

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-134-146>

Обзорная статья / Review article

## Основные метаболические и токсические полинейропатии в клинической практике

Н.В. Пизова, <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>, [pizova@yandex.ru](mailto:pizova@yandex.ru)

Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

### Резюме

Полинейропатии – это заболевания периферической нервной системы с поражением моторных, сенсорных и/или вегетативных волокон, с которыми сталкиваются лечащие врачи практически всех специальностей амбулаторно и в клиниках. К настоящему времени выявлено более 100 различных причин развития полинейропатий. В группе вторичных полинейропатий наиболее часто приходится сталкиваться с метаболическими и токсическими полинейропатиями. Среди этих заболеваний лидирующее место занимают диабетические, алкогольные, уремические и лекарственно-индуцированные полинейропатии. Представлены основные формы диабетической полинейропатии. Основной клинической формой является дистальная симметричная полинейропатия. Клинические симптомы зависят от вида вовлеченных в патологический процесс волокон – тонких или толстых. Дана оценочная шкала в баллах для определения выраженности диабетической полинейропатии, что помогает в уточнении диагноза и прогноза заболевания. Следующей по частоте встречаемости среди метаболических полинейропатий является уремическая полинейропатия как наиболее частое осложнение у пациентов, страдающих хронической почечной недостаточностью. Описаны факторы риска развития уремической полинейропатии, клиническая картина, течение заболевания. В рамках токсических полинейропатий основное место уделено алкогольным полинейропатиям, вызванным химиотерапией и лекарственно-индуцированным. Для каждой из этих категорий описаны клинические формы, патофизиология развития. Для всех полинейропатий представлены основные диагностические аспекты. Показаны основные терапевтические подходы. Отдельное место отведено применению альфа-липоевой кислоты.

**Ключевые слова:** метаболические и токсические полинейропатии, клиника, факторы риска, терапевтические подходы, альфа-липоевая кислота

**Для цитирования:** Пизова Н.В. Основные метаболические и токсические полинейропатии в клинической практике. *Медицинский совет*. 2021;(19):134–146. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-134-146>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Major metabolic and toxic polyneuropathies in clinical practice

Nataliia V. Pizova, <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>, [pizova@yandex.ru](mailto:pizova@yandex.ru)

Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

### Abstract

Polyneuropathies are diseases of the peripheral nervous system with lesions of motor, sensory or autonomic fibers which are encountered by attending physicians of almost all specialties in outpatient and clinical settings. To date, more than 100 different causes of polyneuropathies have been identified. Metabolic and toxic polyneuropathies are the most common in the group of secondary polyneuropathies. Diabetic, alcoholic, uremic, and drug-induced polyneuropathies take the leading place among these diseases. The main forms of diabetic polyneuropathy are presented. The main clinical form is distal symmetrical polyneuropathy. Clinical symptoms depend on the type of fibers involved in the pathological process - thin or thick. There is an assessment scale in points to determine the severity of diabetic polyneuropathy, which helps in clarifying the diagnosis and prognosis of the disease. The next most frequent among metabolic polyneuropathies is uremic polyneuropathy as the most frequent complication in patients suffering from chronic renal insufficiency. Risk factors of uremic polyneuropathy development, clinical picture, the course of the disease are described. Within the framework of toxic polyneuropathies, the main place is given to alcoholic polyneuropathies, chemotherapy-induced, and drug-induced. For each of these categories, clinical forms and pathophysiology of development are described. For all polyneuropathies, the main diagnostic aspects are presented. The main therapeutic approaches are shown. A separate place is given to the use of alpha-lipoic acid.

**Keywords:** metabolic and toxic polyneuropathies, clinic, risk factors, therapeutic approaches, alpha-lipoic acid

**For citation:** Pizova N.V. Main metabolic and toxic polyneuropathies in clinical practice. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2021;(19):134–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-134-146>.

**Conflict of interest:** the author declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Полинейропатии (ПНП) представляют собой группу заболеваний, проявляющихся широким спектром симптомов, с которыми сталкиваются лечащие врачи практически всех специальностей амбулаторно и в клиниках. Это расстройства периферической нервной системы, при которых поражаются моторные, сенсорные и вегетативные волокна. Хотя клинические проявления в основном схожи, наиболее часто это дистальные симметричные чувствительно-двигательные проявления, причины в значительной степени различаются и требуют быстрой и точной диагностики, чтобы начать соответствующие лечебные мероприятия [1].

Трудно установить общую распространенность периферической нейропатии. Более 100 различных причин ПНП были выявлены, но сахарный диабет (СД) – это наиболее важный фактор риска [2–5]. Были разработаны принципы, позволяющие различать эти разные причины [5, 6]. Дифференциация приобретенных и наследственных, хронических и острых, аксональных и демиелинизирующих вариантов ПНП помогает диагностическому процессу в клинической практике [7].

В то время как в Соединенных Штатах отсутствуют скрининговые исследования, проведенные на Сицилии и в Бомбее показали, что распространенность периферической невропатии составила 7 и 2,4% соответственно [8, 9]. Распространенность ПНП в различных исследованиях с использованием стандартных протоколов варьирует в диапазоне от 0,8 до 32,5 на 1 000 (0,1–3,3%) лиц всех возрастов [8–16]. Когда изучаются только пожилые люди, распространенность ПНП колеблется от 18,8 до 200 на 1 000 человек (1,9–20%) [17, 18]. Существуют большие различия в показателях распространенности ПНП, о которых сообщается, что они связаны с возрастом обследуемых, областью и протоколом исследования. Испытания, в которых сообщается о низкой распространенности ПНП (0,8–2,5 на 1 000), были проведены в странах Африки и Ближнего Востока, таких как Нигерия и Саудовская Аравия [11, 13, 14]. В этих исследованиях только 4–11% населения были старше 50 лет. Напротив, в европейских странах, таких как Испания [12], где ПНП поражает 7,3 на 1 000 человек, и в Албании [16], где ПНП регистрируется у 32,5 на 1 000 человек, около 30% составляют люди старше 50 лет.

Развитие ПНП связано с различными заболеваниями и факторами. Поскольку ПНП, вероятно, является многофакторным заболеванием, не совсем уместно приписывать ее развитие только одному фактору. Эти факторы следует рассматривать как составляющие причины, а не как одну достаточную причину. Например, не у всех пациентов с диабетом или алкоголизмом развивается ПНП, поэтому множественные (известные и неизвестные) составляющие причины, вероятно, способствуют развитию заболевания [19]. В клинической практике часто один фактор или заболевание, например диабет или злоупотребление алкоголем, рассматривается как основная (достаточная) причина ПНП у человека.

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

### *Диабетические полинейропатии*

Нейропатии являются одним из наиболее частых проявлений СД. Диабетическая нейропатия (ДН) приводит к значительной нетрудоспособности и заболеваемости, вызывает сильные боли, потерю способности к передвижению и повышает риск образования незаживающих язв и ампутаций [20]. СД вызывает развитие нескольких типов нейропатии [21], наиболее частой является дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия.

Исследователи обнаружили, что распространенность дистальной симметричной ПНП (ДСПНП) выявляется у 10–34% у пациентов с СД 1-го типа и у 8–25% с СД 2-го типа [22–26]. Следует отметить, что распространенность ДСПНП, включая пациентов с бессимптомным заболеванием, вероятно, еще выше: 54% пациентов с СД 1-го типа и 45% с СД 2-го типа [23]. Преддиабет также является частой этиологией ДСПН [24, 27]. Тяжесть нейропатии взаимосвязана с длительностью заболевания, возрастом пациента, метаболическим контролем, наличием артериальной гипертензии и гиперлипидемии, а также курением, злоупотреблением алкоголем [28].

В начале заболевания поражаются малые немиелинизированные волокна, что приводит к потере болевой и температурной чувствительности и появлению нейропатической боли [29]. Приблизительно у 30–50% пациентов с ДН возникает нейропатическая боль [30], которая чаще проявляется спонтанной жгучей болью в стопах. У пациентов наблюдаются симптомы поражения больших сенсорных волокон, включая утрату общей чувствительности и нарушение равновесия вследствие потери проприоцептивной чувствительности [28]. По мере прогрессирования диабетической ПНП в процесс вовлекаются большие и малые нервные волокна с распространением симптомов проксимально по типу «носков». Скорость прогрессирования заболевания зависит от стажа гипергликемии, возраста, наличия гипертензии и гиперлипидемии [31, 32]. Также выявляются признаки вегетативной невропатии в виде гипогидроза, сухости кожи, вазомоторных нарушений и снижения температуры стоп. Парезы обычно легко выражены, но в части случаев дистальная сенсорная невропатия сочетается с проксимальной слабостью и атрофиями [33]. Основные клинические симптомы зависят от вида вовлеченных в патологический процесс волокон – тонких и/или толстых [34, 35].

Диагностируют диабетическую ПНП на основании наличия дистальных симметричных сенсорных симптомов и целевого неврологического исследования, подтверждающего наличие сенсорных, моторных и рефлекторных изменений по дистальному симметричному типу [36]. Ввиду того, что наиболее ранним и характерным проявлением диабетической ПНП является снижение порога вибрационной чувствительности, целесообразно проводить его оценку ежегодно при помощи биотензиометра или градуированного камертона с частотой 128 Гц. Исследование тактильной чувствительности проводят с помощью волосковых монофиламентов весом

10 г, при этом следует избегать зон гиперкератоза и изъязвлений. Кроме того, необходимо провести полное неврологическое обследование, электронейромиографию (ЭНМГ), лабораторные исследования, чтобы исключить другие, поддающиеся лечению причины нейропатии, такие как почечная недостаточность, дефицит витамина В12 и недостаточная функция щитовидной железы [37–41]. Выраженность нейропатии может быть измерена в баллах, что помогает в уточнении диагноза и прогноза заболевания [42].

### Уремическая полинейропатия

Уремическая ПНП (УПНП) – наиболее частое осложнение у пациентов, страдающих хронической почечной недостаточностью (ХПН), встречается с частотой до 90% [43]. Это хроническая дистальная сенсомоторная ПН с преимущественным поражением нижних конечностей [44, 45]. Пациенты обычно испытывают такие симптомы, как боль, потеря чувствительности и слабость [46]. Признаки и симптомы на начальных стадиях УПНП включают потерю чувствительности в дистальных отделах нижних конечностей, а также снижение или отсутствие сухожильных рефлексов [46]. По мере прогрессирования заболевания потеря чувствительности распространяется проксимально в ногах, и аналогичные признаки и симптомы могут проявляться в дистальных отделах рук. На поздних стадиях могут быть поражены двигательные нервы, что приведет к слабости и атрофии дистальных отделов нижних конечностей [46]. Это состояние следует отличать от слабости при уремической миопатии, при которой слабость максимально выражена проксимально [47]. У пациентов с диабетом и ХПН невропатия мелких волокон может привести к жжению и острой боли, а также к нарушению температурной чувствительности [48]. Если ранее считалось, что УПНП развивается лишь как осложнение длительно текущей ХПН при уровне клубочковой фильтрации менее 20 мл/мин и концентрации креатинина в плазме крови выше 0,53 ммоль/л (выше 5–6 мг%), то, по данным современной литературы, развитие острой почечной недостаточности может осложняться присоединением полиневритического синдрома [49].

Частота встречаемости УПНП растет с нарастанием степени выраженности и стадии ХПН, что требует дополнительных терапевтических точек приложения. По результатам обследования 50 пациентов с ХПН S.G. Shyam Lakshman et al. показали, что такие сенсорные симптомы, как покалывание, парестезия, онемение, встречались в 22% случаев. Авторы также отметили, что сенсорные симптомы были в значительной степени связаны с более поздней стадией ХБП [50]. В другом исследовании было отмечено, что частота сенсорных симптомов была выше у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, чем у пациентов с ранней стадией ХПН [51].

Патофизиология этого состояния плохо изучена [45]. Хотя многие субстраты были исследованы как потенциальные уремические нейротоксины, включая мочевину, креатинин, гуанидин, метилгуанидин, янтарную кислоту,

мочевую кислоту, щавелевую кислоту, фенолы, ароматические гидроксикислоты, амины,  $\beta$ -2 микроглобулин и др., ни один из них не имел доказательства причинной связи [52]. Напротив, значительное количество исследований недавно продемонстрировало, что гиперкалиемия играет ключевую роль в уремической невропатии. Эти исследования показали, что гиперкалиемия нарушает функцию нервов дозозависимым образом, и эта дисфункция может быть нормализована путем удаления избытка калия в сыворотке крови [53]. Эти исследования также предполагают, что поддержание нормального уровня калия у пациентов с ХПН может предотвратить повреждение периферических нервов [53].

## ТОКСИЧЕСКИЕ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

### Алкогольные полинейропатии

Алкоголь является следующей по частоте причиной, вызывающей развитие ПНП [54]. Невропатия, вызванная хроническим злоупотреблением алкоголя, может быть связана с поражением крупных и/или мелких (включая вегетативные) нервных волокон и довольно неоднородна по своим клинико-патологическим признакам [55, 56]. Самое раннее известное описание неврологических симптомов, связанных с приемом алкоголя, было отмечено Леттсом в 1787 г., описавшим параличи, которые были более выраженными в ногах, чем в руках [57].

A. Mygland исследовал частоту связанной с алкоголем ПНП среди населения Норвегии [58]. На основании базы данных из 192 диагнозов ПНП, поставленных в стране в период с июня 1994 г. по октябрь 1999 г., распространенность связанной с алкоголем ПНП составила 12,2 на 100 000, что составляет 10% от всех ПНП в регионе. Исследование, проведенное на Тайване K. Linc et al., по изучению этиологии 520 случаев у 8,7% этой группы населения выявило нейропатию, вызванную алкоголем [59]. J. Verghesec et al. изучали причины ПНП у пожилых людей старше 65 (n = 402) [60]. Связанная с алкоголем ПНП представляет собой уменьшающуюся долю случаев с возрастом, поскольку она выявлялась у 6,1% лиц в возрасте 65–75 лет, у 1,4% лиц в возрасте 75–84 лет и ни у одного из лиц в возрасте 85 лет и старше. По данным российских исследований, латентные бессимптомные формы ПНП обнаруживаются у 97–100% больных алкоголизмом [61].

Несколько факторов риска связаны с развитием алкогольной ПНП [56, 62–64], но неясно, какой из них играет главную роль в ее развитии [65]. Алкогольная ПНП чаще встречается у часто пьющих, постоянно пьющих, чем у эпизодических пьющих [66]. G. Vittadini et al. (n = 296) было установлено, что длительность злоупотребления алкоголем является одним из наиболее важных факторов риска периферической ПНП, показывая, что субъективные симптомы развивались после относительно короткой продолжительности злоупотребления (1–5 лет), но тяжелые ПНП – после более 10 лет злоупотребления алкоголем [67]. Алкогольная ПНП чаще встречается у женщин по сравнению с мужчинами [68], но в других исследова-

ниях, наоборот, у мужчин [67, 69]. Семейный анамнез злоупотребления алкоголем может быть одним из факторов риска развития алкогольной ПНП. Так, A. Ammendola et al. показали, что большая доля тех лиц, кто злоупотребляет алкоголем, а также с ПНП, имели семейную историю алкоголизма, чем те, у кого не было ПНП [70]. Связь между хронической печеночной дисфункцией и невропатией была отмечена несколькими авторами [71], однако в других работах не было найдено какой-либо существенной связи между печеночной дисфункцией и ПНП [72]. Фактором риска развития алкогольной ПНП считается недостаточное питание. В доступной литературе указано, что алкогольная ПНП может возникать и при отсутствии дефицита питательных веществ и что ни распространенность, ни серьезность алкогольной ПНП не связаны с состоянием питания [56, 73]. В других публикациях определена роль в развитии алкогольной ПНП приписывают дефициту тиамина [68, 74].

Основными патогенетическими механизмами развития алкогольной ПНП считаются прямое токсическое действие этанола и его метаболитов и дефицит витаминов группы В, связанный с недостаточным питанием и/или нарушениями всасывания (синдромом мальабсорбции) [75–77].

С учетом основного патофизиологического механизма выделяют токсическую алкогольную ПНП (результат прямого воздействия токсических метаболитов алкоголя), тиамин-дефицитную алкогольную ПНП и смешанную форму [78].

Для токсической (собственно, алкогольная) ПНП характерно преимущественно поражение тонких волокон. Отмечается хроническое постепенное прогрессирование [79]. Почти всегда нижние конечности поражаются в большей степени, чем верхние, дистально. Как правило, у пациентов наблюдается избирательная потеря болевой или температурной чувствительности, включая парестезию, онемение [57]. Токсическая ПНП начинается с болезненной, жгучей боли или парестезий в стопах и голенях при отсутствии парезов и нормальных сухожильных рефлексах [64]. По мере прогрессирования отмечается снижение или выпадение ахилловых рефлексов, примерно в половине случаев ослабевают и выпадают коленные рефлексы и еще реже – сухожильные рефлексы с верхних конечностей. При достаточно длительном течении заболевания присоединяются слабость и атрофии проксимальных отделов ног и мышц кистей. Чувствительные расстройства часто сочетаются с вегетативно-сосудистыми изменениями [80].

Для тиамин-дефицитной ПНП характерно острое или подострое развитие неврологических симптомов (в течение месяца), но возможно и длительное прогрессирование (более года). Нижние конечности поражаются практически в 100% случаев, а верхние конечности – более чем в 50%. Начальными проявлениями может быть не только онемение дистальных отделов ног, но и их слабость. Двигательные нарушения часто доминируют над сенсорными и представлены периферическим нижним парапарезом или тетрапарезом, характерно сниже-

ние или выпадение сухожильных и периостальных рефлексов. При тиамин-зависимой форме алкогольной ПНП нарушается не только поверхностная, но и глубокая чувствительность, проявляющаяся синдромом сенситивной атаксии. Вегетативные расстройства часто отсутствуют или выражены легко [77, 80].

Смешанная форма алкогольной ПНП развивается в том случае, когда коморбидный дефицит питательных веществ в контексте алкогольной ПНП может увеличить риск ее развития либо ПНП, связанная с дефицитом тиамина, часто накладывается на ПНП, вызванную токсическим действием алкоголя или его метаболитов, а также характеризуется сочетанием двигательных и чувствительных нарушений [81].

### **Полинейропатия, вызванная химиотерапией**

Вызванная химиотерапией полинейропатия является наиболее частым неврологическим побочным эффектом терапии опухолей цитостатическими препаратами, а также современных методов лечения на основе антител. Из-за роста заболеваемости раком и более высоких показателей долгосрочной выживаемости частота вызванной химиотерапией полинейропатии увеличивается. Цифры варьируются в зависимости от используемых веществ и режимов, а также от типа оценки. Часто сообщается о развитии ПНП у 30–40% пациентов, получающих химиотерапию [82, 83]. Вызванная химиотерапией полинейропатия обычно начинается с симптомов сенсорной недостаточности и боли в течение первых 2 мес. терапии и может стабилизироваться или исчезнуть после прекращения лечения [83]. Примерно 40% случаев вызванной химиотерапией полинейропатии проявляются хронической болью, при этом может присутствовать нейропатический компонент [83–85]. Использование современных методов лечения на основе антител может вызывать развитие острых и хронических иммуноопосредованных невропатий [83]. Кроме того, вызванная химиотерапией ПНП ухудшает качество жизни пациентов, их функциональные возможности и увеличивает ежегодные расходы здравоохранения [86]. Было выявлено несколько факторов, влияющих на риск развития вызванных химиотерапией ПНП, таких как курение, низкий клиренс креатинина, ранее существовавшая нейропатия или генетическая предрасположенность [87]. Однако этиология и лежащие в основе механизмы все еще остаются спорными.

Нейротоксичность зависит от объема индивидуальной дозы, кумулятивной общей дозы и продолжительности химиотерапии. Для корректировки дозы и интервалов или режимов лечения необходимы тщательный клинический мониторинг и сбор анамнеза симптомов ПНП, а также клиническое неврологическое обследование [88].

### **ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ**

Многие лекарства и токсины окружающей среды могут вызывать полинейропатию [88]. Индуцированная лекарственными средствами ПНП возникает, когда хими-



ческое вещество вызывает повреждение периферической нервной системы [89]. Лекарственно-индуцированная ПНП наиболее часто проявляется сенсорными симптомами и парестезиями, как правило, по типу «перчаток и чулок»; двигательные нарушения встречаются реже [90]. Появление симптомов лекарственно-индуцированной ПНП обычно занимает от нескольких недель до нескольких месяцев и зависит от дозы препарата, поскольку необходимо, чтобы нейротоксины накопились и достигли пиковых концентраций в кровотоке [91]. Лекарственно-индуцированные ПНП составляют около 4% всех ПНП [91, 92].

**Амиодарон.** Недавнее исследование, посвященное применению амиодарона у 45 173 пациентов, показало, что частота ПНП составляет 2,38 на 1 000 человеко-лет [93]. Предыдущее исследование 707 пациентов, получавших амиодарон, выявило только двух пациентов с ПНП [89]. Было обнаружено, что основными факторами риска были повышенная доза препарата и продолжительность терапии, при этом у этих пациентов наблюдались как сенсорные, так и двигательные расстройства.

**Статины.** Предыдущие когортные исследования показали увеличение частоты лекарственно-индуцированной ПНП у пациентов, получавших статины, а увеличение продолжительности лечения, по-видимому, является значительным фактором риска развития сенсорной ПНП. В популяции из 1 084 пациентов с диагнозом «ПНП» было обнаружено отношение шансов 4,6 для пациентов, получавших статины, в то время как другое исследование с участием 2 040 пациентов, подвергшихся воздействию статинов, показало отношение шансов 1,19 для развития ПНП [89]. Наряду с этим, метаанализ 2017 г. с участием 3 104 пациентов с 1999 по 2013 г. не показал связи между историей использования статинов и повышенным риском развития ПНП [94].

**Метронидазол.** Метронидазол, используемый при различных бактериальных и протозойных инфекциях, также может вызывать развитие лекарственно-индуцированной ПНП. Лекарственно-индуцированная ПНП является редким следствием длительного лечения метронидазолом, но в исследовании с участием 13 пациентов с болезнью Крона, получавших метронидазол в дозе 15–20 мг/кг в день в течение месяцев, у 11 развилась ПНП, обратимая после прекращения лечения [95].

**Леводопа.** Лекарственно-индуцированная ПНП, как побочный эффект леводопотерапии у пациентов с болезнью Паркинсона, встречается примерно у 55% пациентов [96] и по меньшей мере у 20% пациентов в течение 3 лет от начала приема леводопы [97]. Риск развития ПНП увеличивается при приеме более высоких доз, и этот риск особенно высок при дозах выше 1 500 мг в день [98]. R. Ceravolo et al. показали, что средняя доза леводопы у пациентов, сообщающих о симптомах ПНП, составляла 700 мг в день [99]. Более высокие концентрации гомоцистеина в крови и более низкие уровни витамина B12 [97] также связаны с повышенным риском ПНП. Более низкий ИМТ, по-видимому, коррелирует с более высокой частотой ПНП [98]. Лекарственно-

индуцированная ПНП, наблюдаемая при лечении леводопой, представляет собой чувствительную ПНП аксонального типа, которая в некоторых случаях может быть клинически бессимптомной [96].

Хотя это наиболее частые этиологии, причины ДСПН многочисленны и включают инфекционные, воспалительные, токсические, сосудистые, аутоиммунные, метаболические, пищевые, ятрогенные, неопластические и паранеопластические причины. Дифференциальная диагностика ПН основана на установлении причинно-следственной связи между соматической патологией и характером формирования полинейропатического симптомокомплекса. Даже после тщательной оценки причина ДСПН остается идиопатической в 24–27% случаев [100–103]. Когда у пациентов старше 50 лет наблюдается медленно прогрессирующая симметричная аксональная полинейропатия и причина не может быть установлена, у таких людей обычно диагностируется хроническая идиопатическая аксональная полинейропатия [104–106].

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Постановка правильного диагноза «ПНП», исключаящего другие заболевания, и проведение надлежащей терапии имеют большое значение и способствуют улучшению качества жизни пациентов. Как и во многих областях медицины, индивидуальный подход к лечению остается конечной целью. Лечение ПНП должно влиять на факторы риска: отказ от вредных привычек, соблюдение диеты и модификация образа жизни, а также применение лекарственных средств, воздействующих на различные звенья патогенеза той или иной ПНП.

Разработаны основные направления терапии и предупреждения прогрессирования диабетической ПНП, среди которых основное – это нормализация уровня гликемии. Однако только коррекция углеводного обмена у больных СД не приводит к предупреждению развития ПНП и уменьшению клинических проявлений. Основные лекарственные средства, используемые в терапии ДПН, в 2017 г. были представлены Международной диабетической федерацией (2017 г.) [107], хотя с пометкой, что эти препараты были исследованы и нет текущих данных, которые ясно демонстрируют эффективность их использования. Потенциально возможными лекарственными формами являются фармакотерапия СД (инсулин и оральные препараты), ингибиторы альдозоредуктазы, альфа-липоевая кислота, глутатион, ингибиторы АПФ, нитраты, фактор роста нерва, амингуанидин [107].

Что касается алкогольной ПНП, необходимо воздержание от употребления алкоголя, сбалансированное питание и прием витаминов [57].

Альфа-липоевая кислота (АЛК), также известная как 1,2-дителиолан-3-пентановая кислота, или тиоктовая кислота, впервые была выделена из печени быка L.J. Reed в 1950 г. [108]. АЛК обладает многочисленными клинически ценными свойствами [109, 110]. Она действует как ферментный кофактор, а также участвует в метаболизме глюкозы и липидов [111–114]. АЛК также действу-

ет как антиоксидант, поскольку не только улучшает, но и восстанавливает внутренние антиоксидантные системы [115–117]. АЛК также эффективно удаляет из кровотока тяжелые металлы, ответственные за окислительный стресс [115, 117, 118].

В экспериментальных работах на различных моделях поражения периферической нервной системы показаны основные эффекты АЛК: это не только уменьшение окислительного стресса, но и улучшение эндоневрального кровотока и повышение скорости распространения возбуждения по периферическим нервам [119–121]. Также АЛК способна повышать выживаемость шванновских клеток, обеспечивающих восстановление оболочки периферических нервов [122]. Наряду с этим, в экспериментальных условиях выявлено, что применение АЛК обеспечивает угнетение процессов апоптоза вследствие ингибирования активности каспаз 3 и 9, благодаря чему в условиях повреждения обеспечивается сохранность тела нейронов и миелиновой оболочки аксонов [123].

АЛК играет жизненно важную роль в снижении уровня глюкозы. АЛК применялась в качестве препарата для лечения боли и парестезии, связанных с диабетической ПНП [124]. АЛК улучшает гликемический контроль [110], облегчает осложнения СД [125, 126]. Эффективность тиоктовой кислоты при диабетической полиневропатии подтверждена в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (ALADIN, ALADINIII, ORPIL, SYDNEY и др.) [127, 128].

Одним из первых препаратов АЛК, зарегистрированных в России, является Берлитион. Большим удобством является наличие нескольких форм выпуска препарата, что позволяет подбирать индивидуальные схемы лечения пациентам в зависимости от тяжести состояния, терапевтических и профилактических целей. Берлитион® выпускается в форме концентрата для приготовления раствора для инфузий (300 или 600 мг) и таблеток (300 мг)<sup>1</sup>.

Многие российские исследовательские работы и клинический опыт свидетельствуют, что терапия Берлитионом эффективна и безопасна в лечении ПНП различной этиологии [81, 129–134].

Терапия препаратом Берлитион® приводит к значительному снижению выраженности позитивных (боль, жжение, парестезии) и негативных (онемение, гипестезия) симптомов диабетической ПНП, о чем свидетельствуют результаты открытого исследования, включавшего 24 пациента с диабетической ПНП [135]. В ходе исследования все пациенты получали терапию препаратом Берлитион® по схеме: ежедневно в течение 3 нед. по 600 мг внутривенно капельно, затем в течение 1 мес. также по 600 мг ежедневно, но уже в таблетированной форме. По окончании лечения достоверная клиническая эффективность (по результатам шкалы TSS) отмечалась у 95,5% пациентов. В другом исследовании отмечено, что у пациентов с диабетической ПНП, получающих терапию препаратом Берлитион®, отмечается улучшение

проводимости по чувствительным и двигательным волокнам нервов ног [136]. Также показана эффективность применения препарата Берлитион при лечении алкогольной полинейропатии. Клинические эффекты применения Берлитиона отмечены в группе пациентов из 48 человек (31 мужчина, 17 женщин), проходивших лечение в неврологическом отделении Областной клинической больницы № 1 г. Волгограда. Пациенты получали препарат парентерально в течение 2 нед., затем переходили на пероральный прием. Необходимым условием терапии была полная отмена алкоголя. По результатам терапии 89,6% пациентов отметили улучшение общего состояния. Наиболее активно изменения наблюдались в улучшении функции ходьбы, уменьшении болевого синдрома и онемения [81].

Примерно 50% всех полинейропатий связаны с болью – это невропатическая боль [30, 137, 138]. Поскольку механизмы нейропатической боли фундаментально отличаются от механизмов ноцицептивной боли, необходимы специальные подходы к лечению [139]. Фармакологическое лечение невропатической боли было недавно обобщено в метаанализе, который включал рекомендации: габапентин, прегабалин, дулоксетин и трициклические антидепрессанты являются препаратами первого выбора, поэтому следует обращать внимание на различные показания и профиль побочных эффектов [139].


Немедикаментозная терапия при ПНП ориентирована на симптомы и функциональные нарушения. Она включает упражнения, которые улучшают устойчивость во время стояния и ходьбы, а также тренируют баланс, координацию и проприоцепцию. В случае пареза целью является увеличение силы и функции мышц, а также поддержание или восстановление мышечного баланса с целью предотвращения деформаций и контрактур. Также могут использоваться физиотерапевтические и бальнеологические методы лечения [88].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наиболее распространенные типы метаболических и токсических нейропатий – это смешанная (как моторная, так и сенсорная), симметричная, дистальная и преимущественно сенсорная полинейропатия. Диабет, преддиабет, употребление алкоголя, дефицит В12, наследственные состояния, химиотерапия, хроническое заболевание почек и парапротеинемия являются наиболее частыми причинами дистальной симметричной полинейропатии. Однако даже после соответствующего тестирования причина дистальной симметричной полинейропатии неизвестна (идиопатическая). Клинический анамнез и обследование являются наиболее важными компонентами оценки ПНП. Дальнейшие лабораторные исследования необходимы при наличии атипичной клинической картины и течения заболевания. Электродиагностическое тестирование играет важную роль в характеристике нейропатий. Результаты электродиагностики должны подтверждать

<sup>1</sup> Available at: [https://medi.ru/instrukciya/berlition-600\\_18083](https://medi.ru/instrukciya/berlition-600_18083); [https://rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_12514.htm](https://rlsnet.ru/tn_index_id_12514.htm).

клинические данные и в некоторых случаях позволять обнаруживать субклинические отклонения. Метаболические и токсические ПНП связаны со значительным влиянием на качество жизни пациентов. Оно является одним из наиболее важных показателей. Наиболее существенными факторами, влияющими на качество жизни этих пациентов, являются выявленные осложнения, прогрессирующие в течение болезни. В настоящее время широко признано, что цели терапии пациентов с хроническими заболеваниями заключаются в улучшении не только выживаемости, но и качества жизни. Однако до настоящего времени, несмотря на зна-

чительные успехи в развитии клинической соматоневрологии, многие пациенты остаются вне поля зрения невролога, что в дальнейшем непременно приводит к развитию тяжелых неврологических поражений. Не вызывает сомнения необходимость совместного ведения таких больных терапевтами, врачами общей практики, эндокринологами, наркологами и неврологами, а также включения в схему лечения специфических нейротропных и антиоксидантных препаратов. 

Поступила / Received 11.09.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 28.09.2021  
Принята в печать / Accepted 07.10.2021

## Список литературы

- Kieseier B.C., Hartung H.P. Progress in Recognizing and Treating Polyneuropathy. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(6):81–82. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0081>.
- Grantz M., Huan M.C. Unusual peripheral neuropathies. Part I: extrinsic causes. *Semin Neurol.* 2010;30(4):387–395. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1267282>.
- Grantz M. Unusual peripheral neuropathies. Part II: intrinsic reactive causes. *Semin Neurol.* 2010;30(4):396–404. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1267283>.
- Grantz M. Unusual peripheral neuropathies. Part III: intrinsic inherited causes. *Semin Neurol.* 2010;30(4):405–415. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1267284>.
- Burns T.M., Mauermann M.L. The evaluation of polyneuropathies. *Neurology.* 2011;76(7 Suppl.):6–13. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820c3622>.
- England J.D., Gronseth G.S., Franklin G., Carter G.T., Kinsella L.J., Cohe J.A. et al. Practice Parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology.* 2009;72(2):177–184. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000336345.70511.0f>.
- Hanewinkel R., van Oijen M., Ikram M.A., van Doorn P.A. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. *Eur J Epidemiol.* 2016;31(1):5–20. <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0094-6>.
- Bharucha N.E., Bharucha A.E., Bharucha E.P. Prevalence of peripheral neuropathy in the Parsi community of Bombay. *Neurology.* 1991;41(8):1315–1317. <https://doi.org/10.1212/wnl.41.8.1315>.
- Savettieri G., Rocca W.A., Salemi G., Meneghini F., Grigoletto F., Morgante L. et al. Prevalence of diabetic neuropathy with somatic symptoms: a door-to-door survey in two Sicilian municipalities. Sicilian Neuro-Epidemiologic Study (SNES) Group. *Neurology.* 1993;43(6):1115–1120. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.6.1115>.
- Cruz M.E., Schoenberg B.S., Ruales J., Barberis P., Proano J., Bossano F. et al. Pilot study to detect neurologic disease in Ecuador among a population with a high prevalence of endemic goiter. *Neuroepidemiology.* 1985;4(2):108–116. <https://doi.org/10.1159/000110221>.
- Osuntokun B.O., Adejaja A.O., Schoenberg B.S., Bademosi O., Nottidge V.A., Olumide A.O. et al. Neurological disorders in Nigerian Africans: a community-based study. *Acta Neurol Scand.* 1987;75(1):13–21. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1987.tb07883.x>.
- Cruz Gutierrez-del-Olmo M., Schoenberg B.S., Portera-Sanchez A. Prevalence of neurological diseases in Madrid, Spain. *Neuroepidemiology.* 1989;8(1):43–47. <https://doi.org/10.1159/000110164>.
- Longe A.C., Osuntokun B.O. Prevalence of neurological disorders in Udo, a rural community in southern Nigeria. *Trop Geogr Med.* 1989;41(1):36–40. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2763344>.
- Al Rajeh S., Bademosi O., Ismail H., Awada A., Dawodu A., Al-Freih H. et al. A community survey of neurological disorders in Saudi Arabia: the Thugbah study. *Neuroepidemiology.* 1993;12(3):164–178. <https://doi.org/10.1159/000110316>.
- Kandil M.R., Darwish E.S., Khedr E.M., Sabry M.M., Abdulah M.A. A community-based epidemiological study of peripheral neuropathies in Assiut, Egypt. *Neurol Res.* 2012;34(10):960–966. <https://doi.org/10.1179/1743132812Y.0000000099>.
- Kruja J., Beghi E., Zerbi D., Dobi D., Kuqo A., Zekja I. et al. High prevalence of major neurological disorders in two Albanian communities: results of a door-to-door survey. *Neuroepidemiology.* 2012;38(3):138–147. <https://doi.org/10.1159/000336348>.
- Lor T.L., Boon K.Y., Cheo F.F., Lau S.C., Lee G.W., Ng B.H., Go K.J. The frequency of symptomatic sensory polyneuropathy in the elderly in an urban Malaysian community. *Neurol Asia.* 2009;14(2):109–113. Available at: [https://neurology-asia.org/articles/20092\\_109.pdf](https://neurology-asia.org/articles/20092_109.pdf).
- Dewhurst F., Dewhurst M.J., Gray W.K., Aris E., Orega G., Howlett W. et al. The prevalence of neurological disorders in older people in Tanzania. *Acta Neurol Scand.* 2013;127(3):198–207. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2012.01709.x>.
- Rothman K.J., Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health.* 2005;95(1 Suppl.):S144–S150. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2004.059204>.
- McNeely M., Boyko E., Ahroni J., Stensel V.L., Reiber G.E., Smith D.G., Pecoraro R.F. The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. How great are the risks? *Diabetes Care.* 1995;18(2):216–219. <https://doi.org/10.2337/diacare.18.2.216>.
- Russell J.W., Zilliox L.A. Diabetic neuropathies. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2014;20(5):1226–1240. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000455884.29545.d2>.
- Boulton A.J., Knight G., Drury J., Ward J.D. The prevalence of symptomatic, diabetic neuropathy in an insulin-treated population. *Diabetes Care.* 1985;8(2):125–128. <https://doi.org/10.2337/diacare.8.2.125>.
- Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L., Litchy W.J., Klein R., Pach J.M. et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology.* 1993;43(4):817–824. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.4.817>.
- 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. *Amer J Epidemiol.* 1990;131(4):633–643. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115547>.
- Maser R.E., Steenkiste A.R., Dorman J.S., Nielsen V., Bass E., Manjoo Q. et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes.* 1989;38(11):1456–1461. <https://doi.org/10.2337/diab.38.11.1456>.
- Partanen J., Niskanen L., Lehtinen J., Mervaala E., Siitonen O., Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1995;333(2):89–94. <https://doi.org/10.1056/NEJM199507133330203>.
- Singleton J.R., Smith A.G., Bromberg M.B. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care.* 2001;24(8):1448–1453. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.8.1448>.
- Feldman E.L., Callaghan B.C., Pop-Busui R., Zochodne D.W., Wright D.E., Bennett D.L. et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):42. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0097-9>.
- Divisova S., Vlckova E., Hnojckova M., Skorna M., Nemec M., Dubovy P. et al. Prediabetes/early diabetes-associated neuropathy predominantly involves sensory small fibres. *J Peripher Nerv Syst.* 2012;17(3):341–350. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2012.00420.x>.
- Abbott C.A., Malik R.A., van Ross E.R., Kulkarni J., Boulton A.J. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care.* 2011;34(10):2220–2224. <https://doi.org/10.2337/dc11-1108>.
- Malik R.A. Can diabetic neuropathy be prevented by angiotensin-converting enzyme inhibitors? *Ann Med.* 2000;32(1):1–5. <https://doi.org/10.3109/07853890008995903>.
- Tesfaye S., Stevens L., Stephenson J., Fuller J.H., Plater M., Ionescu-Tirgoviste C. et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: The EURODIAB



- IDDM complications study. *Diabetologia*. 1996;39(11):1377–1384. <https://doi.org/10.1007/s001250050586>.
33. Ropper A.H., Samuels M.A. (eds.). *Adams and Victor's Principles of Neurology*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2009. Available at: <https://pdfdrive.com/adams-and-victors-principles-of-neurology-d175302779.html>.
  34. Pop-Busui R., Boulton A.J.M., Feldman E.L., Bril V., Freeman R., Malik R.A. et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136–154. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>.
  35. Sinnreich M., Taylor B.V., Dyck P.J. Diabetic neuropathies. Classification, clinical features, and pathophysiological basis. *Neurologist*. 2005;11(2):63–79. <https://doi.org/10.1097/01.nrl.0000156314.24508.ed>.
  36. Пизова Н.В. Некоторые клинические проявления поражения нервной системы при сахарном диабете. *Медицинский совет*. 2018;(9):104–111. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-9-104-111>.
  37. Dyck P.J., Albers J.W., Andersen H., Arezzo J.C., Biessels G.-J., Bril V. et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7):620–628. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1226>.
  38. Weisman A., Bril V., Ngo M., Lovblom L.E., Halpern E.M., Orszag A., Perkins B.A. Identification and prediction of diabetic sensorimotor polyneuropathy using individual and simple combinations of nerve conduction study parameters. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e58783. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058783>.
  39. Perkins B.A., Orszag A., Ngo M., Ng E., New P.V., Bril V. Prediction of incident diabetic neuropathy using the monofilament examination: a 4-year prospective study. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1549–1554. <https://doi.org/10.2337/dc09-1835>.
  40. Boulton A.J., Armstrong D.G., Albert S.F., Frykberg R.G., Hellman R., Kirkman M.S. et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1679–1685. <https://doi.org/10.2337/dc08-9021>.
  41. Kanji J.N., Anglin R.E., Hunt D.L., Panju A. Does this patient with diabetes have large-fiber peripheral neuropathy? *JAMA*. 2010;303(15):1526–1532. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.428>.
  42. Bouhassira D., Attal N., Alchaar H., Boureau F., Brochet B., Bruxelle J. et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1):29–36. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.010>.
  43. Krishnan A.V., Kiernan M.C. Neurological complications of chronic kidney disease. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(10):542–551. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.138>.
  44. Rizzo M.A., Frediani F., Granata A., Ravasi B., Cusi D., Gallieni M. Neurological complications of hemodialysis: state of the art. *J Nephrol*. 2012;25(2):170–182. <https://doi.org/10.5301/jn.5000087>.
  45. Krishnan A.V., Kiernan M.C. Uremic neuropathy: clinical features and new pathophysiological insights. *Muscle and Nerve*. 2007;35(3):273–290. <https://doi.org/10.1002/mus.20713>.
  46. Krishnan A.V., Pussell B.A., Kiernan M.C. Neuromuscular disease in the dialysis patient: an update for the nephrologist. *Semin Dial*. 2009;22(3):267–278. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2008.00555.x>.
  47. Arnold R., Krishnan A. Neuropathy and other neurological problems in chronic kidney disease. In: Arici M. (ed.). *Management of chronic kidney disease*. Berlin: Springer; 2014, pp. 343–352. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-54637-2>.
  48. Pop-Busui R., Roberts L., Pennathur S., Kretzler M., Brosius F.C., Feldman E.L. The management of diabetic neuropathy in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(2):365–385. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.10.050>.
  49. Прилепская О.А., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Клинические особенности уремической полинейропатии. *Академический журнал Западной Сибири*. 2016;12(4):66–68. Режим доступа: <https://s2.siteapi.org/2272b53cc9ca55/docs/jijyn25tfbscokcc444ks8ssc8o0so>.
  50. Lakshman S.G., Ravikumar P., Kar G., Das D., Bhattacharjee K., Bhattacharjee P. A Comparative Study of Neurological Complications in Chronic Kidney Disease with Special Reference to its Stages and Haemodialysis Status. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(12):OC01-OC04. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/22815.8947>.
  51. Babu M.M., Kiran M.R., Ravindra K., Srinivas V., Kandregula P., Vardhan R.V., Kumar N. Clinical manifestation and prevalence of peripheral neuropathy and nerve dysfunction in patients with chronic kidney disease. *IJRMIS*. 2015;3(2):451–455. <https://doi.org/10.5455/2320-6012.ijrms20150213>.
  52. Arnold R., Issar T., Krishnan A., Pussell B. Neurological complications in chronic kidney disease. *JRMS Cardiovasc Dis*. 2016;5. <https://doi.org/10.1177/2048004016677687>.
  53. Arnold R., Pussell B.A., Howells J., Grinius V., Kiernan M.C., Lin C., Krishnan A.V. Evidence for a causal relationship between hyperkalaemia and axonal dysfunction in end-stage kidney disease. *Clin Neurophysiol*. 2014;125(1):179–185. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.06.022>.
  54. McIntosh C. Alcohol and the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:iii16–iii21. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.045708>.
  55. Ravaglia S., Marchioni E., Costa A., Maurelli M., Moglia A. Erectile dysfunction as a sentinel symptom of cardiovascular autonomic neuropathy in heavy drinkers. *J Peripher Nerv Syst*. 2004;9(4):209–214. <https://doi.org/10.1111/j.1085-9489.2004.09403.x>.
  56. Koike H., Iijima M., Sugiura M., Mori K., Hattori N., Ito H. et al. Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy. *Ann Neurol*. 2003;54(1):19–29. <https://doi.org/10.1002/ana.10550>.
  57. Julian T., Glasgow N., Syeed R., Zis P. Alcohol-related peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2019;266(12):2907–2919. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9123-1>.
  58. Mygland A.M. P. Chronic polyneuropathies in Vest-Agder, Norway. *Eur J Neurol*. 2001;8(2):157–165. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2001.00187.x>.
  59. Lin K.P., Kwan S.Y., Chen S.Y., Chen S.S., Yeung K.B., Chia L.G., Wu Z.A. Generalized neuropathy in Taiwan: an etiologic survey. *Neuroepidemiology*. 1993;12:257–261. <https://doi.org/10.1159/000110326>.
  60. 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(11):1476–1481. <https://doi.org/10.1002/mus.1171>.
  61. Азимова Ю.Э., Ищенко К.А., Рачин А.П. Диагностика и лечение неврологических осложнений алкоголизма: «Новое вино в старых бокалах». *Поликлиника*. 2016;(1):50–56. Режим доступа: [https://www.poliklin.ru/imagearticle/2016\\_1/50.pdf](https://www.poliklin.ru/imagearticle/2016_1/50.pdf).
  62. Mathis S., Soulages A., Vallat J.M., Le Masson G. Epidemics and outbreaks of peripheral nervous system disorders: II. Toxic and nutritional causes. *J Neurol*. 2021;268(3):892–902. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10216-8>.
  63. Koike H., Sobue G. Alcoholic neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2006;19(5):481–486. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000245371.89941.eb>.
  64. Zambelis T., Karandreas N., Tzavellas E., Kokotis P., Liappas J. Large and small fiber neuropathy in chronic alcohol-dependent subjects. *J Peripher Nerv Syst*. 2005;10(4):375–381. <https://doi.org/10.1111/j.1085-9489.2005.00050.x>.
  65. Palliyath S., Schwartz B.D. Peripheral nerve functions improve in chronic alcoholic patients on abstinence. *J Stud Alcohol*. 1993;54:684–686. <https://doi.org/10.15288/jsa.1993.54.684>.
  66. Monforte R., Estruch R., Valls-Solé J., Nicolás J., Villalta J., Urbano-Marquez A. Autonomic and peripheral neuropathies in patients with chronic alcoholism. A dose-related toxic effect of alcohol. *Arch Neurol*. 1995;52(1):45–51. <https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540250049012>.
  67. Vittadini G., Buonocore M., Colli G., Terzi M., Fonte R., Biscaldi G. Alcoholic polyneuropathy: a clinical and epidemiological study. *Alcohol*. 2001;36(5):393–400. <https://doi.org/10.1093/alcalc/36.5.393>.
  68. Ammendola A., Gemini D., Iannaccone S., Argenzio F., Ciccone G., Ammendola E. et al. Gender and peripheral neuropathy in chronic alcoholism: a clinical-electroneurographic study. *Alcohol and Alcoholism*. 2000;35:368–371. <https://doi.org/10.1093/alcalc/35.4.368>.
  69. Agelink M.W., Malessa R., Weisser U., Lemmer W., Zeit T., Majewski T., Klierer E. Alcoholism, peripheral neuropathy (PNP) and cardiovascular autonomic neuropathy (CAN). *J Neurol Sci*. 1998;161(2):135–142. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(98\)00266-4](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(98)00266-4).
  70. Ammendola A., Tata M.R., Aurilio C., Ciccone G., Gemini D., Ammendola E. et al. Peripheral neuropathy in chronic alcoholism: a retrospective cross-sectional study in 76 subjects. *Alcohol and Alcoholism*. 2001;36(3):271–275. <https://doi.org/10.1093/alcalc/36.3.271>.
  71. Ng K., Lin C.S.-Y., Murray N.M. F., Burroughs A.K., Bostock H. Conduction and excitability properties of peripheral nerves in end-stage liver disease. *Muscle & Nerve*. 2007;35(6):730–738. <https://doi.org/10.1002/mus.20765>.
  72. Estruch R., Nicolás J.M., Villegas E., Junqué A., Urbano-Marquez A. Relationship between ethanol-related diseases and nutritional status in chronically alcoholic men. *Alcohol and Alcoholism*. 1993;28(5):543–550. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8274178>.
  73. Michalak S., Michałowska-Wender G., Adamciewicz G., Wender M.B. Erythrocyte transketolase activity in patients with diabetic and alcoholic neuropathies. *Folia Neuropathol*. 2013;51(3):222–226. <https://doi.org/10.5114/fn.2013.37706>.
  74. Gimsing P., Melgaard B., Andersen K., Vilstrup H., Hippe E. Vitamin B-12 and Folate Function in Chronic Alcoholic Men with Peripheral Neuropathy and Encephalopathy. *J Nutr*. 1989;119(3):416–424. <https://doi.org/10.1093/jn/119.3.416>.
  75. Masaki T., Mochizuki H., Matsushita S., Yokoyama A., Kamakura K., Higuchi S. Association of aldehyde dehydrogenase-2 polymorphism with alcoholic polyneuropathy in humans. *Neurosci Lett*. 2004;363(3):288–290. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.04.009>.



76. Hammoud N., Jimenez-Shahed J. Chronic Neurologic Effects of Alcohol. *Clin Liver Dis.* 2019;23(1):141–155. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.09.010>.
77. Dervaux A., Laqueille X. Thiamine (vitamin B1) treatment in patients with alcohol dependence. *Presse Med.* 2017;46(2):165–171. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.07.025>.
78. Пизова Н.В. Маски алкогольной полиневропатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(2):114–118. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-2-114-118>.
79. Koike H., Mori K., Misu K., Hattori N., Ito H., Hirayama M., Sobue G. Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status. *Neurology.* 2001;56(12):1727–1732. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.12.1727>.
80. Левин О.С. *Полиневропатии: клиническое руководство.* М.: МИА; 2011. 469 с.
81. Курушина О.В., Барулин А.Е., Черноволенько Е.П. Алкогольная полинейропатия: пути диагностики и терапии. *Медицинский совет.* 2019;1(1):58–63. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-58-63>.
82. Briani C., Argyriou A.A., Izquierdo C., Velasco R., Campagnolo M., Alberti P. et al. Long-term course of oxaliplatin-induced polyneuropathy: a prospective 2-year follow-up study. *J Peripher Nerv Syst.* 2014;19:299–306. <https://doi.org/10.1111/jns.12097>.
83. Staff N.P., Grisold A., Grisold W., Windebank A.J. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a current review. *Ann Neurol.* 2017;81(6):772–781. <https://doi.org/10.1002/ana.24951>.
84. Geber C., Breimhorst M., Burbach B., Egenolf C., Baier B., Fecher M. et al. Pain in chemotherapy-induced neuropathy – more than neuropathic? *Pain.* 2013;154(12):2877–2887. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.08.028>.
85. Kautio A.L., Haanpää M., Kautiainen H., Kalso E., Saarto T. Burden of chemotherapy-induced neuropathy – a cross-sectional study. *Support Care Cancer.* 2011;19:1991–1996. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-1043-2>.
86. Hsu H.T., Wu L.M., Lin P.C., Juan C.H., Huang Y.Y., Chou P.L., Chen J.L. Emotional distress and quality of life during folinic acid, fluorouracil, and oxaliplatin in colorectal cancer patients with and without chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2020;99:e19029. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019029>.
87. Seretny M., Currie G.L., Sena E.S., Ramnarine S., Grant R., MacLeod M. R. et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2014;155(12):2461–2470. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.020>.
88. Sommer C., Geber C., Young P., Forst R., Birklein F., Schoser B. Polyneuropathies. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(6):83–90. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.083>.
89. Vilholm O.J., Christensen A.A., Zedan A.H., Itani M. Drug-induced peripheral neuropathy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014;115(2):185–192. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12261>.
90. Jones M.R., Urris I., Wolf J., Corrigan D., Colburn L., Peterson E. et al. Drug-Induced Peripheral Neuropathy: A Narrative Review. *Curr Clin Pharmacol.* 2020;15(1):38–48. <https://doi.org/10.2174/1574884714666190121154813>.
91. Green S., Holton A. Drug-induced peripheral neuropathy. *Adverse Drug React. Bull.* 2016;300(1):1159–1162. <https://doi.org/10.1097/FAD.0000000000000020>.
92. Ma J., Kavelaars A., Dougherty P.M., Heijnen C.J. Beyond symptomatic relief for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Targeting the source. *Cancer Wiley-Blackwell.* 2018;124(11):2289–2298. <https://doi.org/10.1002/cncr.31248>.
93. Wu C., Tchery-Lessenot S., Dai W., Wang Y., Kechemir H., Gandhi S. et al. Assessing the risk for peripheral neuropathy in patients treated with dronedarone compared with that in other antiarrhythmics. *Clin Ther.* 2018;40(3):450–455. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.01.015>.
94. Svendsen T. de K., Nørregaard H.P., García R.L. A., Andersen L., Hallas J., Hein S. S., Gaist D. Statins and polyneuropathy revisited: Case-control study in Denmark, 1999–2013. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(9):2087–2095. <https://doi.org/10.1111/bcp.13298>.
95. Duffy L.F., Daum F., Fisher S.E., Selman J., Vishnubhakata S.M., Aiges H.W. et al. Peripheral neuropathy in Crohn's disease patients treated with metronidazole. *Gastroenterology.* 1985;88(3):681–684. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(85\)90137-4](https://doi.org/10.1016/0016-5085(85)90137-4).
96. Toth C., Breithaupt K., Ge S., Duan Y., Terris J.M., Thiessen A. et al. Levodopa, methylmalonic acid, and neuropathy in idiopathic Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2010;68(1):28–36. <https://doi.org/10.1002/ana.22021>.
97. Cossu G., Ceravolo R., Zibetti M., Arca R., Ricchi V., Paribello A. et al. Levodopa and neuropathy risk in patients with Parkinson disease: Effect of COMT inhibition. *Park Relat Disord.* 2016;27:81–84. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.04.016>.
98. Merola A., Romagnolo A., Zibetti M., Bernardini A., Cocito D., Lopiano L. Peripheral neuropathy associated with levodopa-carbidopa intestinal infusion: A long-term prospective assessment. *Eur J Neurol.* 2016;23(3):501–509. <https://doi.org/10.1111/ene.12846>.
99. Ceravolo R., Cossu G., Bandettini di Poggio M., Santoro L., Barone P., Zibetti M. et al. Neuropathy and levodopa in Parkinson's disease: Evidence from a multicenter study. *Mov Disord.* 2013;28(10):1391–1397. <https://doi.org/10.1002/mds.25585>.
100. Callaghan B.C., Kerber K.A., Lisabeth L.L., Morgenstern L.V., Longoria R., Rodgers A. et al. Role of neurologists and diagnostic tests on the management of distal symmetric polyneuropathy. *JAMA Neurology.* 2014;71(9):1143–1149. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.1279>.
101. Johannsen L., Smith T., Havsager A.M., Madsen C., Kjeldsen M.J., Dalsgaard N.J. et al. Evaluation of patients with symptoms suggestive of chronic polyneuropathy. *J Clin Neurol Dis.* 2001;3(2):47–52. <https://doi.org/10.1097/00131402-200112000-00001>.
102. Lubec D., Mullbacher W., Finsterer J., Mamoli B. Diagnostic work-up in peripheral neuropathy: an analysis of 171 cases. *Post Med J.* 1999;75(890):723–727. <https://doi.org/10.1136/pgmj.75.890.723>.
103. Dyck P.J., Oviatt K.F., Lambert E.H. Intensive evaluation of referred unclassified neuropathies yields improved diagnosis. *Ann Neurol.* 1981;10(3):222–226. <https://doi.org/10.1002/ana.410100304>.
104. Notermans N.C., Wokke J.H., Franssen H., van der Graaf Y., Vermeulen M., van den Berg L.H. et al. Chronic idiopathic polyneuropathy presenting in middle or old age: a clinical and electrophysiological study of 75 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993;56(10):1066–1071. <https://doi.org/10.1136/jnnp.56.10.1066>.
105. Singer M.A., Vernino S.A., Wolfe G.I. Idiopathic neuropathy: new paradigms, new promise. *J Peripher Nerv Syst.* 2012;17(2 Suppl):43–49. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2012.00395.x>.
106. Hughes R.A., Umapathi T., Gray I.A., Gregson N.A., Noori M., Pannala A.S. et al. A controlled investigation of the cause of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Brain.* 2004;127(8):1723–1730. <https://doi.org/10.1093/brain/awh192>.
107. Ibrahim A., Jude E., Langton K., Martinez-De Jesus F.R., Harkless L.B., Gawish H. et al. International Diabetes Federation. *Clinical Practice Recommendation on the Diabetic Foot: A guide for health care professionals: International Diabetes Federation.* 2017. Available at: [https://endocrinologie.usmf.md/sites/default/files/inline-files/IDF\\_DF\\_Foot\\_CPR\\_2017\\_Final%20%281%29.pdf](https://endocrinologie.usmf.md/sites/default/files/inline-files/IDF_DF_Foot_CPR_2017_Final%20%281%29.pdf).
108. Reed L.J., DeBusk B. G., Gunsalus I.C., Hornberger C.S. Crystalline  $\alpha$ -lipoic acid: A catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. *Science.* 1951;114(2952):93–94. <https://doi.org/10.1126/science.114.2952.93>.
109. Salehi B., Yilmaz B.Y., Antika G., Boyunegmez T.T., Fawzi M.M., Lobine D. et al. Insights on the Use of  $\alpha$ -Lipoic Acid for Therapeutic Purposes. *Biomolecules.* 2019;9(8):356. <https://doi.org/10.3390/biom9080356>.
110. Singh U., Jialal I. Retracted:  $\alpha$ -lipoic acid supplementation and diabetes. *Nutr Rev.* 2008;66(11):646–657. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00118.x>.
111. Maglione E., Marrese C., Migliaro E., Marcuccio F., Panico C., Salvati C. et al. Increasing bioavailability of (R)- $\alpha$ -lipoic acid to boost antioxidant activity in the treatment of neuropathic pain. *Acta Bio-Medica Atenei Parm.* 2015;86(3):226–233. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26694149>.
112. Packer L., Cadenas E. Lipoic acid: Energy metabolism and redox regulation of transcription and cell signaling. *J Clin Biochem Nutr.* 2010;48(1):26–32. <https://doi.org/10.3164/jcbs.11-005FR>.
113. Konrad D., Somwar R., Sweeney G., Yaworsky K., Hayashi M., Ramlal T., Klip A. The antihyperglycemic drug  $\alpha$ -lipoic acid stimulates glucose uptake via both GLUT4 translocation and GLUT4 activation: Potential role of p38 mitogen-activated protein kinase in GLUT4 activation. *Diabetes.* 2001;50(6):1464–1471. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.6.1464>.
114. Chen W.-L., Kang C.-H., Wang S.-G., Lee H.-M.  $\alpha$ -Lipoic acid regulates lipid metabolism through induction of sirtuin 1 (SIRT1) and activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia.* 2012;55:1824–1835. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2530-4>.
115. Gorąca A., Huk-Kolega H., Piechota A., Kleniewska P., Ciejk E., Skibska B. Lipoic acid – biological activity and therapeutic potential. *Pharmacol Rep.* 2011;63(4):849–858. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(11\)70600-4](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(11)70600-4).
116. Han D., Handelman G., Marcocci L., Sen C.K., Roy S., Kobuchi H. et al. Lipoic acid increases de novo synthesis of cellular glutathione by improving cystine utilization. *Biofactors.* 1997;6(3):321–338. <https://doi.org/10.1002/biof.5520060303>.
117. Shay K.P., Moreau R.F., Smith E.J., Smith A.R., Hagen T.M.  $\alpha$ -Lipoic acid as a dietary supplement: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790(10):1149–1160. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.07.026>.
118. Ou P., Tritschler H.J., Wolff S.P. Thioctic (lipoic) acid: A therapeutic metal-chelating antioxidant? *Biochem Pharmacol.* 1995;50(1):123–126. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(95\)00116-H](https://doi.org/10.1016/0006-2952(95)00116-H).

119. Stevens MJ, Obrosova I, Cao X, Van Huysen C, Greene DA. Effects of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism, and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes*. 2000; 49(6):1006–1015. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.6.1006>.
120. van Dam P.S., van Asbeck B.S., Van Oirschot J.F., Biessels G.J., Hamers F.P., Marx J.J. Glutathione and alpha-lipoate in diabetic rats: nerve function, blood flow and oxidative state. *Eur J Clin Invest*. 2001;31(5):417–424. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2001.00832.x>.
121. Ford I., Cotter M.A., Cameron N.E., Greaves M. The effects of treatment with alpha-lipoic acid or evening primrose oil on vascular hemostatic and lipid risk factors, blood flow, and peripheral nerve conduction in the streptozotocin-diabetic rat. *Metabolism*. 2001;50(8):868–875. <https://doi.org/10.1053/meta.2001.24914>.
122. Sun L., Chen Y., Wang X., Li X., Xue B., Qu L. et al. The protective effect of alpha lipoic acid on Schwann cells exposed to constant or intermittent high glucose. *Biochem Pharmacol*. 2012;84(7):961–973. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.07.005>.
123. Heitzer T., Finckh B., Albers S., Krohn K., Kohlschütter A., Meinertz T. Beneficial effects of alpha-lipoic acid and ascorbic acid on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in diabetic patients: relation to parameters of oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2001;31(1):53–61. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(01\)00551-2](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(01)00551-2).
124. Castro M.C., Villagarcía H.G., Massa M.L., Francini F. Alpha-lipoic acid and its protective role in fructose induced endocrine-metabolic disturbances. *Food Funct*. 2019;10(1):16–25. <https://doi.org/10.1039/C8FO01856A>.
125. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: A critical review. *Treat Endocrinol*. 2004;3:173–179. <https://doi.org/10.2165/00024677-200403030-00005>.
126. Henriksen EJ. Exercise training and the antioxidant alpha-lipoic acid in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med*. 2006;40(1):3–12. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.04.002>.
127. Reljanovic M., Reichel G., Rett K., Lobisch M., Schuette K., Möller W. et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. *Free Radic Res*. 1999;31(3):171–179. <https://doi.org/10.1080/10715769900300721>.
128. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau R.J., Hasche H., Lobisch M., Schütte K. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alphas-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care*. 1999;22(8):1296–1301. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.8.1296>.
129. Терещенко И.В. Берлитион – залог успеха в лечении полинейропатии. *Поликлиника*. 2014;(5):21–24. Режим доступа: [https://www.poliklin.ru/imagearticle/201405\(1\)/21-24.pdf](https://www.poliklin.ru/imagearticle/201405(1)/21-24.pdf).
130. Бойко А.Н., Камчатнов П.Р. Возможности применения берлитиона при диабетической полинейропатии. *Справочник поликлинического врача*. 2013;(10):42–45. Режим доступа: [https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2013/spv2013\\_10/vozmozhnosti-primeneniya-berlitiona-pri-diabeticheskoy-polineyropatii](https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2013/spv2013_10/vozmozhnosti-primeneniya-berlitiona-pri-diabeticheskoy-polineyropatii).
131. Данилов А.Б., Пилипович А.А. Тиоктовая кислота: современная терапия диабетической полинейропатии. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;(2):14–20. Режим доступа: [https://umedp.ru/articles/tioktovaya\\_kislota\\_sovremennaya\\_terapiya\\_diabeticheskoy\\_polineyropatii.html?spphrase\\_id=74098](https://umedp.ru/articles/tioktovaya_kislota_sovremennaya_terapiya_diabeticheskoy_polineyropatii.html?spphrase_id=74098).
132. Воробьева О.В. Клинический разбор пациента с коморбидными неврологическими осложнениями сахарного диабета в практике амбулаторного врача: взгляд невролога. *Трудный пациент*. 2018;16(11):35–39. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2018-10028>.
133. Дадашева М.Н., Горенков Р.В., Дадашева К.Н. Ранняя диагностика и современные аспекты лечения диабетической полинейропатии. *Трудный пациент*. 2020;18(4):6–9. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10022>.
134. Ковражкина Е.А. Аксональные полинейропатии: патогенез и лечение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(6):22–25. Режим доступа: <https://mediasphera.ru/issues/zurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2013/6/downloads/ru/031997-7298201364>.
135. Храмилин В.Н., Чазова Т.Е. Опыт клинического применения Берлитиона при диабетической периферической полинейропатии. *Сахарный диабет*. 2001;4(4):46–51. <https://doi.org/10.14341/DM2001446-51>.
136. Зиновьева О.Е. Антиоксидантная терапия диабетической нейропатии. *РМЖ*. 2006;(9):647. Режим доступа: [https://rmj.ru/articles/obshchie-statii/Antioksidantnaya\\_terapiya\\_diabeticheskoy\\_nevropatii](https://rmj.ru/articles/obshchie-statii/Antioksidantnaya_terapiya_diabeticheskoy_nevropatii).
137. Collins M.P., Hadden R.D. The nonsystemic vasculitic neuropathies. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:302–316. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.42>.
138. Üçeyler N., Rogauch J.P., Toyka K.V., Sommer C. Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies. *Neurology*. 2007;69(1):42–49. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000265062.92340.a5>.
139. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S., McNicol E., Baron R., Dworkin R. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70251-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0).

## References

1. Kieseier B.C., Hartung H.P. Progress in Recognizing and Treating Polyneuropathy. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(6):81–82. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0081>.
2. Grantz M., Huan M.C. Unusual peripheral neuropathies. Part I: extrinsic causes. *Semin Neurol*. 2010;30(4):387–395. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1267282>.
3. Grantz M. Unusual peripheral neuropathies. Part II: intrinsic reactive causes. *Semin Neurol*. 2010;30(4):396–404. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1267283>.
4. Grantz M. Unusual peripheral neuropathies. Part III: intrinsic inherited causes. *Semin Neurol*. 2010;30(4):405–415. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1267284>.
5. Burns T.M., Mauermann M.L. The evaluation of polyneuropathies. *Neurology*. 2011;76(7 Suppl.):6–13. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820c3622>.
6. England J.D., Gronseth G.S., Franklin G., Carter G.T., Kinsella L.J., Cohe J.A. et al. Practice Parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2009;72(2):177–184. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000336345.70511.0f>.
7. Hanewinkel R., van Oijen M., Ikram M.A., van Doorn P.A. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(1):5–20. <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0094-6>.
8. Bharucha N.E., Bharucha A.E., Bharucha E.P. Prevalence of peripheral neuropathy in the Parsi community of Bombay. *Neurology*. 1991;41(8):1315–1317. <https://doi.org/10.1212/wnl.41.8.1315>.
9. Savettieri G., Rocca W.A., Salemi G., Meneghini F., Grigoletto F., Morgante L. et al. Prevalence of diabetic neuropathy with somatic symptoms: a door-to-door survey in two Sicilian municipalities. Sicilian Neuro-Epidemiologic Study (SNES) Group. *Neurology*. 1993;43(6):1115–1120. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.6.1115>.
10. Cruz M.E., Schoenberg B.S., Ruales J., Barberis P., Proano J., Bossano F. et al. Pilot study to detect neurologic disease in Ecuador among a population with a high prevalence of endemic goiter. *Neuroepidemiology*. 1985;4(2):108–116. <https://doi.org/10.1159/000110221>.
11. Osuntokun B.O., Adejola A.O., Schoenberg B.S., Bademosi O., Nottidge V.A., Olumide A.O. et al. Neurological disorders in Nigerian Africans: a community-based study. *Acta Neurol Scand*. 1987;75(1):13–21. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1987.tb07883.x>.
12. Cruz Gutierrez-del-Olmo M., Schoenberg B.S., Portera-Sanchez A. Prevalence of neurological diseases in Madrid, Spain. *Neuroepidemiology*. 1989;8(1):43–47. <https://doi.org/10.1159/000110164>.
13. Longe A.C., Osuntokun B.O. Prevalence of neurological disorders in Udo, a rural community in southern Nigeria. *Trop Geogr Med*. 1989;41(1):36–40. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2763344>.
14. Al Rajeh S., Bademosi O., Ismail H., Awada A., Dawodu A., Al-Freih H. et al. A community survey of neurological disorders in Saudi Arabia: the Thugbah study. *Neuroepidemiology*. 1993;12(3):164–178. <https://doi.org/10.1159/000110316>.
15. Kandil M.R., Darwish E.S., Khedr E.M., Sabry M.M., Abdulah M.A. A community-based epidemiological study of peripheral neuropathies in Assiut, Egypt. *Neurol Res*. 2012;34(10):960–966. <https://doi.org/10.1179/1743132812Y.0000000099>.
16. Kruja J., Beghi E., Zerbi D., Dobi D., Kuqo A., Zekja I. et al. High prevalence of major neurological disorders in two Albanian communities: results of a door-to-door survey. *Neuroepidemiology*. 2012;38(3):138–147. <https://doi.org/10.1159/000336348>.
17. Lor T.L., Boon K.Y., Cheo F.F., Lau S.C., Lee G.W., Ng B.H., Go K.J. The frequency of symptomatic sensory polyneuropathy in the elderly in an urban Malaysian community. *Neurol Asia*. 2009;14(2):109–113. Available at: [https://neurology-asia.org/articles/20092\\_109.pdf](https://neurology-asia.org/articles/20092_109.pdf).
18. Dewhurst F., Dewhurst M.J., Gray W.K., Aris E., Orega G., Howlett W. et al. The prevalence of neurological disorders in older people in Tanzania. *Acta Neurol Scand*. 2013;127(3):198–207. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2012.01709.x>.

19. Rothman K.J., Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health*. 2005;95(1 Suppl.):S144-S150. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2004.059204>.
20. McNeely M., Boyko E., Ahroni J., Stensel V.L., Reiber G.E., Smith D.G., Pecoraro R.F. The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. How great are the risks? *Diabetes Care*. 1995;18(2):216–219. <https://doi.org/10.2337/diacare.18.2.216>.
21. Russell J.W., Zilliox L.A. Diabetic neuropathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2014;20(5):1226–1240. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000455884.29545.d2>.
22. Boulton A.J., Knight G., Drury J., Ward J.D. The prevalence of symptomatic, diabetic neuropathy in an insulin-treated population. *Diabetes Care*. 1985;8(2):125–128. <https://doi.org/10.2337/diacare.8.2.125>.
23. Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L., Litchy W.J., Klein R., Pach J.M. et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993;43(4):817–824. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.4.817>.
24. 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. *Amer J Epidemiol*. 1990;131(4):633–643. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115547>.
25. Maser R.E., Steenkiste A.R., Dorman J.S., Nielsen V., Bass E., Manjoo Q. et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes*. 1989;38(11):1456–1461. <https://doi.org/10.2337/diab.38.11.1456>.
26. Partanen J., Niskanen J., Lehtinen J., Mervaala E., Siitonen O., Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995;333(2):89–94. <https://doi.org/10.1056/NEJM199507133330203>.
27. Singleton J.R., Smith A.G., Bromberg M.B. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1448–1453. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.8.1448>.
28. Feldman E.L., Callaghan B.C., Pop-Busui R., Zochodne D.W., Wright D.E., Bennett D.L. et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):42. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0097-9>.
29. Divisova S., Vlckova E., Hnojčikova M., Skorna M., Nemec M., Dubovy P. et al. Prediabetes/early diabetes-associated neuropathy predominantly involves sensory small fibres. *J Peripher Nerv Syst*. 2012;17(3):341–350. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2012.00420.x>.
30. Abbott C.A., Malik R.A., van Ross E.R., Kulkarni J., Boulton A.J. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2220–2224. <https://doi.org/10.2337/dc11-1108>.
31. Malik R.A. Can diabetic neuropathy be prevented by angiotensin-converting enzyme inhibitors? *Ann Med*. 2000;32(1):1–5. <https://doi.org/10.3109/07853890008995903>.
32. Tesfaye S., Stevens L., Stephenson J., Fuller J.H., Plater M., Ionescu-Tirgoviste C. et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: The EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia*. 1996;39(11):1377–1384. <https://doi.org/10.1007/s001250050586>.
33. Ropper A.H., Samuels M.A. (eds). *Adams and Victor's Principles of Neurology*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2009. Available at: <https://pdfdrive.com/adams-and-victors-principles-of-neurology-d175302779.html>.
34. Pop-Busui R., Boulton A.J.M., Feldman E.L., Bril V., Freeman R., Malik R.A. et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136–154. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>.
35. Sinnreich M., Taylor B.V., Dyck P.J. Diabetic neuropathies. Classification, clinical features, and pathophysiological basis. *Neurologist*. 2005;11(2):63–79. <https://doi.org/10.1097/01.nrl.0000156314.24508.ed>.
36. Pizova N.V. Clinical manifestations of nervous system impairments in diabetes mellitus. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(9):104–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-9-104-111>.
37. Dyck P.J., Albers J.W., Andersen H., Arezzo J.C., Biessels G.J., Bril V. et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7):620–628. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1226>.
38. Weisman A., Bril V., Ngo M., Lovblom L.E., Halpern E.M., Orszag A., Perkins B.A. Identification and prediction of diabetic sensorimotor polyneuropathy using individual and simple combinations of nerve conduction study parameters. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e58783. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058783>.
39. Perkins B.A., Orszag A., Ngo M., Ng E., New P.V., Bril V. Prediction of incident diabetic neuropathy using the monofilament examination: a 4-year prospective study. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1549–1554. <https://doi.org/10.2337/dc09-1835>.
40. Boulton A.J., Armstrong D.G., Albert S.F., Frykberg R.G., Hellman R., Kirkman M.S. et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1679–1685. <https://doi.org/10.2337/dc08-9021>.
41. Kanji J.N., Anglin R.E., Hunt D.L., Panju A. Does this patient with diabetes have large-fiber peripheral neuropathy? *JAMA*. 2010;303(15):1526–1532. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.428>.
42. Bouhassira D., Attal N., Alchaar H., Boureau F., Brochet B., Bruxelle J. et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1):29–36. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.010>.
43. Krishnan A.V., Kiernan M.C. Neurological complications of chronic kidney disease. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(10):542–551. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.138>.
44. Rizzo M.A., Frediani F., Granata A., Ravasi B., Cusi D., Gallieni M. Neurological complications of hemodialysis: state of the art. *J Nephrol*. 2012;25(2):170–182. <https://doi.org/10.5301/jn.5000087>.
45. Krishnan A.V., Kiernan M.C. Uremic neuropathy: clinical features and new pathophysiological insights. *Muscle and Nerve*. 2007;35(3):273–290. <https://doi.org/10.1002/mus.20713>.
46. Krishnan A.V., Pussell B.A., Kiernan M.C. Neuromuscular disease in the dialysis patient: an update for the nephrologist. *Semin Dial*. 2009;22(3):267–278. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2008.00555.x>.
47. Arnold R., Krishnan A. Neuropathy and other neurological problems in chronic kidney disease. In: Arici M. (ed.). *Management of chronic kidney disease*. Berlin: Springer; 2014, pp. 343–352. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-54637-2>.
48. Pop-Busui R., Roberts L., Pennathur S., Kretzler M., Brosius F.C., Feldman E.L. The management of diabetic neuropathy in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(2):365–385. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.10.050>.
49. Prilepskaya O.A., Kicherova O.A., Reichert L.I. Clinical features of uremic polyneuropathy. *Akademicheskii zhurnal Zapadnoy Sibiri = Academic Journal of West Siberia*. 2016;12(4):66–68. (In Russ.) Available at: <https://s2.siteapi.org/2272b53cc9c3a55/docs/jijyn25tfbscokcc444ks8ssc8o0so>.
50. Lakshman S.G., Ravikumar P., Kar G., Das D., Bhattacharjee K., Bhattacharjee P. A Comparative Study of Neurological Complications in Chronic Kidney Disease with Special Reference to its Stages and Haemodialysis Status. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(12):OC01-OC04. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/22815.8947>.
51. Babu M.M., Kiran M.R., Ravindra K., Srinivas V., Kandregula P., Vardhan R.V., Kumar N. Clinical manifestation and prevalence of peripheral neuropathy and nerve dysfunction in patients with chronic kidney disease. *IJRM*. 2015;3(2):451–455. <https://doi.org/10.5455/2320-6012.ijrms20150213>.
52. Arnold R., Issar T., Krishnan A., Pussell B. Neurological complications in chronic kidney disease. *JRMS Cardiovasc Dis*. 2016;5. <https://doi.org/10.1177/2048004016677687>.
53. Arnold R., Pussell B.A., Howells J., Grinius V., Kiernan M.C., Lin C., Krishnan A.V. Evidence for a causal relationship between hyperkalaemia and axonal dysfunction in end-stage kidney disease. *Clin Neurophysiol*. 2014;125(1):179–185. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.06.022>.
54. McIntosh C. Alcohol and the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:iii16–iii21. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.045708>.
55. Ravaglia S., Marchioni E., Costa A., Maurelli M., Moglia A. Erectile dysfunction as a sentinel symptom of cardiovascular autonomic neuropathy in heavy drinkers. *J Peripher Nerv Syst*. 2004;9(4):209–214. <https://doi.org/10.1111/j.1085-9489.2004.09403.x>.
56. Koike H., Iijima M., Sugiura M., Mori K., Hattori N., Ito H. et al. Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy. *Ann Neurol*. 2003;54(1):19–29. <https://doi.org/10.1002/ana.10550>.
57. Julian T., Glasgow N., Syeed R., Zis P. Alcohol-related peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2019;266(12):2907–2919. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9123-1>.
58. Mygland A.M. P. Chronic polyneuropathies in Vest-Agder, Norway. *Eur J Neurol*. 2001;8(2):157–165. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2001.00187.x>.
59. Lin K.P., Kwan S.Y., Chen S.Y., Chen S.S., Yeung K.B., Chia L.G., Wu Z.A. Generalized neuropathy in Taiwan: an etiologic survey. *Neuroepidemiology*. 1993;12:257–261. <https://doi.org/10.1159/000110326>.
60. 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(11):1476–1481. <https://doi.org/10.1002/mus.1171>.
61. Azimova Ju.Ae., Ishenko K.A., Rachin A.P. Diagnostics and treatment of neurological complications of alcoholism: New wine in old glasses. *Poliklinika = Polyclinic*. 2016;(1):50–56. (In Russ.) Available at: [https://www.poliklin.ru/imagearticle/2016\\_1/50.pdf](https://www.poliklin.ru/imagearticle/2016_1/50.pdf).
62. Mathis S., Soulages A., Vallat J.M., Le Masson G. Epidemics and outbreaks of peripheral nervous system disorders: II. Toxic and nutritional causes. *J Neurol*. 2021;268(3):892–902. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10216-8>.



63. Koike H., Sobue G. Alcoholic neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2006;19(5):481–486. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000245371.89941.eb>.
64. Zambelis T., Karandreas N., Tzavellas E., Kokotis P., Liappas J. Large and small fiber neuropathy in chronic alcohol-dependent subjects. *J Peripher Nerv Syst*. 2005;10(4):375–381. <https://doi.org/10.1111/j.1085-9489.2005.00050.x>.
65. Palliyath S., Schwartz B.D. Peripheral nerve functions improve in chronic alcoholic patients on abstinence. *J Stud Alcohol*. 1993;54:684–686. <https://doi.org/10.15288/jsa.1993.54.684>.
66. Monforte R., Estruch R., Valls-Solé J., Nicolás J., Villalta J., Urbano-Marquez A. Autonomic and peripheral neuropathies in patients with chronic alcoholism. A dose-related toxic effect of alcohol. *Arch Neurol*. 1995;52(1):45–51. <https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540250049012>.
67. Vitudini G., Buonocore M., Colli G., Terzi M., Fonte R., Biscaldi G. Alcoholic polyneuropathy: a clinical and epidemiological study. *Alcohol Alcohol*. 2001;36(5):393–400. <https://doi.org/10.1093/alcalc/36.5.393>.
68. Ammendola A., Gemini D., Iannaccone S., Argenzio F., Ciccone G., Ammendola E. et al. Gender and peripheral neuropathy in chronic alcoholism: a clinical-electroneurographic study. *Alcohol and Alcoholism*. 2000;35:368–371. <https://doi.org/10.1093/alcalc/35.4.368>.
69. Agelink M.W., Malessa R., Weisser U., Lemmer W., Zeit T., Majewski T., Klierer E. Alcoholism, peripheral neuropathy (PNP) and cardiovascular autonomic neuropathy (CAN). *J Neurol Sci*. 1998;161(2):135–142. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(98\)00266-4](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(98)00266-4).
70. Ammendola A., Tata M.R., Aurilio C., Ciccone G., Gemini D., Ammendola E. et al. Peripheral neuropathy in chronic alcoholism: a retrospective cross-sectional study in 76 subjects. *Alcohol and Alcoholism*. 2001;36(3):271–275. <https://doi.org/10.1093/alcalc/36.3.271>.
71. Ng K., Lin C.S.-Y., Murray N.M.F., Burroughs A.K., Bostock H. Conduction and excitability properties of peripheral nerves in end-stage liver disease. *Muscle & Nerve*. 2007;35(6):730–738. <https://doi.org/10.1002/mus.20765>.
72. Estruch R., Nicolás J.M., Villegas E., Junqué A., Urbano-Marquez A. Relationship between ethanol-related diseases and nutritional status in chronically alcoholic men. *Alcohol and Alcoholism*. 1993;28(5):543–550. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8274178>.
73. Michalak S., Michałowska-Wender G., Adamciewicz G., Wender M.B. Erythrocyte transketolase activity in patients with diabetic and alcoholic neuropathies. *Folia Neuropathol*. 2013;51(3):222–226. <https://doi.org/10.5114/fn.2013.37706>.
74. Gimsing P., Melgaard B., Andersen K., Vilstrup H., Hippe E. Vitamin B-12 and Folate Function in Chronic Alcoholic Men with Peripheral Neuropathy and Encephalopathy. *J Nutr*. 1989;119(3):416–424. <https://doi.org/10.1093/jn/119.3.416>.
75. Masaki T., Mochizuki H., Matsushita S., Yokoyama A., Kamakura K., Higuchi S. Association of aldehyde dehydrogenase-2 polymorphism with alcoholic polyneuropathy in humans. *Neurosci Lett*. 2004;363(3):288–290. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.04.009>.
76. Hammoud N., Jimenez-Shahed J. Chronic Neurologic Effects of Alcohol. *Clin Liver Dis*. 2019;23(1):141–155. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.09.010>.
77. Dervaux A., Laqueille X. Thiamine (vitamin B1) treatment in patients with alcohol dependence. *Presse Med*. 2017;46(2):165–171. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.07.025>.
78. Pizova N.V. Masks of alcoholic polyneuropathy. *Nevrologiā, neipsihiatriā, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):114–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-2-114-118>.
79. Koike H., Mori K., Misu K., Hattori N., Ito H., Hirayama M., Sobue G. Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status. *Neurology*. 2001;56(12):1727–1732. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.12.1727>.
80. Levin O.S. *Polyneuropathy: Clinical Guide*. Moscow: MIA; 2011. 469 p. (In Russ.)
81. Kurushina O.V., Barulin A.E., Chernovoleno E.P. Alcoholic polyneuropathy: ways of diagnostics and therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;1(1):58–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-58-63>.
82. Briani C., Argyriou A.A., Izquierdo C., Velasco R., Campagnolo M., Alberti P. et al. Long-term course of oxaliplatin-induced polyneuropathy: a prospective 2-year follow-up study. *J Peripher Nerv Syst*. 2014;19:299–306. <https://doi.org/10.1111/jns.12097>.
83. Staff N.P., Grisold A., Grisold W., Windebank A.J. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a current review. *Ann Neurol*. 2017;81(6):772–781. <https://doi.org/10.1002/ana.24951>.
84. Geber C., Breimhorst M., Burbach B., Egenolf C., Baier B., Fehir M. et al. Pain in chemotherapy-induced neuropathy – more than neuropathic? *Pain*. 2013;154(12):2877–2887. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.08.028>.
85. Kautio A.L., Haanpää M., Kautiainen H., Kalso E., Saarto T. Burden of chemotherapy-induced neuropathy – a cross-sectional study. *Support Care Cancer*. 2011;19:1991–1996. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-1043-2>.
86. Hsu H.T., Wu L.M., Lin P.C., Juan C.H., Huang Y.Y., Chou P.L., Chen J.L. Emotional distress and quality of life during folinic acid, fluorouracil, and oxaliplatin in colorectal cancer patients with and without chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e19029. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019029>.
87. Seretny M., Currie G.L., Sena E.S., Ramnarine S., Grant R., MacLeod M.R. et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2014;155(12):2461–2470. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.020>.
88. Sommer C., Geber C., Young P., Forst R., Birklein F., Schoser B. Polyneuropathies. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(6):83–90. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.083>.
89. Vilholm O.J., Christensen A.A., Zedan A.H., Itani M. Drug-induced peripheral neuropathy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;115(2):185–192. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12261>.
90. Jones M.R., Urits I., Wolf J., Corrigan D., Colburn L., Peterson E. et al. Drug-Induced Peripheral Neuropathy: A Narrative Review. *Curr Clin Pharmacol*. 2020;15(1):38–48. <https://doi.org/10.2174/1574884714666190121154813>.
91. Green S., Holton A. Drug-induced peripheral neuropathy. *Adverse Drug React. Bull*. 2016;300(1):1159–1162. <https://doi.org/10.1097/FAD.0000000000000020>.
92. Ma J., Kavelaars A., Dougherty P.M., Heijnen C.J. Beyond symptomatic relief for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Targeting the source. *Cancer Wiley-Blackwell*. 2018;124(11):2289–2298. <https://doi.org/10.1002/cncr.31248>.
93. Wu C., Tcherny-Lessenot S., Dai W., Wang Y., Kechemir H., Gandhi S. et al. Assessing the risk for peripheral neuropathy in patients treated with dronedarone compared with that in other antiarrhythmics. *Clin Ther*. 2018;40(3):450–455. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.01.015>.
94. Svendsen T. de K., Nørregaard H.P., García R.L.A., Andersen L., Hallas J., Hein S.S., Gaist D. Statins and polyneuropathy revisited: Case-control study in Denmark, 1999–2013. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(9):2087–2095. <https://doi.org/10.1111/bcp.13298>.
95. Duffy L.F., Daum F., Fisher S.E., Selman J., Vishnubhakta S.M., Aiges H.W. et al. Peripheral neuropathy in Crohn's disease patients treated with metronidazole. *Gastroenterology*. 1985;88(3):681–684. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(85\)90137-4](https://doi.org/10.1016/0016-5085(85)90137-4).
96. Toth C., Breithaupt K., Ge S., Duan Y., Terris J.M., Thiessen A. et al. Levodopa, methylmalonic acid, and neuropathy in idiopathic Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2010;68(1):28–36. <https://doi.org/10.1002/ana.22021>.
97. Cossu G., Ceravolo R., Zibetti M., Arca R., Ricchi V., Paribello A. et al. Levodopa and neuropathy risk in patients with Parkinson disease: Effect of COMT inhibition. *Park Relat Disord*. 2016;27:81–84. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.04.016>.
98. Merola A., Romagnolo A., Zibetti M., Bernardini A., Cocito D., Lopiano L. Peripheral neuropathy associated with levodopa-carbidopa intestinal infusion: A long-term prospective assessment. *Eur J Neurol*. 2016;23(3):501–509. <https://doi.org/10.1111/ene.12846>.
99. Ceravolo R., Cossu G., Bandettini di Poggio M., Santoro L., Barone P., Zibetti M. et al. Neuropathy and levodopa in Parkinson's disease: Evidence from a multicenter study. *Mov Disord*. 2013;28(10):1391–1397. <https://doi.org/10.1002/mds.25585>.
100. Callaghan B.C., Kerber K.A., Lisabeth L.L., Morgenstern L.V., Longoria R., Rodgers A. et al. Role of neurologists and diagnostic tests on the management of distal symmetric polyneuropathy. *JAMA Neurology*. 2014;71(9):1143–1149. <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2014.1279>.
101. Johannsen L., Smith T., Havsager A.M., Madsen C., Kjeldsen M.J., Dalsgaard N.J. et al. Evaluation of patients with symptoms suggestive of chronic polyneuropathy. *J Clin Neurol Dis*. 2001;3(2):47–52. <https://doi.org/10.1097/00131402-200112000-00001>.
102. Lubec D., Mullbacher W., Finsterer J., Mamoli B. Diagnostic work-up in peripheral neuropathy: an analysis of 171 cases. *Post Med J*. 1999;75(890):723–727. <https://doi.org/10.1136/pgmj.75.890.723>.
103. Dyck P.J., Oviatt K.F., Lambert E.H. Intensive evaluation of referred unclassified neuropathies yields improved diagnosis. *Ann Neurol*. 1981;10(3):222–226. <https://doi.org/10.1002/ana.410100304>.
104. Notermans N.C., Wokke J.H., Franssen H., van der Graaf Y., Vermeulen M., van den Berg L.H. et al. Chronic idiopathic polyneuropathy presenting in middle or old age: a clinical and electrophysiological study of 75 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(10):1066–1071. <https://doi.org/10.1136/jnnp.56.10.1066>.
105. Singer M.A., Vernino S.A., Wolfe G.I. Idiopathic neuropathy: new paradigms, new promise. *J Peripher Nerv Syst*. 2012;17(2 Suppl):43–49. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2012.00395.x>.
106. Hughes R.A., Umapathi T., Gray I.A., Gregson N.A., Noori M., Pannala A.S. et al. A controlled investigation of the cause of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Brain*. 2004;127(8):1723–1730. <https://doi.org/10.1093/brain/awh192>.
107. Ibrahim A., Jude E., Langton K., Martinez-De Jesus F.R., Harkless L.B., Gawish H. et al. International Diabetes Federation. *Clinical Practice*



- Recommendation on the Diabetic Foot: A guide for health care professionals: International Diabetes Federation.* 2017. Available at: [https://endocrinologie.usmf.md/sites/default/files/inline-files/IDF\\_DF\\_Foot\\_CPR\\_2017\\_Final%20%281%29.pdf](https://endocrinologie.usmf.md/sites/default/files/inline-files/IDF_DF_Foot_CPR_2017_Final%20%281%29.pdf).
108. Reed L.J., DeBusk B. G., Gunsalus I.C., Hornberger C.S. Crystalline  $\alpha$ -lipoic acid: A catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. *Science*. 1951;114(2952):93–94. <https://doi.org/10.1126/science.114.2952.93>.
  109. Salehi B., Yilmaz B.Y., Antika G., Boyunegmez T.T., Fawzi M.M., Lobine D. et al. Insights on the Use of  $\alpha$ -Lipoic Acid for Therapeutic Purposes. *Biomolecules*. 2019;9(8):356. <https://doi.org/10.3390/biom9080356>.
  110. Singh U., Jialal I. Retracted: Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes. *Nutr Rev*. 2008;66(11):646–657. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00118.x>.
  111. Maglione E., Marrese C., Migliaro E., Marcuccio F., Panico C., Salvati C. et al. Increasing bioavailability of (R)- $\alpha$ -lipoic acid to boost antioxidant activity in the treatment of neuropathic pain. *Acta Bio-Medica Atenei Parm.* 2015;86(5):226–233. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26694149>.
  112. Packer L., Cadenas E. Lipoic acid: Energy metabolism and redox regulation of transcription and cell signaling. *J Clin Biochem Nutr*. 2010;48(1):26–32. <https://doi.org/10.3164/jcbn.11-005FR>.
  113. Konrad D., Somwar R., Sweeney G., Yaworsky K., Hayashi M., Ramlal T., Klip A. The antihyperglycemic drug  $\alpha$ -lipoic acid stimulates glucose uptake via both GLUT4 translocation and GLUT4 activation: Potential role of p38 mitogen-activated protein kinase in GLUT4 activation. *Diabetes*. 2001;50(6):1464–1471. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.6.1464>.
  114. Chen W.-L., Kang C.-H., Wang S.-G., Lee H.-M.  $\alpha$ -Lipoic acid regulates lipid metabolism through induction of sirtuin 1 (SIRT1) and activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia*. 2012;55:1824–1835. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2530-4>.
  115. Gorąca A., Huk-Kolega H., Piechota A., Kleniewska P., Cieja E., Skibska B. Lipoic acid – biological activity and therapeutic potential. *Pharmacol Rep*. 2011;63(4):849–858. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(11\)70600-4](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(11)70600-4).
  116. Han D., Handelman G., Marcocci L., Sen C.K., Roy S., Kobuchi H. et al. Lipoic acid increases de novo synthesis of cellular glutathione by improving cystine utilization. *Biofactors*. 1997;6(3):321–338. <https://doi.org/10.1002/biof.5520060303>.
  117. Shay K.P., Moreau R.F., Smith E.J., Smith A.R., Hagen T.M. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1790(10):1149–1160. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.07.026>.
  118. Ou P., Tritschler H.J., Wolff S.P. Thioctic (lipoic) acid: A therapeutic metal-chelating antioxidant? *Biochem Pharmacol*. 1995;50(1):123–126. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(95\)00116-H](https://doi.org/10.1016/0006-2952(95)00116-H).
  119. Stevens M.J., Obrosova I., Cao X., Van Huysen C., Greene D.A. Effects of DL- $\alpha$ -lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism, and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes*. 2000;49(6):1006–1015. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.6.1006>.
  120. van Dam P.S., van Asbeck B.S., Van Oirschot J.F., Biessels G.J., Hamers F.P., Marx J.J. Glutathione and  $\alpha$ -lipoic acid in diabetic rats: nerve function, blood flow and oxidative state. *Eur J Clin Invest*. 2001;31(5):417–424. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2001.00832.x>.
  121. Ford I., Cotter M.A., Cameron N.E., Greaves M. The effects of treatment with  $\alpha$ -lipoic acid or evening primrose oil on vascular hemostatic and lipid risk factors, blood flow, and peripheral nerve conduction in the streptozotocin-diabetic rat. *Metabolism*. 2001;50(8):868–875. <https://doi.org/10.1053/meta.2001.24914>.
  122. Sun L., Chen Y., Wang X., Li X., Xue B., Qu L. et al. The protective effect of  $\alpha$ -lipoic acid on Schwann cells exposed to constant or intermittent high glucose. *Biochem Pharmacol*. 2012;84(7):961–973. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.07.005>.
  123. Heitzer T., Finckh B., Albers S., Krohn K., Kohlschütter A., Meinertz T. Beneficial effects of  $\alpha$ -lipoic acid and ascorbic acid on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in diabetic patients: relation to parameters of oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2001;31(1):53–61. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(01\)00551-2](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(01)00551-2).
  124. Castro M.C., Villagarcía H.G., Massa M.L., Francini F. Alpha-lipoic acid and its protective role in fructose induced endocrine-metabolic disturbances. *Food Funct*. 2019;10(1):16–25. <https://doi.org/10.1039/C8FO01856A>.
  125. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: A critical review. *Treat Endocrinol*. 2004;3:173–179. <https://doi.org/10.2165/00024677-200403030-00005>.
  126. Henriksen E.J. Exercise training and the antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med*. 2006;40(1):3–12. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.04.002>.
  127. Reljanovic M., Reichel G., Rett K., Lobisch M., Schuette K., Möller W. et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid ( $\alpha$ -lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. *Free Radic Res*. 1999;31(3):171–179. <https://doi.org/10.1080/10715769900300721>.
  128. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau R.J., Hasche H., Lobisch M., Schütte K. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care*. 1999;22(8):1296–1301. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.8.1296>.
  129. Tereschenko I.V. Berlithione – the key to success in the treatment of polyneuropathy. *Poliklinika* = Polyclinic 2014;(5):21–24. (In Russ.) Available at: [https://www.poliklin.ru/imagearticle/201405\(1\)/21-24.pdf](https://www.poliklin.ru/imagearticle/201405(1)/21-24.pdf).
  130. Boyko A.N., Kamchatnov P.R. Possibilities of using berlithione in diabetic polyneuropathy. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Handbook of a Polyclinic Physician*. 2013;(10):42–45. (In Russ.) Available at: [https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2013/spv2013\\_10/vozmozhnosti-primeneniya-berlitiona-pri-diabeticheskoy-polineyropatii](https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2013/spv2013_10/vozmozhnosti-primeneniya-berlitiona-pri-diabeticheskoy-polineyropatii).
  131. Danilov A.B., Pilipovich A.A. Thioctic Acid: a Modern Treatment of Diabetic Polyneuropathy. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2017;(2):14–20. (In Russ.) Available at: [https://umedp.ru/articles/tioktovaya\\_kislota\\_sovremennaya\\_terapiya\\_diabeticheskoy\\_polineyropatii.html?sphrase\\_id=74098](https://umedp.ru/articles/tioktovaya_kislota_sovremennaya_terapiya_diabeticheskoy_polineyropatii.html?sphrase_id=74098).
  132. Vorobyova O.V. Clinical Analysis of a Patient with Comorbid Neurological Complications of Diabetes Mellitus in the Practice of an Outpatient Physician: Neurologist's View. *Trudny patient = Difficult Patient*. 2018;16(11):35–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2018-10028>.
  133. Dadasheva M.N., Gorenkov R.V., Dadasheva K.N. Early Diagnosis and Current Aspects of Diabetic Polyneuropathy Treatment. *Trudny patient = Difficult Patient*. 2020;18(4):6–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10022>.
  134. Kovrazhkina E.A. Axonal polyneuropathies: pathogenesis and treatment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013;113(6):22–25. (In Russ.) Available at: <https://mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2013/6/downloads/ru/031997-7298201364>.
  135. Khramilin V.N., Chazova T.E. Experience of clinical application of Berlithione in diabetic peripheral polyneuropathy. *Sakharnyy diabetes = Diabetes mellitus*. 2001;4(4):46–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2001446-51>.
  136. Zinoveva O.E. Antioxidant therapy for diabetic neuropathy. *RMJ*. 2006;(9):647. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Antioksidantnaya\\_terapiya\\_diabeticheskoy\\_nevropatii](https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Antioksidantnaya_terapiya_diabeticheskoy_nevropatii).
  137. Collins M.P., Hadden R.D. The nonsystemic vasculitic neuropathies. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:302–316. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.42>.
  138. Üçeyler N., Rogauch J.P., Toyka K.V., Sommer C. Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies. *Neurology*. 2007;69(1):42–49. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000265062.92340.a5>.
  139. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S., McNicol E., Baron R., Dworkin R. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70251-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0).

## Информация об авторе:

**Пизова Наталия Вячеславовна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; [pizova@yandex.ru](mailto:pizova@yandex.ru)

## Information about the author:

**Natalia V. Pizova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; [pizova@yandex.ru](mailto:pizova@yandex.ru)