

«Маски» алкогольной полиневропатии

Пизова Н.В.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль
Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

В статье рассматриваются аспекты клинических проявлений, диагностики и терапевтических подходов при алкогольной полиневропатии (ПНП). Представлены данные литературы о распространенности этого заболевания в разных странах, а также его частота у мужчин и женщин, злоупотребляющих алкоголем. Описаны основные факторы риска развития алкогольной ПНП, такие как недоедание, дефицит тиамина, прямая токсичность алкоголя и наличие алкоголизма в семье. Охарактеризованы важнейшие патогенетические механизмы развития ПНП. Особое внимание уделено клинической картине и диагностике основных форм ПНП – токсической алкогольной (результат прямого воздействия токсических метаболитов алкоголя) и тиамин-дефицитной алкогольной. Представлена тактика ведения пациентов с различными формами алкогольной ПНП, которая включает комплексное лечение и предусматривает воздействие на этиологический фактор заболевания – отказ от употребления алкоголя, сбалансированное питание с добавлением различных препаратов. С учетом имеющейся доказательной базы необходимо назначение таким пациентам витаминов группы В. Отдельное место в лечении занимают препараты альфа-липовой кислоты, оказывающие действие на периферическую и центральную нервную системы.

Ключевые слова: алкогольная полиневропатия; факторы риска; клиническая картина; диагностика; тактика ведения; альфа-липовая кислота.

Контакты: Наталия Вячеславовна Пизова; pizova@yandex.ru

Для ссылки: Пизова НВ. «Маски» алкогольной полиневропатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(2):114–118. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-114-118

«Masks» of alcoholic polyneuropathy

Pizova N.V.

Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl
5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia

The paper considers the aspects of clinical manifestations, diagnosis, and therapeutic approaches in alcoholic polyneuropathy (PNP). It gives the data available in the literature on the prevalence of this disease in different countries and on the frequency of alcohol drinking in men and women. The author describes main risk factors for alcoholic PNP, such as malnutrition, thiamine deficiency, direct alcohol toxicity, and a familial history of alcoholism. She characterizes the most important pathogenetic mechanisms in the development of PNP. Particular attention is paid to the clinical presentations and diagnosis of main types of PNP, such as toxic alcoholic (due to directly toxic effects of alcohol metabolites) and alcohol-related thiamine-deficient ones. The paper presents the management tactics in patients with various types of alcoholic PNP, which include combination treatment and ensure the impact (alcohol refusal; balanced nutrition with the addition of various medications) on the etiologic factor of the disease. Taking into account the available evidence base, it is necessary to prescribe B-group vitamins to these patients. Alpha-lipoic acid preparations that have an effect on the peripheral and central nervous systems occupy a separate place in the treatment.

Keywords: alcoholic polyneuropathy; risk factors; clinical presentations; diagnosis; management tactics; alpha-lipoic acid.

Contact: Natalia Vyacheslavovna Pizova; pizova@yandex.ru

For reference: Pizova NV. «Masks» of alcoholic polyneuropathy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):114–118. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-114-118

Эпидемиология, факторы риска, патогенез

Периферическая невропатия является широко распространенным патологическим состоянием, затрагивающим 2–7% населения [1]. Полиневропатия (ПНП) – заболевание периферической нервной системы, развивающееся в результате диффузного поражения периферических нервов (их аксонов либо миелиновой оболочки), которое приводит к инвалидности и оказывает негативное влияние на качество жизни больного [2]. К настоящему времени установлено более 100 причин ПНП [3–5]. ПНП, вероятно, является многофакторным заболеванием. Его возникновению, по-видимому, способствуют множественные (известные и неизвестные) причины [6]. Например, не у всех пациентов с сахарным диабетом или алкоголизмом разовьется ПНП, в то же время в клинической практике часто один фа-

ктор или заболевание, например сахарный диабет или злоупотребление алкоголем, рассматривается как основная (достаточная) причина ПНП.

В настоящее время трудно оценить истинную распространенность ПНП среди злоупотребляющих алкоголем. Так, в нескольких работах, включавших 2590 таких лиц, по данным клинического обследования, анамнеза и/или электрофизиологического исследования суммарная распространенность ПНП составила 44,2% (доверительный интервал 35,9–53%) [7]. Результаты российских исследований показали, что латентные бессимптомные формы ПНП обнаруживаются у 97–100% больных алкоголизмом [8]. В Тайване среди 520 лиц с периферическими невропатиями у 8,7% была выявлена невропатия алкогольной этиологии [9].

Алкогольная ПНП связана с несколькими факторами риска, среди которых недоедание, дефицит тиамина, прямая токсичность алкоголя и алкоголизм в семье [10–12], но неясно, что превалирует в развитии невропатии [13]. Алкогольная ПНП чаще встречается у часто и постоянно пьющих пациентов по сравнению с эпизодически пьющими [14]. В исследовании T. Wetterling [15], посвященном распространенности периферической невропатии у хронических алкоголиков (n=242), продемонстрирована ее более высокая частота у постоянно и часто пьющих (29,6 и 29,9% соответственно) по сравнению с эпизодически пьющими (11,3%). G. Vittadini [16] на основании изучения 296 пациентов было установлено, что длительность злоупотребления алкоголем является одним из наиболее важных факторов риска периферической ПНП: ее субъективные симптомы развиваются относительно быстро – уже через 1–5 лет, а тяжелые – после более 10 лет злоупотребления алкоголем. Одни авторы полагают, что частота алкогольной ПНП выше у женщин, [17], другие, наоборот, считают, что она чаще развивается у мужчин [16, 18].

В ряде исследований отмечено, что семейный анамнез злоупотребления алкоголем может быть одним из факторов риска возникновения алкогольной ПНП. A. Ammendola и соавт. [19] установили, что большая доля лиц, злоупотребляющих алкоголем и страдающих ПНП, имели семейную историю алкоголизма, в отличие от тех, у кого не было ПНП.

Отмечена связь между хронической печеночной дисфункцией и невропатией [20]. Предполагается, что дисфункция печени, чаще всего цирроз, может иметь большое значение в патогенезе алкогольной ПНП. T. Zambelis и соавт. [12], наблюдавшие 99 пациентов, злоупотребляющих алкоголем, обнаружили выраженную корреляцию между ПНП и дисфункцией печени. В то же время ряд авторов не выявил существенной связи между печеночной дисфункцией и ПНП [21, 22].

Считается, что еще одним фактором риска развития алкогольной ПНП является недостаточное питание. Однако алкогольная ПНП может возникать и при отсутствии дефицита питательных веществ. Есть мнение, что ни распространенность, ни серьезность алкогольной ПНП не связаны с состоянием питания [10, 12, 19, 23, 24]. Некоторые авторы определенную роль в развитии алкогольной ПНП отводят дефициту тиамина [17, 25].

К основным патогенетическим механизмам развития алкогольной ПНП относят прямое токсическое действие этанола и его метаболитов, а также дефицит витаминов группы В, связанный с недостаточным питанием и/или нарушениями всасывания (синдромом мальабсорбции) [26–28]. Вызванная алкоголем периферическая невропатия исторически рассматривается как невропатия с поражением толстых волокон из-за дефицита тиамина [29–31]. В то же время имеются данные о том, что алкогольная ПНП может развиваться даже при нормальном уровне тиамина [32] и что уже на ранней ее стадии выявляются болезненные парестезии [10]. Это позволило сделать вывод, что алкоголь и его метаболиты оказывают прямое нейротоксическое действие на тонкие С-волокна [33]. Точный механизм, лежащий в основе алкогольной ПНП, еще предстоит полностью прояснить. Обсуждаются прямое нейротоксическое действие алкоголя или его метаболита ацетальдегида [26] через активацию микроглии спинного мозга [34], вовлечение ме-

таболотропных глутаматных (mGlu5) и опиоидных рецепторов [34, 35] спинного мозга, стимулирование окислительного стресса за счет активности метаболизирующих спирт ферментов в печени [36], высвобождение провоспалительных цитокинов в сочетании с фосфорилированием протеинкиназы С [37] и внеклеточных сигнальных киназ [38]. В целом эти различные процессы могут в итоге привести к фрагментации ДНК и нейрональному апоптозу [39].

Проявления и диагностика

В зависимости от основного патофизиологического механизма выделяют токсическую алкогольную (результат прямого действия токсических метаболитов алкоголя) и тиамин-дефицитную алкогольную ПНП.

Для *токсической* (собственно алкогольная) ПНП характерны преимущественное поражение тонких волокон, хроническое прогрессирование. Происходит избирательная потеря болевой или температурной чувствительности. Токсическая ПНП начинается со жгучей боли или парестезий в стопах и голенях в условиях отсутствия парезов и при нормальных сухожильных рефлексах [10, 12, 40]. При осмотре наблюдаются гипералгезия, гиперпатия, дизестезия. Прикосновение к коже резко усиливает боль. Нарушения чувствительности (гипо- или гиперестезия), как правило, симметричны и выявляются на начальных этапах в области ладоней и стоп, а по мере прогрессирования болезни распространяются на проксимальные отделы конечностей. В дальнейшем отмечается снижение или выпадение ахилловых рефлексов, примерно в половине случаев ослабляются и выпадают коленные рефлексы и реже – сухожильные рефлексы с верхних конечностей. При длительном течении ПНП присоединяются слабость и атрофия проксимальных отделов ног и мышц кистей. Чувствительные расстройства часто сочетаются с вегетативно-сосудистыми: нарушением зрачковых реакций, гипергидрозом, акроцианозом, мраморностью, синюшностью, отечностью и гиперпигментацией кожи ладоней и стоп, дистрофическими изменениями ногтей. Возможны затруднение мочеиспускания, импотенция, дисфункция желудочно-кишечного тракта, ортостатическая гипотензия, тахикардия покоя [41–43].

При *тиамин-дефицитной* ПНП чаще отмечается острое или подострое развитие неврологических симптомов (в течение 1 мес), но не исключено и длительное прогрессирование (более 1 года). Нижние конечности поражаются практически в 100% случаев, а верхние – более чем в 50%. Начальными проявлениями могут 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 снижение или выпадение сухожильных и периостальных рефлексов. У пациентов с тиамин-дефицитной формой алкогольной ПНП нарушается не только поверхностная, но и глубокая чувствительность, развивается синдром сенситивной атаксии. Вегетативные расстройства часто отсутствуют или выражены легко. В части случаев в патологический процесс могут вовлекаться черепные нервы, что проявляется легкими бульбарными и глазодвигательными нарушениями [7, 28, 41, 44].

Возможна и *смешанная форма* алкогольной ПНП, когда коморбидный дефицит питательных веществ на фоне алкогольной ПНП может увеличить риск ее развития, либо ПНП,

связанная с дефицитом тиамина, часто «накладывается» на ПНП, вызванную токсическим действием алкоголя или его метаболитов. Такая форма ПНП характеризуется сочетанием двигательных и чувствительных нарушений. Диффузно поражаются верхние и нижние конечности. Характерно развитие симметричного вялого тетрапареза, при вовлечении отдельно нижних конечностей клиническая картина такая же, как и при двигательной форме заболевания, а при поражении только верхних конечностей страдают в основном разгибатели. В зоне парезов также обнаруживаются различные расстройства чувствительности по полиневритическому типу [45].

При биопсии икроножного нерва или кожи у пациентов с алкогольной ПНП в основном выявляется дегенерация аксонов, реже — демиелинизация и ремиелинизация [10, 32, 40, 46–48].

Диагноз «алкогольная полиневропатия» устанавливается на основании данных анамнеза, неврологического и соматического осмотра, лабораторного исследования (оценивают степень поражения печеночной ткани, концентрацию тиамин и других витаминов группы В в сыворотке крови), а также результатов инструментальных методов исследования (электронейромиография — ЭНМГ), количественного сенсорного и автономного тестирования. В ряде работ, в которых изучались результаты ЭНМГ у пациентов с ПНП, выявлены нарушения только в чувствительных нервах [49, 50], а в других — изменения как в чувствительных, так и в двигательных нервах [10, 19, 40, 51, 52]. При ЭНМГ у больных с различными вариантами алкогольной ПНП обнаружены признаки аксонального повреждения. При игольчатой электромиографии регистрировались проявления денервации и реиннервации мышц, особенно нижних конечностей. Как показывают результаты ЭНМГ, при ПНП нервы нижних конечностей поражены в большей степени, чем нервы верхних конечностей. Амплитуда М-ответа и потенциалов действия сенсорных волокон снижена преимущественно с ног. При тиамин-дефицитной ПНП обычно наблюдается более выраженное снижение амплитуды М-ответа, чем при токсической ее форме [10, 17, 19, 53]. Для диагностики поражения тонких волокон периферических нервов при хронической алкогольной ПНП разработаны новые методики: количественное сенсорное тестирование, длиннолатентные вызванные потенциалы на термическую стимуляцию кожи [54].

Лечение

Лечение алкогольной ПНП должно быть комплексным и включать воздействие на этиологический фактор заболевания — отказ от употребления алкоголя, а также сбалансированное питание с добавлением всех витаминов группы В и реабилитацию [27].

Пациентам с алкогольной ПНП целесообразно назначать в первую очередь препараты витаминов группы В, особенно тиамин. T.J. Peters и соавт. [55] в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (n=253) показали эффективность витаминов В по сравнению с плацебо. В других работах также отмечено положительное влияние витаминов группы В и бенфотиамина по сравнению с плацебо при алкогольной ПНП [56, 57].

Альфа-липоевая кислота (АЛК) — наиболее хорошо изученное вещество для лечения периферической невропа-

тии, применяемое на протяжении десятилетий [58]. АЛК, известная также как тиоктовая кислота, впервые выделена из печени быка L.J. Reed в 1950 г. [59]. Тиоктовая кислота — эндогенное витаминоподобное вещество, вырабатывается в организме здорового человека в печени и является мощным естественным антиоксидантом [60].

В ряде экспериментальных исследований, посвященных изучению механизма АЛК у крыс с невропатией, выявлено уменьшение окислительного стресса, улучшение эндоневрального кровотока и повышение скорости распространения возбуждения по периферическим нервам [61–63]. Помимо того, что АЛК обладает выраженным антиоксидантным эффектом, установлена ее способность повышать выживаемость шванновских клеток, обеспечивающих восстановление оболочки периферических нервов [64]. Наконец, в эксперименте было продемонстрировано, что применение АЛК обеспечивает угнетение процессов апоптоза вследствие ингибирования активности каспаз 3 и 9, благодаря чему в условиях повреждения обеспечивается сохранность тел нейронов и миелиновой оболочки аксонов [65].

Препараты АЛК выпускаются как в инфузионной, так и в таблетированной форме. Стандартный курс лечения начинают с инфузионного введения препарата в дозе 600 мг/сут (внутривенно капельно на 250,0 мл 0,9% физиологического раствора) в течение 3 нед с последующим пероральным приемом в той же дозе в течение 2–3 мес [66]. Многие исследования и клинический опыт свидетельствуют о том, что терапия АЛК ассоциируется с высокой комплаентностью и низким риском побочных эффектов. Одним из первых препаратов АЛК, зарегистрированных в России, является Берлитион®. Его высокая эффективность и безопасность доказаны многочисленными клиническими исследованиями зарубежных и отечественных авторов. Несомненное удобство нескольких форм выпуска Берлитиона® позволяет подбирать индивидуальные схемы лечения в зависимости от тяжести состояния пациента, терапевтических и профилактических целей. Берлитион® выпускается в форме концентрата для приготовления раствора для инфузий (300 или 600 мг) и таблеток (300 мг).

В российском исследовании оценивали клинические эффекты Берлитиона® у 48 пациентов (31 мужчина и 17 женщин), злоупотребляющих алкоголем, при условии полной отмены алкоголя. Пациенты получали препарат парентерально в течение 2 нед, после чего переходили на его пероральный прием. Наиболее заметное улучшение наблюдалось в отношении функции ходьбы, болевого синдрома и онемения. При этом у 4 (8,3%) пациентов отмечалось восстановление поверхностной чувствительности в нижних конечностях [45].

Для симптоматической терапии боли рекомендован ряд препаратов, эффективность которых доказана в контролируемых исследованиях [58]:

- антиконвульсанты: прегабалин (уровень доказательности А), габапентин, вальпроаты (уровень доказательности В);
- антидепрессанты: амитриптилин, венлафаксин и дулоксетин (уровень доказательности В);
- опиоиды: трамадол (уровень доказательности В);
- крем с капсаицином (уровень доказательности В).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Callaghan BC, Price RS, Feldman EL. Distal Symmetric Polyneuropathy: A Review. *JAMA*. 2015 Nov 24;314(20):2172-81. doi: 10.1001/jama.2015.13611.
2. Teunissen LL, Eurelings M, Notermans NC, et al. Quality of life in patients with axonal polyneuropathy. *J Neurol*. 2000 Mar;247(3):195-9. doi: 10.1007/s004150050562.
3. Grantz M, Huan MC. Unusual peripheral neuropathies. Part I: extrinsic causes. *Semin Neurol*. 2010;30(4):387-395. doi: 10.1055/s-0030-1267282.
4. Grantz M. Unusual peripheral neuropathies. Part II: intrinsic reactive causes. *Semin Neurol*. 2010;30(4):396-404. doi: 10.1055/s-0030-1267283.
5. Grantz M. Unusual peripheral neuropathies. Part III: intrinsic inherited causes. *Semin Neurol*. 2010;30(4):405-415. doi: 10.1055/s-0030-1267284.
6. Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health*. 2005;95(Suppl 1):S144-S150. doi: 10.2105/AJPH.2004.059204.
7. Julian T, Glasgow N, Syeed R, Zis P. Alcohol-related peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2019 Dec;266(12):2907-2919. doi: 10.1007/s00415-018-9123-1.
8. Азимова ЮЭ, Ищенко КА, Рачин АП. Диагностика и лечение неврологических осложнений алкоголизма: «Новое вино в старых бокалах». Поликлиника. 2016;1(1):50-6. [Azimova YuE, Ishchenko KA, Rachin AP. Diagnostics and treatment of neurological complications of alcoholism: «New wine in old glasses». *Poliklinika*. 2016;1(1):50-6. (In Russ.)].
9. Lin KP, Kwan SY, Chen SY, et al. Generalized neuropathy in Taiwan: an etiologic survey. *Neuroepidemiology*. 1993;12(5):257-61. doi: 10.1159/000110326.
10. Koike H, Iijima M, Sugiura M, et al. Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy. *Ann Neurol*. 2003;54(1):19-29. doi: 10.1002/ana.10550.
11. Koike H, Sobue G. Alcoholic neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2006 Oct;19(5):481-6. doi: 10.1097/01.wco.0000245371.89941.eb.
12. Zambelis T, Karandreas N, Tzavellas E, et al. Large and small fiber neuropathy in chronic alcohol-dependent subjects. *J Peripher Nerv Syst*. 2005 Dec;10(4):375-81. doi: 10.1111/j.1085-9489.2005.00050.x.
13. Palliyath S, Schwartz BD. Peripheral nerve functions improve in chronic alcoholic patients on abstinence. *J Stud Alcohol*. 1993 Nov;54(6):684-6. doi: 10.15288/jsa.1993.54.684.
14. Monforte R, Estruch R, Vallés-Sole J, et al. Autonomic and peripheral neuropathies in patients with chronic alcoholism. A dose-related toxic effect of alcohol. *Arch Neurol*. 1995 Jan;52(1):45-51. doi: 10.1001/archneur.1995.00540250049012.
15. Wetterling T. Drinking pattern and alcohol-related medical disorders. *Alcohol Alcohol*. 1999 May-Jun;34(3):330-6. doi: 10.1093/alcalc/34.3.330.
16. Vittadini G. Alcoholic polyneuropathy: a clinical and epidemiological study. *Alcohol Alcohol*. 2001 Sep-Oct;36(5):393-400. doi: 10.1093/alcalc/36.5.393.
17. Ammendola A, Gemini D, Iannaccone S, et al. Gender and peripheral neuropathy in chronic alcoholism: a clinical-electroneurographic study. *Alcohol Alcohol*. 2000 Jul-Aug;35(4):368-71. doi: 10.1093/alcalc/35.4.368.
18. Agelink MWI, Malessa R, Weisser U, et al. Alcoholism, peripheral neuropathy (PNP) and cardiovascular autonomic neuropathy (CAN). *J Neurol Sci*. 1998 Dec 11;161(2):135-42. doi: 10.1016/s0022-510x(98)00266-4.
19. Ammendola A, Tata MR, Aurilio C, et al. Peripheral neuropathy in chronic alcoholism: a retrospective cross-sectional study in 76 subjects. *Alcohol Alcohol*. 2001 May-Jun;36(3):271-5. doi: 10.1093/alcalc/36.3.271.
20. Ng K, Lin CS, Murray NM, et al. Conduction and excitability properties of peripheral nerves in end-stage liver disease. *Muscle Nerve*. 2007 Jun;35(6):730-8. doi: 10.1002/mus.20765.
21. Estruch R, Nicolas JM, Villegas E, et al. Relationship between ethanol-related diseases and nutritional status in chronically alcoholic men. *Alcohol Alcohol*. 1993 Sep;28(5):543-50.
22. Gonzalez-Reimers E, Alonso-Socas M, Santolaria-Fernandez F, et al. Autonomic and peripheral neuropathy in chronic alcoholic liver disease. *Drug Alcohol Depend*. 1991 May;27(3):219-22. doi: 10.1016/0376-8716(91)90004-i.
23. Claus D, Eggers R, Engelhardt A, et al. Ethanol and polyneuropathy. *Acta Neurol Scand*. 1985 Sep;72(3):312-6. doi: 10.1111/j.1600-0404.1985.tb00876.x.
24. Michalak S, Michalowska-Wender G, Adamcewicz G, Wender MB. Erythrocyte transketolase activity in patients with diabetic and alcoholic neuropathies. *Folia Neuropathol*. 2013;51(3):222-6. doi: 10.5114/fn.2013.37706.
25. Gimsing P, Melgaard B, Andersen K, et al. Vitamin B-12 and Folate Function in Chronic Alcoholic Men with Peripheral Neuropathy and Encephalopathy. *J Nutr*. 1989 Mar;119(3):416-24. doi: 10.1093/jn/119.3.416.
26. Hammoud N, Jimenez-Shahed J. Chronic Neurologic Effects of Alcohol. *Clin Liver Dis*. 2019 Feb;23(1):141-155. doi: 10.1016/j.cld.2018.09.010.
27. Chopra K, Tiwari V. Alcoholic neuropathy: Possible mechanisms and future treatment possibilities. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Mar;73(3):348-62. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04111.x.
28. Dervaux A, Laqueille X. Thiamine (vitamin B1) treatment in patients with alcohol dependence. *Presse Med*. 2017 Mar;46(2 Pt 1):165-171. doi: 10.1016/j.lpm.2016.07.025.
29. Frank O, Luisada-Opper A, Sorrell MF, et al. Vitamin deficits in severe alcoholic fatty liver of man calculated from multiple reference units. *Exp Mol Pathol*. 1971;15(2):191-197. doi: 10.1016/0014-4800(71)90098-0.
30. Hoyumpa AM Jr. Mechanisms of thiamin deficiency in chronic alcoholism. *Am J Clin Nutr*. 1980;33(12):2750-2761. doi: 10.1093/ajcn/33.12.2750.
31. Leevy CM, Baker H, Tenhove W, et al. B-complex vitamins in liver disease of the alcoholic. *Am J Clin Nutr*. 1965;16(4):339-346. doi: 10.1093/ajcn/16.4.339.
32. Koike H, Mori K, Misu K, et al. Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status. *Neurology*. 2001 Jun 26;56(12):1727-32. doi: 10.1212/wnl.56.12.1727.
33. Chen X, Levine JD. Mechanically-evoked C-fiber activity in painful alcohol and AIDS therapy neuropathy in the rat. *Mol Pain*. 2007 Feb 23;3:5. doi: 10.1186/1744-8069-3-5.
34. Narita M, Miyoshi K, Suzuki T. Involvement of microglia in the ethanol-induced neuropathic pain-like state in the rat. *Neurosci Lett*. 2007;414(1):21-25. doi: 10.1016/j.neulet.2006.10.062.
35. Miyoshi K, Narita M, Takatsu M, Suzuki T. mGlu5 receptor and protein kinase C implicated in the development and induction of neuropathic pain following chronic ethanol consumption. *Eur J Pharmacol*. 2007;562(3):208-211. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.01.091.
36. McDonough KH. Antioxidant nutrients and alcohol. *Toxicology*. 2003;189(1-2):89-97. doi: 10.1016/s0300-483x(03)00155-0.
37. Dina OA, Barletta J, Chen X, et al. Key role for the epsilon isoform of protein kinase C in painful alcoholic neuropathy in the rat. *J Neurosci*. 2000;20(22):8614-8619. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-22-08614.2000.
38. Dina OA, Gear RW, Messing RO, Levine JD. Severity of alcohol-induced painful peripheral neuropathy in female rats: role of estrogen and protein kinase (A and Cε) Neuroscience. 2007;145(1):350-356. doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.11.053.
39. Jung ME, Gatch MB, Simpkins JW. Estrogen neuroprotection against the neurotoxic effects of ethanol withdrawal: potential mechanisms. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2005 Jan;230(1):8-22. doi: 10.1177/153537020523000102.
40. Behse F, Buchthal F. Alcoholic neuropathy: clinical, electrophysiological and biopsy findings. *Ann Neurol*. 1977;2:95-110. doi: 10.1002/ana.410020203.
41. Левин ОС, Штульман ДР. Неврология: справочник практического врача. 12-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2019. 880 с. [Levin OS, Shtul'man DR. *Neurologiya: spravochnik prakticheskogo vracha* [Neurology: a handbook of a practical physician]. 12th ed. Moscow: MEDpress-inform; 2019. 880 p.]
42. Головачева ВА, Строков ИА. Лечение диабетической и алкогольной полинейропатий: возможности и перспективы фармакотерапии. Русский медицинский журнал. 2014;(16):1193. [Golovacheva VA, Strokov IA. Treatment of diabetic and alcoholic polyneu-

- ropathy: opportunities and prospects of pharmacotherapy. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;(16):1193. (In Russ.).]
43. Левин ОС. Полиневропатии: Клиническое руководство. Москва: МИА; 2011. 469 с. [Levin OS. *Polinevropatii: Klinicheskoe rukovodstvo* [Polynuropathies: a Clinical guide]. Moscow: MIA; 2011. 469 p.]
44. Lauria G, Lombardi R, Camozzi F, Devigili G. Skin biopsy for the diagnosis of peripheral neuropathy. *Histopathology*. 2009 Feb;54(3):273-85. doi: 10.1111/j.1365-2559.2008.03096.x.
45. Курушина ОВ, Барулин АЕ, Черноволенко ЕП. Алкогольная полинейропатия: пути диагностики и терапии. Медицинский совет. 2019;(1):58-63. [Kurushina OV, Barulin AE, Chernovoleno EP. Alcoholic polynuropathy: ways of diagnosis and therapy. *Meditsinskii sovet*. 2019;(1):58-63. (In Russ.).]
46. Hamel J, Logigian EL. Acute nutritional axonal neuropathy. *Muscle Nerve*. 2018 Jan; 57(1):33-39. doi: 10.1002/mus.25702. Epub 2017 Jun 19.
47. Tackmann W, Minkenberg R, Strenge H. Correlation of electrophysiological and quantitative histological findings in the sural nerve of man. Studies on alcoholic neuropathy. *J Neurol*. 1977 Nov 1;216(4):289-99. doi: 10.1007/bf00314053.
48. Tredici G, Minazzi M. Alcoholic neuropathy. *J Neurol Sci*. 1975 Jul;25(3):333-46. doi: 10.1016/0022-510x(75)90155-0.
49. Blackstock E, Rushworth G, Gath D. Electrophysiological studies in alcoholism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1972 Jun;35(3):326-34. doi: 10.1136/jnnp.35.3.326.
50. Mills KR, Ward K, Martin F, Peters TJ. Peripheral neuropathy and myopathy in chronic alcoholism. *Alcohol Alcohol*. 1986;21(4):357-62.
51. D'Amour ML, Bruneau J, Butterworth RF. Abnormalities of peripheral nerve conduction in relation to thiamine status in alcoholic patients. *Can J Neurol Sci*. 1991 May;18(2):126-8. doi: 10.1017/s0317167100031565.
52. Ono S, Oishi M, Takasu T. Central and peripheral motor conduction time in chronic alcoholics with polyneuropathy and/or spasticity. *Funct Neurol*. 1999;14(1):29-36.
53. Mellion ML, Silbermann E, Gilchrist JM, et al. Small-Fiber Degeneration in Alcohol-Related Peripheral Neuropathy. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014 July;38(7):1965-1972. doi:10.1111/acer.12470.
54. Емельянова АЮ, Зиновьева ОЕ, Федосеев СР, Мисюряева ЕВ. Неврологические осложнения алкогольной болезни и пути их коррекции. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):124-8. [Emelyanova AYU, Zinovyeva OE, Fedoseev SR, Misyuryeva EV. Neurological complications of alcoholic disease and ways of their correction. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):124-8. (In Russ.).] doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-124-128.
55. Peters TJ, Kotowicz J, Nyka W, et al. Treatment of alcoholic polyneuropathy with vitamin B complex: a randomised controlled trial. *Alcohol Alcohol*. 2006 Nov-Dec;41(6):636-42. Epub 2006 Aug 21. doi: 10.1093/alcac/agl058.
56. Woelk H, Lehl S, Bitsch R, Köpcke W. Benfotiamine in treatment of alcoholic polyneuropathy: an 8-week randomized controlled study (BAP I Study). *Alcohol Alcohol*. 1998 Nov-Dec;33(6):631-8. doi: 10.1093/alcac/33.6.631.
57. Анисимова ЕИ. Эффективность бенфотиамин в терапии алкогольной полиневропатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2001;101(12):32-6. [Anisimova EI. Benfotiamine efficacy in alcoholic polyneuropathy therapy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2001;101(12):32-6. (In Russ.).]
58. Пизова НВ. Некоторые клинические проявления поражения нервной системы при сахарном диабете. Медицинский Совет. 2018;(9):104-11. [Pizova NV. Clinical manifestations of nervous system impairments in diabetes mellitus. *Meditsinskii Sovet*. 2018;(9):104-11. (In Russ.).]
59. Reed LJ, De Busk BG, Gunsalus IC, Hornberger CS. Crystalline alpha-lipoic acid: a catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. *Science*. 1951 Jul 27;114(2952):93-4. doi: 10.1126/science.114.2952.93.
60. Rochette L, Ghibu S, Richard C, et al. Direct and indirect antioxidant properties of alpha-lipoic acid and therapeutic potential. *Mol Nutr Food Res*. 2013 Jan;57(1):114-25. doi: 10.1002/mnfr.201200608.
61. Kishi Y, Schmelzer JD, Yao JK, et al. Alpha-lipoic acid: effect on glucose uptake, sorbitol pathway, and energy metabolism in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes*. 1999 Oct; 48(10):2045-51. doi: 10.2337/diabetes.48.10.2045.
62. Stevens MJ, Obrosova I, Cao X, et al. Effects of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism, and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes*. 2000 Jun;49(6):1006-15. doi: 10.2337/diabetes.49.6.1006.
63. Ford I, Cotter MA, Cameron NE, 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. doi: 10.1053/meta.2001.24914.
64. Sun LQ, Chen YY, Wang X, et al. The protective effect of alpha lipoic acid on Schwann cells exposed to constant or intermittent high glucose. *Biochem Pharmacol*. 2012 Oct 1;84(7):961-73. doi: 10.1016/j.bcp.2012.07.005. Epub 2012 Jul 14.
65. Heitzer T, Finckh B, Albers S, et al. 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 Jul 1;31(1):53-61. doi: 10.1016/s0891-5849(01)00551-2.
66. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_12514.htm.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
10.03.2020/22.03.2020/26.03.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Пизова Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>