлением адекватного питания и возмещением необходимых витаминов, преимущественно группы В и фолиевой кислоты. Также важную роль в восстановлении нервной системы играют нейротрофические препараты.

Целью настоящего исследования было изучение терапевтической эффективности препарата кортексин в комплексном лечении больных ХАЭ и ХАП в сравнении с полиневропатией диабетического генеза и профессиональной полиневропатией.

Материал и методы

Было проведено открытое сравнительно-контролируемое рандомизированное (по возрасту больных) исследование.

Наблюдали 60 больных в возрасте от 30 до 75 лет (средний $55,3 \pm 6,6$ года) европеоидной расы, проходивших лечение в Центральной медико-санитарной части №58 (г. Северодвинск Архангельской области).

В основную группу вошли 45 больных (средний возраст составил $53,2 \pm 7,0$ года), страдавших ХАЭ и ХАП, а также

полиневропатией другого генеза. Все они получали на фоне стандартной терапии (вазоактивные препараты — кавинтон, трентал, пентоксифиллин и витаминотерапия) препарат кортексин в дозе 10 мг ежедневно внутримышечно в течение 10 дней.

Основная группа состояла из 3 подгрупп.

В 1-ю были включены 15 больных (средний возраст $57,4 \pm 8,2$ года) с ХАП и ХАЭ; во 2-ю подгруппу — 15 человек (средний возраст $54,2 \pm 8,2$ года) с диабетической полиневропатией; в 3-ю подгруппу — 15 человек (средний возраст $52,6 \pm 4,8$ года) с профессиональной полиневропатией.

В контрольную группу вошли 15 человек (средний возраст $53,4 \pm 5,2$ года) с ХАП и ХАЭ, получавших только вазоактивную и витаминотерапию, без использования кортексина или иных ноотропных и нейротрофических препаратов.

В ходе исследования использовались следующие методы: 1) скрининг на наличие ХАИ и ее неврологических проявлений с помощью «Карты самоотчета ПАС», теста AUDIT, модифицированного теста «Сетка LeGo» [10]; 2) клиническое выявление когнитивных, двигательных, чувствительных, координационных нарушений при неврологическом осмотре; 3) запись ЭЭГ; 4) ЭНМГ.

Запись ЭЭГ проводилась на 19-канальном компьютерном электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр» с использованием международной системы отведения «10-20» с наложением 19 активных электродов пациентам с энцефалопатией. Для записи ЭНМГ пациентам с полиневропатией применялся 8-канальный электромиограф «Нейро-Спектр». Запись ЭНМГ и ЭЭГ проводилась дважды: до начала и по окончании лечения кортексином.

Оценка результатов лечения больных осуществлялась в соответствии с критериями эффективности и переносимости. Основными критериями были: оценка характера и степени регресса когнитивных нарушений, полиневропатии и мозжечковых нарушений с учетом клинических данных, динамики ЭЭГ и ЭНМГ.

Результаты и обсуждение

Полученные данные по группам приведены в табл. 1—3. Проведенный статистический анализ полученных данных показал, что в 1-й подгруппе (больные ХАП и ХАЭ) достоверно чаще, чем в группе сравнения после проведенного лечения кортексином, наблюдались снижение количества умеренных и выраженных когнитивных нарушений ($p < 0,01$) и рост частоты встречаемости легких когнитивных нарушений ($p < 0,001$), а также выявлялись уменьшение степени выраженности полиневропатии (двигательных и чувствительных нарушений) ($p < 0,001$) и снижение мозжечковой дисфункции ($p < 0,01$).

Во 2-й подгруппе (больные с диабетической полиневропатией) также достоверно чаще наблюдался регресс двигательных ($p < 0,05$), чувствительных ($p < 0,001$) и мозжечковых ($p < 0,001$) расстройств на фоне проведенной терапии кортексином.

В 3-й подгруппе (больные с профессиональной полиневропатией) достоверной положительной динамики клинических показателей выявлено не было.

Таким образом, проведенный корреляционный анализ показал высокодостоверную прямую связь между улучшением клинических показателей пациентов 1-й и 2-й подгрупп основной группы и терапией кортексином.

Таблица 1. Распределение больных с неврологическими нарушениями в основной и контрольной группах

Неврологические нарушения	Подгруппы основной группы						Контрольная	
	1-я		2-я		3-я		до лечения	после лечения
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения		
Легкие когнитивные нарушения	2	6	11	11	11	11	10	10
Умеренные когнитивные нарушения	11	9	4	4	4	4	5	5
Выраженные когнитивные нарушения	2	0	0	0	0	0	0	0
Полиневропатия легкой степени выраженности:								
угнетение рефлексов	12	11	15	15	15	15	14	14
гипестезия на стопах (кистях)	2	10	6	9	0	2	1	1
гипестезия до уровня нижней трети голени (предплечий)	1	2	8	9	2	4	1	6
Полиневропатия умеренная и выраженная								
парезы	3	2	0	0	0	0	1	1
гипестезия до уровня средней трети голени (предплечий)	10	2	2	0	7	6	11	5
гипестезия до уровня верхней трети голени (предплечий)	1	0	0	0	0	1	0	0
гипестезия с уровня коленных (локтевых) сгибов и выше	1	0	0	0	6	1	2	2
Мозжечковые нарушения легкой степени (легкая интенция при координационных пробах)	6	8	5	—	—	—	4	3
Мозжечковые нарушения умеренной степени (умеренная интенция при координационных пробах, статическая атаксия)	3	2	—	—	—	—	—	—
Мозжечковые нарушения выраженной степени (грубая интенция при координационных пробах)	3	—	—	—	—	—	1	1

Таблица 2. Число больных с изменениями на ЭЭГ при ХАЭ до и после лечения препаратом кортексин и в контрольной группе

Показатель	1-я подгруппа основной группы (n=15)				Контрольная группа (n=15)			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Низкая биоэлектрическая активность головного мозга	8	53,3	7	46,6	6	40	6	40
Легкие диффузные изменения головного мозга	8	53,3	8	53,3	8	53,3	7	46,6
Умеренные диффузные изменения головного мозга	4	26,6	2	13,3	0	—	0	—

Электроэнцефалографическое исследование не выявило статистически значимых изменений показателей в основной группе в сравнении с контрольной после проведенного лечения. Однако снижение степени выраженности диффузных изменений биоэлектрической активности головного мозга (с умеренной до легкой) у больных 1-й подгруппы после лечения достигло 50%.

Положительная динамика клинической симптоматики была объективизирована ЭНМГ-исследованием. На фоне лечения кортексином достоверно уменьшалась выраженность дегенерации нервных волокон у больных в 1-й и 2-й подгруппах основной группы ($p < 0,001$) и выросло число больных с хорошим восстановлением скорости проведения импульсов по нервным волокнам ($p < 0,001$).

Отсутствие демиелинизации и аксонопатии после проведенного лечения наблюдалось у 33,3% больных алкогольной, 53,3% — диабетической ($p < 0,001$), 20% — профессиональной ($p < 0,05$) полиневропатиями.

В целом положительная динамика показателей ЭНМГ определялась у 86,7% больных алкогольной, 93,3% диабетической, 66,7% профессиональной полиневропатией, что достоверно превышает достаточно хорошие результаты лечения (40%) у больных контрольной группы ($p < 0,001$).

Кортексин хорошо переносился. Побочных явлений, осложнений и противопоказаний не было выявлено ни у одного больного.

Таким образом, в настоящем исследовании были получены доказательства эффективности кортексина (в дозе

Таблица 3. Число больных с разными изменениями на ЭНМГ при полиневропатии различного генеза до и после лечения препаратом кортексин и в контрольной группе

Показатель	Подгруппы основной группы												Контрольная группа			
	1-я (n=15)				2-я (n=15)				3-я (n=15)				(n=15)			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения		до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Легкая аксональная дегенерация сенсорных (моторных) волокон нервов (снижение скорости проведения до 10%)	4	26,6	5	33	8	53,3	4	26,6	5	33	6	40	3	20	2	13,3
Умеренная аксональная дегенерация сенсорных (моторных) волокон нервов (снижение скорости проведения от 11 до 20%)	5	33,3	2	13,3	3	20	2	13,3	6	40	4	26,6	2	13,3	5	33,3
Выраженная аксональная дегенерация сенсорных (моторных) волокон нервов (снижение скорости проведения от 21 до 40%)	3	20	1	6,6	3	20	0	—	1	6,6	0	—	7	46,6	4	26,6
Аксональная дегенерация нервов с участками вторичной демиелинизации	3	20	2	13,3	1	6,6	1	6	3	20	2	13,3	3	20	2	13,3
Отсутствие дегенерации нервных волокон (норма)	0	—	5	33,3	0	—	8	53,3	0	—	3	20	0	—	2	13,3

10 мг ежедневно внутримышечно в течение 10 дней) в терапии больных ХАЭ и ХАП.

Когнитивные нарушения легкой, умеренной и выраженной степени, полиневропатия различной степени выраженности, легкие, умеренные и выраженные мозжечковые нарушения у данной категории больных являются прямыми показаниями для применения в терапии кортексина.

Эффективность кортексина при диабетической полиневропатии подтверждает высокие лечебные качества препарата.

Использование кортексина может помочь не только в лечении, но и в решении важных экспертных вопросов, связанных с инвалидизацией (в том числе работающего населения), уменьшением временной нетрудоспособности и сохранением профессиональной пригодности пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ангельчева О.И. Алкогольная полиневропатия. Неврол журн 2006; 11: 1: 51—55.
2. Бохан Н.А., Мандель А.И., Трескова И.А. Неврологические синдромы в наркологической практике: коморбидность, клиника, терапия. Психическое здоровье 2007; 2: 41—46.
3. Гехт Б.М. Клиническая электромиография. Таганрог: ТРТУ 1997; 252.
4. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография. Таганрог: ТРТУ 2000; 640.
5. Жулев Н.М., Осетров Б.А., Жулев С.Н. Невропатии. Ст-Петербург: Изд. дом СПбМАПО 2005; 416.
6. Команцев В.И., Заболотных В.А. Методические основы клинической электромиографии. Ст-Петербург 2001; 350.
7. Левин О.С. Полинейропатии. М: Медицинское информационное агентство 2005; 204.
8. Паникарский В.Г. Алкогольная полинейропатия. Врач дело 1985; 7: 104—107.
9. Попова Э.Н. Изменения нейронов хвостатого ядра при экспериментальном алкоголизме. Бюл экспер биол и тер 1997; 124: 7: 66—69.
10. Сидоров П.И., Ишеев И.С., Соловьев А.Г. Соматогенез алкоголизма: Рук-во для врачей. М: МЕДпресс-информ 2003.
11. Строков И.А., Алексеев В.В., Айзенберг И.В. Острая алкогольная полиневропатия. Неврол журн 2004; 9: 1: 45—50.
12. Ходулев В.И. Электронейромиографическая характеристика алкогольной полиневропатии. Журн неврол и психиат 1999; 12: 99—100.
13. Kucera P., Balaz M., Varsik P. Pathogenesis of alcoholic neuropathy. Bratislav Lek Listy 2002; 103: 1: 26—29.
14. Monforte R., Valls-Sole J. Autonomic and peripheral neuropathies in patients with chronic alcoholism. A dose-related toxic effect of alcohol. Arch Neurol 1995; 52: 1: 45—51.
15. Singleton C.K., Martin P.R. Molecular mechanisms of thiamine utilization. Curr Mol Med 2001; 1: 2: 197—207.
16. Windebank A.J. Polyneuropathy due to nutritional deficiency and alcoholism. Peripheral Neuropathy. Philadelphia: W.B. Saunders Co 1993; 1310—1321.