

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КУРАШЕВИЧ

Ксения Георгиевна

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РАННИХ ПРОЯВЛЕНИЙ
ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ,
ЗЛОУПОТРЕБЛЯЮЩИХ АЛКОГОЛЕМ**

14.01.11 – нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Баранцевич Евгений Робертович

Санкт-Петербург – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Варианты классификаций неврологических расстройств, связанных со злоупотреблением алкоголя	12
1.2 Клинико-патогенетические аспекты развития неврологических нарушений	19
1.3 Критерии диагностики энцефалополиневропатии, связанной с хроническим злоупотреблением алкоголем	27
1.4 Методы лечения	32
Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1 Общая характеристика клинических наблюдений	35
2.2 Клинико-лабораторное и неврологическое обследование больных	37
2.3 Нейропсихологическое тестирование	38
2.3.1 Шкала депрессии Бека	38
2.3.2 Скрининговая шкала оценки когнитивного состояния Mini Mental State Examination (MMSE)	39
2.3.3 Монреальская шкала (MoCA)	40
2.3.4 Таблицы Шульте	40
2.3.5 Тест «10 слов» А.Р. Лурия	41
2.3.6 Опросник оценки качества жизни SF-36	42
2.4 Методика исследования биоэлектрической активности мозга с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ)	43
2.5 Нейровизуализационные методы обследования	44
2.6 Метод слуховых когнитивных вызванных потенциалов (P300)	44

2.7 Методика исследования функционального состояния и характера поражения нервных волокон при помощи электронейромиографии	45
2.8 Статистический анализ.....	48
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ И АНАЛИЗ КЛИНИКО-ПСИХОМЕТРИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ЛИЦ, ЗЛОУПОТРЕБЛЯЮЩИХ АЛКОГОЛЕМ В ИЗУЧЕННЫХ ДОЗИРОВКАХ, И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ	49
3.1 Клиническая характеристика обследованных пациентов	49
3.2 Результаты нейропсихологического тестирования	
в группах исследования до и после лечения.....	51
3.2.1 Шкала депрессии Бека.....	51
3.2.2 Таблицы Шульте	54
3.2.3 Тест «10 слов» А.Р. Лурия	59
3.2.4 Скрининговая шкала оценки когнитивного состояния Mini Mental State Examination (MMSE)	64
3.2.5 Монреальская шкала (MoCA).....	67
3.2.6 Опросник оценки качества жизни SF-36.....	70
Глава 4 РЕЗУЛЬТАТЫ И АНАЛИЗ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ У ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ.....	75
4.1 Данные методов нейровизуализационного обследования	75
4.2 Изучение функционального состояния головного мозга с помощью ЭЭГ до и после курсового лечения.....	76
4.3 Сопоставление результатов нейровизуализационного обследования с результатами ЭЭГ	81
4.4 Результаты исследования возможности применения слуховых когнитивных вызванных потенциалов для диагностики ранних когнитивных расстройств и определения эффективности нейрометаболической терапии.....	83

4.5 Результаты и анализ ЭНМГ исследования в рамках диагностики ранних нарушений со стороны ПНП и результативности терапии	85
Глава 5 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	94
ВЫВОДЫ	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	108

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Алкоголизм и связанные с ним заболевания, как причина смерти (по данным ВОЗ), уступают по частоте лишь сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям и занимают третье место среди причин смертности в России.

При этом по распространенности расстройств, связанных с употреблением алкоголя, Россия занимает второе место в мире (18,2% населения) после Венгрии (19,3%). По потреблению алкоголя в литрах чистого этанола на душу населения в возрасте 15 лет и старше Россия занимает четвертое место (15,1 л). При этом 76% населения России употребляет спиртные напитки каждый день, из них около 90% составляют люди трудоспособного возраста от 20 до 59 лет.

Смертность среди людей, злоупотребляющих алкоголем, в 2 раза выше, а продолжительность жизни примерно на 20 лет меньше, чем непьющих. Многочисленные исследования показали, что хроническая алкогольная интоксикация повышает риск возникновения многих неврологических заболеваний, напрямую не связанных с алкоголем и не имеющих, согласно МКБ-10, алкогольной природы (менингит, геморрагический инсульт), бессонница, ночное апноэ, судорожный синдром и другие. В отношении большинства таких патологических состояний алкоголь выступает в качестве кондиционального фактора [64].

Границы употребления алкоголя с низким уровнем риска развития осложнений, по мнению ВОЗ (2005) и Международного центра по алкогольной политике колеблются в среднепопуляционных пределах 10-40 г/сутки (не более 210 г/неделю) условного чистого 100%-го этанола для мужчин и 10-20 г/сутки (140 г/неделю) для женщин. Систематическое потребление алкоголя, превышающее эти лимиты, значительно увеличивает риск развития токсического цирроза печени, кардиомиопатии, невропатии и т.д. [64].

Все большее внимание современной медицины привлекает изучение когнитивной сферы человека, начатое еще В.М. Бехтеревым. Под когнитивными расстройствами понимают субъективное и/или субъективно выявляемое ухудшение познавательных функций по сравнению с исходным индивидуальным или средним возрастным и образовательным уровнями вследствие структурных, дисметаболических, токсических повреждений головного мозга, влияющ^{ие} на эффективность обучения и профессиональную, бытовую, социальную деятельность [170].

Алкогольное поражение периферической нервной системы встречается в пять раз чаще, чем центральной и является наиболее частым осложнением острой и хронической алкогольной интоксикации.

Несмотря на интенсивное исследование алкогольных поражений нервной системы, до настоящего времени, многие аспекты этих расстройств остаются недостаточно изученными [5, 45, 109]. При отсутствии лечения прогноз при данной патологии является неблагоприятным, дальнейшее злоупотребление способствует формированию стойкого неврологического и психического дефицитов [167]. Хотя относительно доброкачественные формы поражения нервной системы проявляются негрубыми и часто обратимыми симптомами.

Клинико-психологические проявления злоупотребления алкоголем являются труднокурабельными и лечение их сочетает комплексную терапию. Исходя из сложности и многофакторности патогенеза, существует значительное многообразие подходов к терапии неврологических расстройств при данном виде патологии [14]. Изучение эффективности нейрометаболических препаратов, усиливающих нейропластический потенциал нервной системы, приобретает особую актуальность [29].

Цель настоящего исследования – повышение эффективности диагностики и лечения неврологических нарушений у лиц, злоупотребляющих алкоголем, путем разработки оптимальных схем терапии на основании выявления ранних клинико-психологических и нейрофизиологических паттернов поражения нервной системы.

Задачи исследования

1. Оценить нейропсихологический статус и выявить наиболее информативные шкалы у пациентов, злоупотребляющих алкоголем в изученных дозировках (мужчины –18-22 стандартных доз в неделю, женщины – 12-15 стандартных доз в неделю) до и после лечения нейрометаболическими препаратами в сравнении с группой контроля.
2. Изучить психологическую и функциональную составляющие КЖ у лиц, злоупотребляющих алкоголем в изученных дозировках, и оценить эффективность терапии при помощи опросника SF-36.
3. Провести сравнительный анализ и выявить корреляцию результатов слуховых когнитивных вызванных потенциалов (P300) с данными нейропсихологического тестирования до и после курсового лечения в исследуемых группах.
4. Проанализировать особенности биоэлектрической активности головного мозга по данным электроэнцефалографии у пациентов, злоупотребляющих алкоголем в изученных дозировках.
5. Сопоставить результаты и выявить корреляцию клинических проявлений с результатами электронейромиографического исследования в рамках выявления субклинических нарушений со стороны периферической нервной системы.
6. Изучить клиническую эффективность применения препаратов нейропротективного действия (нейромидин и метадоксил), разработать оптимальные схемы их применения у пациентов с энцефалополиневропатией, связанной со злоупотреблением алкоголя на ранней стадии заболевания.

Научная новизна исследования

1. Впервые применен комплексный методологический подход для оценки когнитивных и неврологических нарушений в рамках возможности раннего

прогнозирования и особенностей индивидуального течения заболевания для принятия своевременных мер предупреждения развития и выраженности клинических проявлений заболевания.

2. Изучена информативность Монреальской шкалы для диагностики состояния интеллектуально-мнестической сферы пациентов, злоупотребляющих алкоголем на ранней стадии заболевания, и проведен сравнительный анализ её эффективности и чувствительности по сравнению со шкалой минимального когнитивного дефицита – Mini Mental State Examination (MMSE), таблицами Шульте, тестом 10 слов А.Р. Лурия. Определена степень психоэмоциональной составляющей по шкале депрессии Бека и самооценка качества жизни по опроснику SF-36.
3. Проведен сравнительный анализ неврологического статуса с результатами нейрофизиологического обследования (электроэнцефалографии, слуховых когнитивных вызванных потенциалов, электронейромиографии) и дана оценка целесообразности применения данных методов обследования в рамках выявления ранних нарушений, определения эффективности лечения и прогноза течения заболевания, учитывая преимущественный субъективный характер жалоб.
4. Изучена и доказана клиническая эффективность препаратов с различным механизмом действия (нейромидина и метадоксила) для лечения неврологических и когнитивных нарушений, связанных со злоупотреблением алкоголя.

Научно-практическая значимость

1. Комплексный клинико-психологический и нейрофизиологический подход в диагностике неврологических нарушений, связанных со злоупотреблением алкоголя, выявляют ранние признаки поражения нервной системы и когнитивную дисфункцию.

2. Рекомендованы наиболее результативные шкалы нейропсихологического тестирования для оценки интеллектуально-мнестических функций и разработан комплекс диагностических (инструментальных) методов обследования пациентов, злоупотребляющих алкоголем, на ранней стадии заболевания.
3. Показано, что у пациентов, злоупотребляющих алкоголем (в изученных дозировках), качество жизни значительно снижено за счет ранних когнитивных и эмоционально-волевых расстройств.
4. Предложенная методика обследования и лечения может применяться в амбулаторно-поликлинических условиях, что позволяет врачам неврологам, врачам общей практики оптимизировать врачебную тактику и предотвратить дальнейшее развитие неврологических проявлений заболевания.

Личное участие автора в исследовании

Все разделы работы выполнены лично автором. Автором осуществлялся сбор анамнеза, клинико-неврологическое обследование пациентов, назначение и контроль терапии. Автором оценивались все данные по проведенным исследованиям, включая инструментальное обследование. Разработана формализованная карта наблюдения пациентов, включающая данные комплексного обследования, лечения и наблюдения за состоянием больных в динамике. Автором самостоятельно осуществлена оценка полученных результатов, используя математико-статистический анализ с компьютерной обработкой результатов исследования и интерпретацией.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов, злоупотребляющих алкоголем, на ранней стадии заболевания, в большинстве случаев, клиническая картина обусловлена субъективной симптоматикой. Однако инструментальные методы исследования

(электроэнцефалография, исследование слуховых когнитивных вызванных потенциалов, электронейромиография) выявляют начальные нарушения функций центральной и периферической нервной системы.

2. Нейропсихологическое тестирование обнаруживает изменения интеллектуально-мнестических функций на ранней стадии заболевания и может применяться для скрининга, как в стационаре, так и в поликлинической сети.
3. Оценка качества жизни у данной группы пациентов является важной для определения целесообразности терапии и её эффективности.
4. Препараты нейрометаболического действия: ипидакрин (нейромидин) и метадоксил в изученных дозировках, являются эффективными у пациентов с начальными проявлениями энцефалополиневропатии и обеспечивают улучшение высших корковых функций и функционирования периферической нервной системы.
5. Установлена взаимосвязь между течением заболевания, возрастом, сроком и количеством (в пересчете на стандартные дозы алкоголя по ВОЗ) злоупотребления. Изученный диапазон употребления алкоголя (для мужчин 18-22 стандартных доз в неделю и для женщин 12-15 стандартных доз в неделю) является опасным и позволяет выявить группы наибольшего риска развития неврологических осложнений.

Реализация и внедрение полученных результатов работы

Основные положения диссертации внедрены в работу неврологического отделения № 2 ГУЗ «Мариинская больница» г. Санкт-Петербурга.

Апробация работы

Результаты проведенных исследований доложены и обсуждены на заседании кафедры неврологии с клиникой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова

в 2015 году. Результаты проведенного исследования доложены на научно-практических конференциях с международным участием (г. Сыктывкар, 2012-2013 гг.); Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения неврологических заболеваний у взрослых и детей» (Ташкент, июнь 2015 г.); Конгрессе анестезиологов и реаниматологов (Санкт-Петербург, сентябрь 2015 г.); научно-практических конференциях неврологов Северо-Западного Федерального округа Российской Федерации «Актуальные проблемы диагностики, терапии и профилактики неврологической патологии» (г. Вологда, ноябрь 2015 г.; г. Мурманск, ноябрь 2015 г.; г. Псков, декабрь 2015 г.); 3-ем Конгрессе неврологов Кыргызстана (июнь 2016 г.); VI Балтийском форуме «Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии» (г. Светлогорск, июнь 2016 г.).

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них – 3 в журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста. Состоит из 5 глав, выводов, практических рекомендаций, обзора литературы. В работе содержится 29 таблиц и 18 рисунков. Библиография содержит 279 источников, из них: 172 на русском и 107 на иностранных языках.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Варианты классификаций неврологических расстройств, связанных со злоупотреблением алкоголем

До настоящего времени отсутствует единая классификация неврологических проявлений алкоголизма, включающая неврологические изменения при хроническом алкоголизме, в том числе, при таких его проявлениях, как алкогольный абстинентный синдром, алкогольный делирий, а так же неврологические изменения при алкогольном опьянении (острой алкогольной интоксикации) и патологическом опьянении [94]. В ряде работ приводится классификация неврологических изменений при хроническом злоупотреблении алкоголем. Н.К. Боголепов с соавторами отмечают, что хроническая алкогольная интоксикация проявляется диффузными изменениями центральной и периферической нервной системы. Наиболее характерные поражения, по их мнению, это – алкогольная полиневропатия, алкогольная энцефалопатия (с псевдоэнцефалическим синдромом), псевдотабетический синдром, корсаковский синдром, дрожательный делирий (интоксикационный психоз), иногда хронический геморрагический пахименингит. Ещё А.А. Портнов и И.Н. Пятницкая (1973) считали, что неврологические проявления при алкоголизме, в большей степени, представлены центральными нарушениями (диффузные изменения, симптомы орального автоматизма, мышечная гипотония, мозжечковая атаксия, глазодвигательные расстройства) и, чрезвычайно часто, полиневритическими явлениями. Ряд отдельных работ посвящен алкогольной миопатии с нарушением в мышечных волокнах II типа. Причем во время алкогольной интоксикации в первую очередь уменьшается скорость синтеза белка, тогда как скорость распада белка остается неизменной [232].

Характер и выраженность неврологических проявлений при систематическом употреблении алкоголя коррелируют с его тяжестью. При увеличении длительности заболевания, при более тяжелой стадии злоупотребления, наличии психозов, запоев, алкогольной деградации неврологические проявления более выражены.

Большинство существующих классификаций алкоголизма можно разделить на два типа. В классификациях первого типа основное значение придается особенностям клиники заболевания, то есть его проявления рассматриваются в динамическом аспекте. Классификации второго типа включают социальные, психологические, экономические и лишь частично психопатологические и клинические критерии. Классификации первого типа преимущественно используются в отечественных работах, второго – в зарубежных [64].

До настоящего времени остается актуальной классификация по частоте употребления алкогольных напитков и степени злоупотребления А.А. Портнова и И.Н. Пятницкой (1973), которые выделяют следующие группы лиц:

1. Употребляющие алкогольные напитки редко (в основном по праздникам и семейным торжествам, в среднем не чаще 1 раза в месяц), в небольших количествах (бокал вина или стопка крепкого алкогольного напитка). К ним же можно отнести лиц, вовсе не употребляющих алкогольные напитки.

2. Употребляющие алкогольные напитки часто (1-3 раза в месяц, но не чаще 1 раза в неделю), в небольших количествах (до 200 г крепких напитков или 500 г вина с учетом возрастно-половых и других особенностей индивида). Поводом к приему алкоголя являются праздники, семейные традиции, встречи с друзьями и другие социально объяснимые ситуации. Лица, входящие в эту группу, как правило, «знают свою меру» и в состоянии алкогольного опьянения не допускают антиобщественных поступков.

3. Злоупотребляющие алкоголем:

- а) без признаков алкоголизма, то есть люди, которые употребляют алкоголь часто (несколько раз в неделю), в больших количествах (более 200 г крепких спиртных напитков или более 500 г вина). В большинстве случаев повод

к употреблению алкоголя необъясним в социальном плане («за компанию», «без всякого повода», «захотел и напился»), а алкогольные напитки распиваются преимущественно в случайных местах. Эта группа лиц, злоупотребляющих алкоголем, отличается асоциальным поведением в состоянии алкогольного опьянения: конфликты в семье, невыходы на работу, нарушения правил общественного порядка. Последствиями бывают доставка и медицинский вытрезвитель, приводы в милицию. Возможны нечетко выраженные признаки психической зависимости от алкоголя. Эту группу можно отнести к злоупотребляющим с «ненаркоманической формой алкоголизма»;

б) с начальными признаками алкоголизма, то есть наличием психической зависимости и измененной реактивности организма на алкоголь, такими как влечение к алкоголю и состоянию опьянения, утрата контроля над количеством употребляемых напитков, повышение толерантности;

в) с выраженными признаками алкоголизма, когда появляются признаки физической зависимости от алкоголя, в частности абстинентный синдром, характерный для II стадии алкоголизма.

Основное место среди зарубежных классификаций занимает классификация Е. Jellinek (1946, 1952), разработанная на основе анализа более 2000 анкет, заполненных членами «общества анонимных алкоголиков». В соответствии с этой классификацией можно выделить четыре стадии алкоголизма: преалкогольную (альфа, бета), продромальную (гамма), критическую (дельта), хроническую (эпсилон):

1. Альфа-алкоголизм – алкоголь употребляется как средство смягчения отрицательных психологических явлений и соматических ощущений. Данный вид типичен для винных регионов (страны Средиземноморья).
2. Бета-алкоголизм – употребление алкоголя в соответствии с обычаями социальной среды (русская или грузинская свадьба). По Джеллинеку заболеванием не является.
3. Гамма-алкоголизм – употребление крепких спиртных напитков с развитием синдрома похмелья. Наблюдается запойный тип пьянства. Сопровождается

тяжелыми социальными последствиями. Характерен для стран, где предпочитают крепкие алкогольные напитки (Север Европы, Россия и т. д.).

4. Дельта-алкоголизм – проявляется в постоянной форме употребления алкоголя с выраженными соматическими последствиями при нерезком нарушении социальной адаптации. Типичен для винных регионов.
5. Эпсилон-алкоголизм проявляется в истинных запоях, которые начинаются без видимой причины. Между запоями никакой тяги к спиртному нет. По мнению большинства исследователей, это есть вторичное проявление фазно или пароксизмально протекающего психического заболевания (аффективное расстройство, эпилепсия и т. д.).

В настоящее время актуальна дозозависимая классификация уровней риска осложнений, связанных со злоупотреблением по рекомендациям ВОЗ и международного центра по алкогольной политике (2005). Низким уровнем риска считается злоупотребление для мужчин до 40 г этанола в сутки, но не более 21 стандартной дозы (1 стандартная доза = 10 г этанола); для женщин до 20 г этанола в сутки, но не более 14 стандартных доз в неделю, при этом период трезвости должен составлять не менее двух дней в неделю. Средний уровень риска для мужчин 40-60 г этанола в сутки, для женщин 20-40 г этанола в сутки. Высокий уровень риска для мужчин составляет 60-100 г этанола в сутки, для женщин 40-60г этанола в сутки.

Г.Я. Лукачер и Т.А. Махова выделили следующие проявления хронического алкоголизма у больных вне абстинентного синдрома, алкогольного делирия, острого алкогольного опьянения: вегетативно-сосудистая дистония, гипоталамический синдром, судорожный синдром, синдром рассеянного энцефаломиелита, псевдотабетический синдром, синдром Эйди, алкогольная миелопатия, алкогольная миопатия, алкогольная полиневропатия и мононевропатия, гипертензионно-гидроцефалический синдром, гидроцефалия, алкогольные энцефалопатии.

Так, вегетососудистые проявления выявляются преимущественно у пациентов при легкой, компенсированной степени с редким употреблением

алкоголя. Также при не резко выраженном абстинентном синдроме. И.В. Стрельчук считает соматовегетативную дисфункцию одним из частых неврологических проявлений при хроническом злоупотреблении алкоголем. Проявления ее многообразны: головная боль, расстройство сна, повышенная раздражительность, быстрая утомляемость, общая слабость, несистемное головокружение, лабильность пульса и артериального давления.

Гипоталамический синдром в отечественной литературе впервые описал у больных хроническим алкоголизмом В.А. Гиляровский (1949). В дальнейшем об этом же сообщали в своих работах А.А. Портнов и И.Н. Пятницкая (1973), И.М. Виш (1974), И.Г. Ураков (1968, 1973). Основными жалобами явились приступы боли в области сердца, сердцебиение, ощущение нехватки воздуха, сопровождающиеся онемением дистальных отделов рук и ног, ознобоподобным дрожанием, страхом. Большая частота вегетососудистой дисфункции у людей, злоупотребляющих алкоголем, наличие у них гипоталамического синдрома с вегетососудистыми пароксизмами являются, по-видимому, следствием нарушения обмена биогенных аминов (дофамин, норадреналин) в головном мозге [9]. Гипоталамический синдром возникает преимущественно у больных, злоупотребляющих алкоголем в молодом возрасте, и имеет тенденцию к прогрессированию. Представляет интерес тот факт, что при хроническом злоупотреблении наблюдается в основном соматовегетативная дисфункция с частыми пароксизмами.

Злоупотребление алкоголем – важный провоцирующий фактор для развития эпилептического статуса: 9-25% эпилептического статуса были индуцированы приемом алкоголя; при этом эпилептический статус может быть первым проявлением у лиц с хроническим алкоголизмом [221]. Однако имеются данные об отсутствии эпилептической активности на ЭЭГ у больных с клиническим судорожным синдромом, что, вероятно, связано с дисметаболическими нарушениями [202, 217]. Многие зарубежные авторы С. Fryze, Т. Korwin-Piotrowska (1994), Е. Gordon, О. Devensky (2001), М. Hillbom, I. Pieninkeroinen (2003) подчеркивают, что связь между эпилептиформными приступами сложная

и многоканальная. Эпилептические приступы при злоупотреблении могут иметь различную этиологию. Они могут развиваться на высоте острой алкогольной интоксикации или в качестве одного из компонентов входить в структуру таких комплексных осложнений алкоголизма, как синдром SESA (subacute encephalopathy with seizures in alcoholics), или болезнь Маркиафавы-Биньями, могут сочетаться с другими осложнениями длительного злоупотребления алкоголем со стороны нервной системы. Возможно формирование эпилепсии *de novo* с развитием спонтанных непровоцируемых эпилептических приступов [60, 193, 216]. Подострая энцефалопатия и эпилептические приступы при хроническом злоупотреблении, как редкий судорожный синдром, впервые описан в зарубежной литературе в 1981 г. Niedermeyer с соавторами. В настоящее время имеются лишь отдельные случаи описания данного синдрома. Так, J.L. Fernandez-Torre и соавторы (2006) описали случай синдрома SESA, описали случай с сочетанием судорожных (генерализованных) и бессудорожных (сложных парциальных) приступов. F.G. Otto, R. Kozian (2001) и В. Vorojerdі с соавторами (1998) представили описание дебюта заболевания в пожилом возрасте. J.L. Fernandez-Torre с соавторами (2007) описали развитие бессудорожного эпилептического статуса – статуса сложных парциальных приступов, исходящих из лобных долей и приводящих к изменению психического статуса больного.

В связи со значительной частотой симптомов органического поражения центральной нервной системы (горизонтальный нистагм, поражение лицевого нерва центрального типа, повышение глубоких рефлексов с их асимметрией, снижение или отсутствие брюшных рефлексов на стороне повышения сухожильных, нерезко выраженная статическая атаксия, интенционный тремор) у пациентов, длительно злоупотребляющих алкоголем, диагностировался синдром рассеянного энцефаломиелита. В ряде работ [49, 52, 125] неврологическая симптоматика обозначается термином «алкогольная энцефалопатия».

Псевдотабетический синдром наблюдается у больных хроническим алкоголизмом 3 стадии с психологической и физической зависимостью и длительностью заболевания более 15 лет [94]. Морфологическим субстратом

является демиелинизация нервных волокон, локализующихся в задних столбах спинного мозга. Клинически проявляется анизокорией, вялой реакцией зрачков на свет, статической атаксией, атаксией при выполнении пяточно-коленной пробы, снижением тонуса мышц ног, снижением или отсутствием глубоких рефлексов с нижних конечностей, снижением вибрационной чувствительности на стопах.

Синдром Эйди (анизокория, отсутствие реакции на свет на пораженной стороне, медленное сужение зрачка, сочетающееся с отсутствием коленных и ахилловых рефлексов) как правило, возникает на стадии длительного злоупотребления с явлениями физической зависимости и высокой толерантностью к алкоголю. Г.И. Меркелев связывает данный синдром с поражением оптико-вегетативной системы.

Алкогольная миопатия развивается на третьей стадии заболевания и связана с массивным, длительным употреблением алкоголя. Данная патология является редко встречающимся неврологическим синдромом. По данным И.В. Стрельчука (1973), Ю.М. Савельева (1982), О. Rozhold, Z. Vojacek (1986), алкогольная миопатия характеризуется прогрессирующей атрофией скелетной мускулатуры, нарастающей мышечной слабостью, снижением мышечного тонуса, снижением сухожильных рефлексов. Патогенез алкогольной миопатии связан с сочетанием многих факторов. По мнению отдельных авторов, играет роль прямое повреждающее действие алкоголя на скелетную мускулатуру, дефицит питания, дефицит калия, токсическое действие на трансмембранный транспорт, угнетение активности гликолитических ферментов, угнетение углеводного обмена и гипофосфатемия. Хроническая алкогольная миопатия (ХАМ) имеет проградентное течение, выраженность атрофического процесса зависит от длительности злоупотребления этанолом и не зависит от количества потребляемых напитков. Её морфологическую основу в 56% случаев составляет гипотрофия мышечных волокон II типа, а в 44% случаев – мышечных волокон I и II типов [254].

Одним из наиболее частых проявлений заболевания является полиневропатия [171], однако, имеет место и мононевропатия. Наиболее частым

проявлением алкогольной мононевропатии является поражение лучевого нерва. А.Г. Глауров (1976) указывает на компрессионно-ишемический характер поражения нерва со сдавливанием его в средней трети плеча, так называемый «субботный, сонный паралич» [109].

Таким образом, выраженность и характер проявлений неврологических нарушений зависят от длительности и количества злоупотребления. Но даже длительные и устойчивые симптомокомплексы при грамотном нейропротективном лечении поддаются коррекции.

1.2 Клинико-патогенетические аспекты развития неврологических нарушений

Этанол повреждает почти все отделы нервной системы, в разных случаях повреждаются определенные анатомические структуры и клеточные популяции, что предполагает участие различных патофизиологических процессов, лежащих в основе нервно-психических расстройств.

Поражение центральной нервной системы, как органическое поражение головного мозга, а именно «алкогольная энцефалопатия», предложено еще в 1933 г. L. Bender, P. Schilder вместо термина «верхний острый полиэнцефалит Вернике». Одним из наиболее распространенных экзотоксинов, приводящих к развитию энцефалопатии, особенно у лиц молодого и среднего возраста при является алкоголь [46, 263]. Алкогольные энцефалопатии подразделяются на острые и хронические формы. К острым формам относят: острую алкогольную энцефалопатию Гайе – Вернике, митигированную форму, «сверхострую» форму [94].

Хронические алкогольные энцефалопатии проявляются: корсаковским психозом, псевдопараличом, алкогольной энцефалопатией с картиной болезни бери-бери, алкогольной энцефалопатией с картиной пеллагры, алкогольной

мозжечковой атрофией, алкогольной энцефалопатией Маркьяфавы-Биньями (центральная дегенерация мозолистого тела, впервые описана в 1903 г. и преимущественно развивающаяся у жителей Южной Европы), центральным некрозом моста, ламинарным корковым склерозом Мореля, алкогольной энцефалопатией, обусловленной стенозом верхней полой вены.

Клинически поражение ЦНС проявляется в виде рассеянной неврологической симптоматики, психовегетативных расстройств, нарушений цикла «сон – бодрствование», когнитивных расстройств, вплоть до выраженной деменции. Деменция при злоупотреблении носит смешанный характер и является следствием как прямого воздействия продуктов метаболизма этанола на невральные структуры, так и результатом нередких черепно-мозговых травм, печеночной энцефалопатии, сосудистых нарушений. Особо выделяют ее частную форму, алкогольную мозжечковую дегенерацию, поражающую в основном червь мозжечка [52, 68, 207] и проявляющуюся атактическими расстройствами, преимущественно в нижних конечностях. Это отличает ее от энцефалопатии Вернике, для которой характерна туловищная атаксия. Также, при мозжечковой дегенерации, описанной ещё J. Lhermitte (1934), M. Viktor (1959), J. Allsop (1966), в отличие от энцефалопатии Вернике, отсутствуют глазодвигательные расстройства, нистагм, дизартрия. Ю.П. Сиволап (2008) предлагает наряду с понятием алкогольных психозов уместным использование более широкой категории – алкогольной болезни мозга (АБМ), включающей все психопатологические и неврологические проявления поражения ЦНС у больных алкоголизмом.

АБМ включает следующие клинические формы: алкогольные психозы; алкогольные энцефалопатии, в том числе, алкогольное слабоумие; судорожные припадки и другие пароксизмальные расстройства; стертые и умеренные проявления когнитивной дисфункции.

К одним из самых ранних проявлений поражения головного мозга относят нарушения познавательной деятельности психоорганического характера в виде нарастающего интеллектуально-мнестического снижения вплоть до развития

деменции [55, 162]. Усиливаются также изменения в эмоционально-волевой сфере: снижение критики, ухудшение волевых качеств.

Со стороны высших психических функций у таких больных выявляются: ухудшение способности к обучению, снижение памяти и уровня абстрактного мышления, ухудшение зрительно-пространственных представлений. Функция речи существенно не страдает. Развитие деменции, связанной со злоупотреблением, может сопровождаться апраксией, агнозией, а иногда и афатическими нарушениями. Предполагается, что при алкоголизме преимущественно страдает правое полушарие мозга, в связи, с чем достаточно рано снижается критика к приему алкоголя (анозогнозия алкоголизма).

Полиневропатия так же является одним из наиболее частых проявлений поражения нервной системы. Она может возникать изолированно или в комбинации с другими его неврологическими осложнениями – энцефалопатией [176, 181, 196]. Впервые полиневропатия, связанная с хроническим злоупотреблением алкоголем была описана J.C. Lettson (1787). По данным наблюдений С.Н. Давиденкова (1929), алкогольная полиневропатия начинается остро, нередко при лихорадочных явлениях, боль и парестезии часто предшествуют двигательным нарушениям. Поражаются преимущественно нижние конечности, коленные и ахилловы рефлексы угасают. Часто наблюдается атактическая походка. Еще Х.Г. Ходос в 1960 г. отметил, что наиболее частой является смешанная (чувствительно-двигательная) форма полиневропатии. Также, Н.Н. Яхно (2001) указывает на симметричный и сенсомоторный характер данной полиневропатии, в основе, которой лежит аксональная дегенерация. Клиническая картина полиневропатии, связанной со злоупотреблением алкоголя, принципиально не отличается от полиневропатии другой этиологии. Включение аутоиммунных и других механизмов, связанных с реактивностью организма, объясняет ряд клинических особенностей, в частности нередкое начало заболеваний после инфекций, охлаждения и других провоцирующих факторов, в частности стрессов и семейных проблем, у лиц с соответствующей генетической предрасположенностью [109].

Учитывая преобладание неврологической симптоматики, различают формы клинического течения полиневропатии, нередко являющиеся стадиями процесса: субклиническая (стертая), сенситивная, вегетативная, моторная, атактическая, смешанная [3, 131].

Клинические проявления складываются из неприятных ощущений: чувства ползания мурашек, онемения, стягивания мышц, которые обычно локализуются в дистальных отделах конечностей (чаще нижних). Возможны тянущие, жгучие боли, слабость в ногах. Наиболее характерным симптомом является снижение болевой и температурной чувствительности по полиневритическому типу, нарушение мышечно-суставного чувства, снижение или отсутствие коленных и ахилловых рефлексов. Отмечаются парезы верхних и нижних конечностей, атрофия мышц кистей и стоп, мышц голени (в основном икроножных мышц), редко мышц бедер [171]. Двигательные нарушения обычно выявляются позже чувствительных в дистальных отделах нижних конечностей, затем на верхних конечностях. При благоприятном течении процесс не распространяется [90]. Снижается мышечный тонус конечностей. Часты нарушения походки. Вегетативные нарушения проявляются акроцианозом и гипергидрозом [95]. Температура кожи при выраженных формах полиневропатии на стопах значительно ниже, чем у здоровых лиц [131, 169].

Патогенетические механизмы поражения нервной ткани при алкоголизме достаточно сложны. Известно, что поражение печени приводит к нарушению её антитоксической функции и, как следствие, токсическому поражению ЦНС, прежде всего диэнцефальных отделов. Также одну из ведущих ролей в патологическом процессе играют нарушения обмена витаминов группы В (В1, В6) – алиментарный фактор [47, 94, 162, 221]. Считается, что при дефиците витамина В1 в организме накапливаются метаболиты пировиноградной кислоты, воздействие которых на лимбическую систему способствует поддержанию влечения к алкоголю, нарушению энергетических процессов, развитию изменений в нервной ткани. Алиментарный дефицит тиамин (витамин В1) при хроническом злоупотреблении объясняется следующими причинами: 1) недостаточным

содержанием тиамин в пище; 2) недостаточным усвоением тиамин (синдром мальабсорбции, обусловленный алкогольным поражением слизистых оболочек желудка и кишечника); 3) недостаточным преобразованием тиамин в тиаминпирофосфат (ТПФ) вследствие характерного для этих больных нарушения процессов фосфорилирования [137]. ТПФ является активной частью ферментов так называемой ТПФ-зависимой группы: α -кетоглутаратдегидрогеназы (АКГДГ), пируватдегидрогеназы и транскетолазы. ТПФ-зависимые ферменты катализируют ряд биохимических реакций, важных для нормального функционирования нервной ткани, и со снижением их активности связывают нейрометаболические сдвиги, возникающие при метилалкогольной церебральной атрофии, энцефалопатии Вернике и других формах поражения ЦНС при злоупотреблении.

Окисление этанола в организме происходит тремя основными путями: с помощью алкогольдегидрогеназы, каталазы и так называемой микросомальной этанолаксилирующей системы (МЭОС), в результате чего этанол переходит в ацетальдегид, затем ацетальдегид переходит в ацетат, посредством другого фермента – альдегидрогеназы. Другой особенностью протекания реакций детоксикации этанола и ацетальдегида является образование активных форм этанола (супероксид-радикала, перекиси водорода). При нарушении согласованности этих систем инактивирования резко возрастает токсический эффект этанола.

Хроническое употребление алкоголя приводит к значительному снижению активности алкогольдегидрогеназы в силу развивающегося дефицита NAD^+ и активации пути метаболизма с помощью МЭОС и каталазы. Это приводит к формированию значительных количеств ацетальдегида, который, в силу этого же дефицита NAD^+ и подавления активности альдегидрогеназы, не успевает окисляться в ацетат и накапливается, определяя многие токсические воздействия и нарушения обменных процессов [226, 262].

Известно, что алкоголь обладает неспецифическим действием на нервную систему, которое связано с отсутствием специфических рецепторов. Амфифильность молекул этанола обеспечивает его распределение в организме,

как в водных, так и в липидных фазах, в первую очередь в мембранах клеток центральной и периферической нервной системы [61, 142]. Доказано, что этиловый спирт мембранотоксичен и в результате систематического его употребления повреждается серое и белое вещество головного мозга, что сопровождается утратой миелинизированных волокон и нейронов, постепенным развитием атрофии головного мозга, деградацией микроструктур мозолистого тела, уменьшением нейрональных и глиальных маркеров, что создает основу для нейропсихологических нарушений.

Кроме того, существует натриевая теория демиелинизации при хроническом алкоголизме, в которой говорится, что дестабилизация специфической натрий-зависимой транспортной системы приводит к утрате способности транспортировать инозитол (исходное соединение необходимое для образования миелина), что ведет к распаду белков миелина и обуславливает течение тяжелого демиелинизирующего процесса [182, 187]. Протонная магнитно-резонансная спектрография выявляет у пациентов с хроническим злоупотреблением снижение уровня N-ацетиласпартата, холина, повышение содержания инозитола [162].

В литературе обсуждается вопрос и о возможном участии алюминия в формировании когнитивных нарушений у больных алкоголизмом, в том числе, и при корсаковском психозе. Автором этой гипотезы является W. Davis, который указывает на повышенную проницаемость для алюминия слизистой оболочки кишечника при алкоголизме. Но, тем не менее, он рассматривает «алюминиевый фактор» в качестве одного из многих вероятных для развития алкогольного слабоумия [137]. В работах W. Davis важно указание на то, что алюминий-содержащие лекарственные средства (некоторые антацидные препараты) больным алкоголизмом противопоказаны [207].

Принимая во внимание, выраженное мембранотропное действие этанола, а так же его способность увеличивать проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) для низкомолекулярных соединений, можно предположить изменение проницаемости ГЭБ под влиянием этанола для физиологически

активных веществ, в частности, таких как нейромедиаторы. Выявлено, что снижение функции ГЭБ у человека возникает уже при содержании алкоголя в крови равному 0,2%, то есть до появления клинических признаков проявления заболевания [64].

Множественные и разнообразные эффекты этанола на нервную систему не оставляют сомнений о влиянии его на функцию основных нейромедиаторных систем: серотонинэргическая, норадреналинэргическая, холинэргическая, ГАМК-эргическая системы [24].

С. Ballender и соавт. (1979) выдвинули гипотезу, согласно которой этанол, действуя на серотонинэргические нейротрансмиттерные рецепторы, вызывает «утечку» медиатора из везикул. Хроническое потребление этанола приводит к постоянному дефициту серотонина и снижению его уровня в гипоталамусе, тем самым усиливая алкогольную мотивацию.

Изучение влияния этанола на норадреналинэргическую систему, в частности, процессов синтеза и высвобождения медиатора тирозингидроксилазы [189, 276], позволило сделать выводы, что норадреналинэргическая система принимает активное участие в формировании и поддержании влечения к этанолу на всех стадиях алкоголизма. С ее помощью формируется положительное эмоциональное состояние, эйфория.

Реактивность дофаминэргической системы не имеет существенного значения для формирования алкогольной мотивации. Но при отмене этанола повышенная активность дофаминэргической системы проявляется вегетативными расстройствами и внутренним напряжением.

ГАМК-эргическая система тесно взаимодействует с дофаминэргической системой. А именно, повышение активности ГАМК-эргической системы приводит к ослаблению дофаминэргической системы, и наоборот, ослабление функциональной активности ГАМК-эргической системы значительно повышает активность дофаминэргической системы [97, 214, 218]. В период отмены этанола функциональная активность ГАМК-эргической системы падает, что способствует формированию абстинентного синдрома. Снижение активности ТПФ-зависимых

ферментов, уменьшение содержания ГАМК в ткани мозга, возникающие вследствие этого локальный лактоацидоз и нарушение внутриклеточных энергетических процессов, формируют характерный метаболический фон, предшествующий развитию нейродегенеративных процессов. Завершающим звеном патогенетической цепи, лежащей в основе нарушения мозговых функций и поражения мозгового вещества, является эксайтотоксическое действие глутамата.

Несмотря на то, что ацетилхолин является одним из основных нейромедиаторов ЦНС и представлен во всех структурах головного и спинного мозга, данных о его роли в развитии неврологических проявлений злоупотребления алкоголем имеется мало. Ацетилхолин – относится к четвертичным аммонийным основаниям, осуществляющий передачу нервного возбуждения в ЦНС, вегетативных ганглиях, окончаниях парасимпатических и двигательных нервов. Он образуется в терминальной части холинергических нейронов из ацетилкоэнзима А и холина при участии холинацетилтрансферазы. После высвобождения в синаптическую щель ацетилхолин быстро гидролизуется ферментом ацетилхолинэстеразой на холин и ацетат [204]. Описано восемь групп холинергических клеток, от которых начинаются проводящие пути в структуры ЦНС [279]. Медиальное ядро перегородки и вертикальное ядро диагонального пучка – основные скопления холинергических клеток, от которых начинаются проводящие пути к гиппокампу, поясной извилине, обонятельной луковице и гипоталамусу. От горизонтального края ядра диагонального пучка нервные волокна направляются к обонятельной луковице, тогда как базальное ядро Мейнерта практически полностью обеспечивает иннервацию коры головного мозга и миндалевидных ядер. Ядро ножки моста и латеральное дорсальное ядро покрышки ствола мозга проецируются в таламус; волокна медиальной уздечки направляются к интерпедункулярному ядру, а волокна от парабигеминального ядра – к верхним бугоркам четверохолмия. Холинергические нейроны вырабатывают холинацетилтрансферазу, которая транспортируется в проекционные зоны, где она служит катализатором синтеза ацетилхолина. Вся

холинергическая иннервация коры головного мозга и таламуса человека исходит из этих холинергических образований [130, 270].

Из исследования V. Carson (1974) на мышах, предпочитающих этанол, линии C57BL известно, что однократное введение этанола снижает синтез ацетилхолина. Также хроническое потребление этанола животными до возникновения физической зависимости приводит к значительному снижению концентрации ацетилхолина в целом мозге [211]. В посмертном материале у больных алкоголизмом показано снижение активности ключевого фермента синтеза ацетилхолина из холина – холинацетилтрансферазы в гиппокампе и мозжечке [235]. В последующей работе, проведенной на таком же материале, было подтверждено снижение активности холинацетилтрансферазы в гиппокампе и мозжечке, а также снижение количества мест связывания мускариновых рецепторов в этих структурах [242]. Авторы подчеркивают, что состояние холинергической системы при хроническом злоупотреблении идентично таковой у больных синильными психозами.

1.3 Критерии диагностики энцефалополиневропатии, связанной с хроническим злоупотреблением алкоголем

Клиническая картина заболевания определяется обилием жалоб и симптомов, что требует использования объективных методов обследования. Известно, что основными проявлениями заболевания являются когнитивно-мнестические изменения и поражение нервной системы по полиневритическому типу, что ведет к инвалидизации и изменению качества жизни. В связи с этим необходима ранняя диагностика заболевания. Установлено, что у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами до 50% в течение трех лет и до 80% таких больных в продолжение шести лет при отсутствии лечения когнитивной сферы развивается деменция [162].

Алкогольное поражение мозга, как известно, определяется не только функциональным (нейрохимическим, нейрофизиологическим, нейропсихическим), но и структурными изменениями.

При наличии эмоциональных нарушений, прежде всего депрессивных и тревожных состояний, у пациентов нередко возникают представления об имеющихся выраженных нарушениях памяти, они могут испытывать сложности при выполнении простых нейропсихологических заданий и легко справляться со сложными тестами. В связи с этим до проведения тестирования когнитивных функций рекомендуется оценить эмоциональный статус больного, используя шкалы для выявления депрессии и тревоги (шкала Бека, шкала Гамильтона и другие). Оценка характера когнитивных расстройств с помощью нейропсихологического тестирования (таблицы Шульте, тест «10 слов» А.Р. Лурия, шкала минимального когнитивного дефицита – Mini Mental State Examination (MMSE), батарея лобных тестов) позволяет выявить: возрастные когнитивные нарушения без ограничения повседневной активности, при этом дополнительные исследования не показаны; умеренные когнитивные нарушения и деменцию, при этом рекомендуется дополнительное лабораторное обследование, исследование биоэлектрической активности мозга, выполнение нейровизуализации.

Учитывая связь между биоэлектрическим и химическим состоянием мозговой активности, для регистрации и анализа суммарной биоэлектрической активности мозга, используют электроэнцефалографию [60]. Относительно нейрофизиологических характеристик большинство авторов разделяют точку зрения об отсутствии специфических особенностей электроэнцефалограммы (ЭЭГ) при хроническом злоупотреблении алкоголем. Отмечают общие неспецифические характерные черты ЭЭГ большинства пациентов – диффузные изменения формы, выраженности и распределения основных ритмов и изменение реактивности ЭЭГ на внешние раздражения [60].

Исследования В.А. Глазкова и Н.Е. Свидерской (2006), проводивших сравнительный анализ пространственной организации ЭЭГ при алкоголизме,

позволили выделить некоторые гендерные различия электрической активности мозга у больных с хроническим злоупотреблением. У женщин выявляются более глобальные, чем у мужчин, перестройки пространственной организации ЭЭГ, определяющих особенности течения и прогрессивности заболевания.

Многие работы посвящены анализу вызванных (или событийных) потенциалов для объяснения изменений в биоэлектрической активности мозга. Вызванные потенциалы регистрируются на дискретные зрительные, слуховые или иные сенсорные стимулы. Эти потенциалы отражают состояние переработки информации в различных структурах (нервных ансамблях) мозга [36].

Существуют данные, что алкоголь вызывает уменьшение амплитуды слухового когнитивного вызванного потенциала [231]. Употребление 100 г крепкого алкоголя вызывает уменьшение амплитуды поздних компонентов, как зрительных, так и соматосенсорных, вызванных потенциалов при центральных отведениях. Ранние компоненты почти не меняются. Полученные данные указывают на преимущественное подавляющее влияние алкоголя на подкорковые структуры (в частности, на ретикулярную формацию), а не на кору, как полагали ранее [165].

В последнее время большое значение придается своевременной диагностике когнитивных нарушений и возможному предупреждению развития деменции [249, 271]. Широко применяется метод регистрации КВП, позволяющий объективно оценить состояние когнитивных функций, связанных с восприятием и обработкой информации [36, 59, 253]. Предполагают, что генератором волны P300 является гиппокамп, непосредственно участвующий в функциях памяти. Результаты исследований, проводимых до настоящего времени, свидетельствуют о противоречивых данных по количественным изменениям КВП при умеренных когнитивных расстройствах [197, 228, 267]. Так же выделяется форма легких когнитивных расстройств, предшествующих развитию УКР [55].

В литературе мало данных о сопоставлении клинических, неврологических, нейропсихологических и электрофизиологических характеристик когнитивных

нарушений при дисметаболической энцефалопатии алкогольного генеза. Отсутствует количественный и качественный анализ электрофизиологических данных у пациентов с УКР в зависимости от характера нейропсихологической картины [161].

Большую нишу в диагностике поражения вещества мозга занимают методы нейровизуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография головного мозга, позитронно-эмиссионная томография). При анализе результатов у данной группы пациентов выявляется диффузная корковая атрофия с относительно небольшим расширением боковых желудочков, очаги демиелинизации в стволе мозга при центральном понтинном миелолизе, атрофия коры мозжечка при мозжечковой дегенерации [55, 185]. Некоторые авторы считают наиболее характерным и патогенетически значимым для алкогольных когнитивных нарушений поражение подкорковых структур мозга [174, 273]. Так же известно, что большой чувствительностью к алкоголю обладает лобная кора, особенно ее префронтальная область [136].

Для визуализации функциональной активности мозга при алкоголизме применяется метод позитронно-эмиссионной томографии. При этом установлено снижение уровня церебрального метаболизма глюкозы в лобных областях мозга, которое коррелирует с нарушением выполнения некоторых нейропсихологических тестов. При длительном отказе от приема алкоголя наблюдается нормализация этого вида метаболизма [164].

Использование магнитно-резонансной томографии для анализа гиппокампа у больных алкоголизмом позволило выявить его редукцию и наличие большого объема цереброспинальной жидкости в связи с расширением мозговых желудочков у лиц обоего пола [238, 239].

Для диагностики характера двигательных расстройств, в целях дифференциации нейрогенного и миогенного компонентов, уточнения уровня и степени поражения нервных стволов, выявления субклинического поражения с возможностью проследить динамику и определить прогноз заболевания

необходимо нейрофизиологическое обследование (электронейромиография и регистрация соматосенсорных вызванных потенциалов) [14]. ЭНМГ-метод регистрации и анализа вызванных потенциалов мышц и нервов при электрической стимуляции нервных стволов [158]. К вызванным потенциалам относят М-ответ, невральные потенциалы, Н-рефлекс, F-волну. Данные ЭМГ и ЭНМГ при алкогольной полиневропатии отражают нейрогенный характер процесса с преимущественным поражением в одних случаях – миелиновых оболочек, в других – аксонов [109].

Для первично аксональной дегенерации характерно снижение амплитуды потенциала действия чувствительных нервов и амплитуды М-ответа при отсутствии увеличения ее длительности [79, 114]. Для первично аксональной дегенерации с вторичной демиелинизацией характерно снижение скорости проведения импульса (СПИ) [60, 121, 278], поражению центральной части аксона соответствует появление фибрилляций.

Существует закономерность поражения нервных волокон. Наиболее чувствительные к токсическому влиянию алкоголя тонкие волокна, что может приводить к избирательной потере болевой или температурной чувствительности, парестезиям, спонтанным болям при отсутствии парезов и даже при нормальных рефлексах. Однако, неоспорим факт повреждения не только тонких, но и толстых нервных волокон [244]. Уже на ранней стадии заболевания с клиническими признаками или без, может быть выявлено повреждение тонких волокон [215]. Многочисленные зарубежные исследования [270] показали, что в большинстве случаев поражаются оба типа нервных волокон, но могут поражаться изолированно только тонкие или только толстые волокна.

При сопоставлении клинических и нейрофизиологических (по данным ЭНМГ) проявлений выявлены асимптомные формы течения полиневропатии при хроническом злоупотреблении при тяжелых и умеренных изменениях на ЭНМГ, в противовес – наличие пограничных ЭНМГ-нарушений либо даже их отсутствие у пациентов с клиническими жалобами. Наоборот, при болевых формах вероятно

избирательное поражение тонких слабомиелинизированных волокон, изменения которых могут не улавливаться при рутинном ЭНМГ-обследовании, в то же время боль беспокоит больного. Однако в целом наблюдается высоко достоверная корреляция между данными ЭНМГ-обследования и клиническим состоянием пациента [31, 176].

1.4 Методы лечения

Современная терапия включает базисное лечение, симптоматическое и социально-психологическую адаптацию. Подход к лечению неврологических проявлений у лиц с хроническим злоупотреблением алкоголем основан на индивидуальном течении заболевания. Комплексность лечебных мероприятий – важное условие при планировании лечения.

Базисная терапия направлена на предупреждение дальнейшего повреждения головного мозга и периферической нервной системы, а также на достижение стабилизации в течение максимально возможного периода. Наиболее эффективное лечение – при обратимых нарушениях когнитивных функций и полиневропатии. При этом основным условием лечения является отказ от алкоголя.

Когнитивные нарушения и проводимость по нервным стволам значительно улучшаются при назначении витаминов группы В [55, 109, 162]. Следует отметить, что корреляции между степенью когнитивных нарушений и степенью атрофии мозга нет [55].

В связи с тем, что основным звеном когнитивных расстройств, а так же стойких чувствительных и двигательных расстройств является холинэргический дефицит, этиопатогенетическая терапия при нейродегенеративных заболеваниях должна включать ингибиторы ацетилхолинэстеразы [1, 162]. Увеличение

концентрации ацетилхолина в мозге способствует росту нейронов и увеличению числа синапсов, то есть оказывает выраженный нейропластический эффект. Активирующее влияние некоторых ИХЭ двойного действия (периферического и центрального), в частности ипидакрина (нейромидина), на холинергическую систему ЦНС связано не только со стимуляцией нейронов головного мозга, но и с усилением сенсорной афферентации, что приводит к субъективному улучшению концентрации внимания, нормализации цикла сон-бодрствование, улучшению качества сна, а также оперативной памяти [130].

Учитывая, что 40-50% пациентов с когнитивными расстройствами сосуществуют с цереброваскулярными заболеваниями, им рекомендуется коррекция сосудистых факторов риска.

При выраженных тревожных расстройствах и депрессии у лиц с когнитивными нарушениями алкогольного генеза показаны антидепрессанты, не обладающие холинэргическим эффектом, поскольку они могут усилить когнитивный дефицит.

Рекомендуется прием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, среди них один из эффективных препаратов – милнациприн, обладающий выраженным антидепрессивным эффектом и хорошей переносимостью, поскольку он не взаимодействует с цитохромом P450 и не метаболизируется в печени [106].

Неоспорим факт использования дезинтоксикационных мероприятий [136, 141, 182].

Сочетание алкогольной полиневропатии с токсическим поражением печени требует применения гепатопротекторов, кортикостероидных и анаболических гормонов [179, 212, 215].

Широко применяются антиоксиданты, действие которых направлено на предохранение организма от повреждающего действия свободных радикалов, эндоневральной гипоксии, отека, и, что особенно важно – оксидантного стресса, одного из значимых факторов патогенеза невропатий [109].

Также показано использование сосудорасширяющих средств при преобладании ангиоспазма, для уменьшения гипоксических нарушений в нервных стволах, улучшения микроциркуляции, улучшения доставки к нервам веществ, обеспечивающих энергетические потребности нервных клеток. А при затруднении венозного оттока – венотоников [38].

Для лечения ирритативно – болевых синдромов используют трициклические антидепрессанты, антиконвульсанты, местные анестетики, антагонисты NMDA-рецепторов, нестероидные противовоспалительные средства [5].

Широко применяются физиотерапевтические методы лечения, назначаемые с учетом этиологии, патогенеза, особенностей клинических проявлений, формы и стадии заболевания, что уменьшает медикаментозную нагрузку, позволяет сократить сроки госпитализации, улучшить показатели здоровья и качества жизни, уменьшить экономические затраты на реабилитацию этой группы больных [18, 166]. Показаны физические упражнения для укрепления мышц и предотвращения развития контрактур [171].

Однако недостаточное количество работ посвящено комплексной оценке действия нейропротективных препаратов и их месту в лечении неврологических проявлений при хроническом злоупотреблении алкоголем в рамках нормализации психоэмоционального фона, коррекции течения заболевания, снижение частоты осложнений. Разработка современной схемы диагностики и лечения данной патологии относится к числу приоритетных задач, направленных не только на лечение, но и предупреждение развития грозной симптоматики на ранней стадии заболевания.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика клинических наблюдений

Диссертационное исследование осуществлялось на базе СПб ГБУЗ Городской Мариинской больницы.

Исследование было открытым, сравнительным, контролируемым. Формирование групп проводилось на основании неврологического дефицита, алкогольного анамнеза и документированного диагноза дисметаболической энцефалополиневропатии алкогольной природы.

В исследование были включены 101 пациент с диагнозом дисметаболическая энцефалополиневропатия, связанная со злоупотреблением алкоголем, вне острых неврологических состояний. Возраст исследуемых составлял от 30 до 60 лет включительно (средний возраст $46,5 \pm 8,5$), обоего пола (мужчины 68%, женщины 42%), имеющие высшее специальное образование и занимающиеся интеллектуальным трудом (таблица 1). Все больные поступили по направлениям городских поликлиник и скорой помощи. На момент обследования пациенты находились вне алкогольного делирия, абстиненции и не употребляли алкоголь.

Критериями исключения были:

- тяжелое состояние пациента, затрудняющее оценку клинической эффективности исследуемых препаратов;
- гиперчувствительность к исследуемым препаратам;
- наличие серьезной сопутствующей патологии, затрудняющей интерпретацию результатов лечения (злокачественные новообразования, острое нарушение мозгового кровообращения, эпилепсия, застойная сердечная недостаточность (NYHA класс II-IV), почечная недостаточность (креатинин более 0,18 ммоль/л), лихорадка);

- неспособность пациента понять процедуру исследования или невозможность посетить врача после лечения.

Таблица 1 – Распределение исследуемых больных по полу и возрасту

Распределение по возрасту	Мужчины		Женщины		Итого	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Группа I (n=34)						
30-39 лет	5	14,7	2	5,8	7	20,5
40-49 лет	5	14,7	5	14,7	10	29,4
50-59 лет	9	26,6	5	14,7	14	41,3
60 лет	3	8,8	0	0	3	8,8
Группа II (n=32)						
30-39 лет	4	12,5	0	0	4	12,5
40-49 лет	10	31,2	5	15,7	15	46,9
50-59 лет	5	15,7	7	21,8	12	37,5
60 лет	1	3,1	0	0	1	3,1
Группа III (n=35)						
30-39 лет	3	8,5	1	2,8	4	11,3
40-49 лет	11	31,6	6	17,1	17	48,7
50-59 лет	10	28,7	0	0	10	28,7
60 лет	3	8,5	1	2,8	4	11,3

Длительность злоупотребления алкоголем у исследуемых больных соответствовала диапазону от 5 лет до 20 лет, в среднем $8,3 \pm 4,9$ лет.

Референтно больные были разделены на 3 группы. Первую группу составили 34 пациента, получающие нейромидин по следующей схеме: в растворе

15 мг внутримышечно 10 дней, далее таблетки нейромидин 20 мг по 1 таблетке 3 раза в день 2 месяца, вазоактивные препараты. Вторую группу пациентов составили 32 человека, получающие таблетки метадоксил 500 мг по 1 таблетке 3 раза в день на протяжении 2 месяцев на фоне вазоактивной, антигипертензивной терапии при необходимости. В группу сравнения вошло 35 пациентов, получающих вазоактивную, антигипертензивную терапию по требованию. Исключался прием пациентами контрольной и основных групп ноотропных препаратов, витаминов, препаратов тиоктовой и янтарной кислоты.

Каждый пациент получал полную информацию о препарате и его свойствах, о цели и принципах исследования и давал письменное согласие на участие в исследовании.

2.2 Клинико-лабораторное и неврологическое обследование больных

Выраженность субъективных симптомов у исследуемых пациентов часто не соответствовала реальной тяжести имеющихся неврологических нарушений, которые играют ведущую роль в самочувствии и качестве жизни пациентов. Также, учитывая сложность и многообразие патогенетических механизмов поражения нервной системы при хроническом алкоголизме, большое значение придавалось не только сбору анамнеза, рутинному соматическому и неврологическому осмотрам, но и дополнительным методам исследования.

Всем больным было проведено комплексное клинико-неврологическое, нейропсихологическое, лабораторное и инструментальное обследование, результаты которого вносились в формализованную карту наблюдения за пациентом.

Неврологический осмотр включал в себя оценку высших психических функций, оценку функционирования черепно-мозговых нервов, состояние двигательной систем и мозжечка, функциональное состояние чувствительной

и вегетативной сферы, рефлексов (физиологических, патологических). Проводился по общепринятой методике с помощью неврологического молоточка.

Болевая чувствительность проверялась при помощи иглы. Укол наносился легко и быстро, не травмируя кожу пациента, от концевых фаланг пальцев проксимально.

Биохимический анализ крови включал определение концентрации общего белка, мочевины, креатинина, калия, натрия, билирубина, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, показателей липидного обмена (холестерин, триглицериды, липопротеины высокой и низкой плотности), глюкозы крови и проводился на биохимическом анализаторе энзиматическим методом по стандартным методикам с использованием реагентов производителя.

2.3. Нейropsychологическое тестирование

Всем исследуемым пациентам (101 человек) проводилось нейропсихологическое тестирование, как объективный способ оценки состояния когнитивных функций от легких нарушений до деменции, а также помогающее выявить наличие депрессии, тревожных состояний. Эта методика имеет большое значение при раннем выявлении нарушений со стороны когнитивной сферы, еще до появления выраженной неврологической симптоматики и жалоб пациента, а также при оценке эффективности лечения и прогнозе течения заболевания.

2.3.1 Шкала депрессии Бека

Шкала оценки депрессии Бека, предложена А.Т. Беком в 1961 году и разработана на основе клинических наблюдений автора, позволивших выявить

ограниченный набор наиболее релевантных и значимых симптомов депрессии и наиболее часто предъявляемых пациентами жалоб. Она позволяет оценить когнитивно-аффективную сферу и соматические проявления депрессии. Состоит из 21 групп утверждений, каждое из которых оценивается от нуля до трех баллов, в соответствии с нарастанием тяжести симптомов. Оценка результатов производится посредством суммирования баллов за все вопросы, при этом вопросы с 1 по 13 оценивают когнитивно-аффективную сферу (С-А), с 14 по 21 (S-P) соматические проявления. Чем меньше результат теста в баллах, тем меньше выражена депрессия: 0-9 баллов – отсутствие депрессивных симптомов; 10-15 – легкая депрессия (субдепрессия); 16-19 – умеренная депрессия; 20-29 – выраженная депрессия (средней тяжести); 30-63 – тяжелая депрессия.

2.3.2 Скрининговая шкала оценки когнитивного состояния Mini Mental State Examination (MMSE)

Всем пациентам проведена оценка когнитивного дефицита по шкале MMSE, которая была создана в 1975 г. M.F. Folstein с соавторами. Она позволила определить ориентировку во времени и пространстве, состояние кратковременной и долговременной памяти, оптико-пространственных функций, функции письма, тем самым выявить нарушения когнитивных функций до тяжелой деменции.

Результаты теста получили путем суммирования баллов по каждому из пунктов. Максимальный показатель в этом тесте 30 баллов, что соответствует наиболее высоким когнитивным способностям. Чем меньше результат теста, тем более выражен когнитивный дефицит: 28-30 баллов свидетельствует об отсутствии когнитивного дефицита; 24-27 баллов – умеренные когнитивные нарушения; 20-23 баллов – деменция легкой степени выраженности; 11-19 баллов соответствует деменции умеренной степени выраженности; 0-10 баллов – тяжелая деменция.

Следует отметить, что чувствительность вышеприведенной методики не является абсолютной. При когнитивных нарушениях легкой выраженности

суммарный балл MMSE может оставаться в пределах нормального диапазона. Чувствительность данного теста особенно невелика при деменциях с преимущественным поражением подкорковых структур или при деменциях с преимущественным поражением лобных долей головного мозга.

2.3.3 Монреальская шкала (MoCA)

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA-тест) в настоящее время рекомендуется большинством современных экспертов в области когнитивных нарушений для широкого использования в повседневной клинической практике.

Шкала была разработана для быстрой оценки при умеренной когнитивной дисфункции. Она оценивает различные когнитивные сферы, такие как внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, «лобные» функции (тест соединения букв и цифр, беглость речи, обобщения и др.), номинативную функцию речи (называние животных), зрительно-пространственный праксис (кубик, часы), абстрактное мышление, счет и ориентацию. Время проведения теста составляет примерно 10 мин. Максимально возможное количество баллов – 30, при этом 26 и более считается нормальным. Эта методика может применяться для диагностики как сосудистых, так и первично-дегенеративных когнитивных нарушений, разной степени выраженности.

2.3.4 Таблицы Шульте

Позволили исследовать оптико-пространственный гнозис, скорость сенсомоторных реакций, объем и способность к переключению внимания, динамику работоспособности.

Тестирование проводится с помощью специальных таблиц (в количестве пяти), в которых числа расположены в произвольном порядке от 1 до 25. Врач секундомером отмечает время, затраченное пациентом на отыскание чисел. Основным показателем оценки – время выполнения, а так же количество ошибок отдельно по каждой таблице.

По результатам выполнения каждой таблицы может быть построена «кривая истощаемости (утомляемости)», отражающая устойчивость внимания и работоспособность в динамике. В норме на одну таблицу тратится 35-40 секунд. Также с помощью этого тестирования, можно выяснить:

- а) эффективность работы;
- б) психическую устойчивость, где показатель результата меньше 1,0 свидетельствует о хорошей выносливости, достаточном внимании;
- в) степень вработываемости, где показатель меньше 1,0 говорит о хорошей работоспособности и приспособительных особенностях нервной системы.

2.3.5 Тест «10 слов» А.Р. Лурия

Нейропсихологическое обследование по методу А.Р. Лурия было направлено на оценку состояния высших познавательных функций. Данная методика позволяет исследовать: кратковременную и долговременную память, как слухоречевую, так и зрительную (объем и динамика запоминания); объем активного внимания.

Пациенту предлагается запомнить на слух 10 слов, произнесенных доктором, затем воспроизвести (порядок не важен). Число повторений – 5. Через час, пациенту предлагается вспомнить слова, произнесенные доктором, без напоминания. По полученному протоколу составляется график, кривая запоминания. По форме кривой можно делать выводы относительно особенностей

запоминания. Кривая запоминания может указывать на ослабление внимания, утомляемость. Повышенная утомляемость регистрируется в том случае, если испытуемый сразу воспроизвел 8-9 слов, а затем, с каждым разом все меньше и меньше (кривая на графике не возрастает, а снижается). Кроме того, это может свидетельствовать о забывчивости и рассеянности. Зигзагообразный характер кривой свидетельствует о неустойчивости внимания. Кривая, имеющая форму «плато», свидетельствует об эмоциональной вялости, отсутствии заинтересованности. Число слов, удержанных и воспроизведенных час спустя, характеризуют долговременную память.

2.3.6 Опросник оценки качества жизни SF-36

Оценка качества жизни проводилась на основании опросника SF-36, который впервые был представлен на общее использование Ware (1988) и Sherbourne (1992) и применен более чем в 4 000 исследований в 50 странах. Опросник SF-36 создан для удовлетворения психометрических стандартов и обеспечивает комплексное, количественное определение качества жизни по шкалам физического – РН (физическое функционирование – PF; ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием – RP; интенсивность боли – BP; общее состояние здоровья – GH), а так же психического субъективного самочувствия – МН (психическое здоровье – MH; ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием – RE; социальное функционирование – SF; жизненная активность – VT). Максимальной удовлетворенности соответствует оценка в 100 баллов. Опросник включает в себя 36 вопросов, 8 шкал – время заполнения больными 10-15 минут.

2.4 Методика исследования биоэлектрической активности мозга с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ)

Большей части исследуемых пациентов (92) была выполнена электроэнцефалография. Для регистрации биоэлектрической активности мозга использовался электроэнцефалограф Nicolet. Характеристики снятия ЭЭГ были следующими: скорость развёртки 30 мм/сек, режекторный фильтр включён, ФВЧ 0,3 сек., ФНЧ 30 Гц, усиление амплитуды сигнала 50 мкВ.

ЭЭГ регистрировалась с помощью наложенных на кожную поверхность головы (скальп) отводящих электродов, скоммутированных в единую цепь со специальной усилительной техникой по международной схеме 10-20 (16 активных электродов). Референтные электроды располагались на мочках ушей. Для минимизации контактного сопротивления между электродом и скальпом в месте наложения электрода кожу обезжировали раствором спирта и между электродом и кожей клали специальную электропроводную пасту. Производилась запись ЭЭГ покоя, ЭЭГ реакция активации (открывания и закрывания глаз), ЭЭГ фотостимуляции, ЭЭГ гипервентиляции.

При расшифровке ЭЭГ покоя описывались следующие параметры: частота сигнала (ритм: дельта (Δ) диапазон (0,5-3 Гц), тэта (θ) диапазон (4-6 Гц), альфа (α) диапазон (8-13 Гц), бета (β) диапазон (14-40 Гц)), выраженность ритма и его распределение, симметрия, образ, форма, наличие гиперсинхронизации, стабильность, амплитуда, указывались доминирующий и субдоминирующий ритм, генерализованная активность, частота и характеристика вспышек и пароксизмов с топической диагностикой, описывались очаговые изменения.

В описании реактивной (активационной) ЭЭГ обращалось внимание на: характер и диапазон изменения биоэлектрической активности на стимуляцию, топическое распределение, длительность изменений, скорость угасания при применении повторных стимулов одного типа. При гипервентиляции, также учитывалось время от начала нагрузки до появления ответа.

2.5 Нейровизуализационные методы обследования

Для выявления очаговых и диффузных изменений вещества головного мозга, оценки внутренней атрофии [222, 227, 237] большинству исследуемых пациентов (92) была выполнена магнитно-резонансная томография (17) и компьютерная томография (75).

МРТ головного мозга проводилось на томографе Siemens Avanto (2008) с напряженностью поля в 1,5 Тл. КТ диагностика на томографе Siemens Somatom Emotion со спиральным режимом 16.

В настоящее время мнения по поводу использования высокопольной МРТ в диагностике дисциркуляторной энцефалопатии неоднозначны. В то же время, принято считать, что в топической диагностике мелких очагов демиелинизации низко и среднепольная магнитно-резонансная томография является недостаточно информативной [149, 208].

Оценка результатов МРТ и КТ включала качественное изучение структурных изменений головного мозга и количественный анализ площади участков изменения интенсивности сигнала, исключение объемных образований и острого нарушения мозгового кровообращения, оценка размеров желудочковой системы головного мозга, церебровентрикулярных индексов.

2.6 Метод слуховых когнитивных вызванных потенциалов (P300)

Слуховые когнитивные вызванные потенциалы (P300) были изучены у 97 больных. Исследование P300 проводилось в ситуации случайно возникающего события («odd-ball» paradigm, J. Polich, 1993). Сущность метода заключается в условиях опознания испытуемым значимого редкого стимула – тонового щелчка

(с частотой наполнения 2 000 Гц) среди частых незначимых слуховых стимулов (1 000 Гц). Длительность подаваемого стимула – 50 мс, интенсивность – 80 дБ. Частота подачи стимула – 1 раз в секунду. Стимулы подавались бинаурально и появлялись в псевдослучайной последовательности (30% значимых и 70% незначимых стимулов). Использовались отведения по международной схеме 10/20, заземляющий электрод Fpz. Чувствительность – 5 мкВ/деление; полоса частот 0,2-30 Гц; эпоха анализа – 750 мс. Число усреднений для значимых стимулов было от 20 до 30. Автоматически проводилось раздельное усреднение ответов на предъявляемые редкие – опознаваемые значимые и частые – незначимые стимулы. Оценивались следующие характеристики: латентность (мс) пиков P1, N1, P2, N2, P3, N3; амплитуда (мкВ) N1-P2, N2-P3. Вызванные потенциалы выделялись с помощью нейроусреднителя Viking IV (Nicolet). Интерпретация результатов проводилась с учетом возраста по В.В. Гнездицкому (1997).

2.7 Методика исследования функционального состояния и характера поражения нервных волокон при помощи электронейромиографии

Для определения характера и динамики патологического процесса поражения периферических нервов у 91 больного выполнена электронейромиография (ЭНМГ) до и после курса лечения.

Электронейромиографические показатели регистрировались на аппарате «Viking Select» (Nicolet).

При проведении ЭНМГ применяли методики, описанные Б.М. Гехтом с соавт. (1997), В.Н. Команцевым и В.А. Заболотных (2001), Л.Р. Зенковым и М.А. Ронкиным (2011).

Сущность метода заключается в оценке функционального состояния нервно-мышечной системы, основанной на регистрации биоэлектрической активности мышц и периферических нервов.

При исследовании моторных порций *n.medianus*, *n.tibialis* оценивались: амплитуда моторного ответа (М-ответ), форма М-ответа, длительность М-ответа, площадь М-ответа, латентность М-ответа, скорость проведения импульса (СПИ), резидуальная латентность (РЛ). Для оценки М-ответа срединного нерва использовали биполярный способ отведения: один электрод являлся активным, второй – референтным. При этом активный регистрирующий электрод располагался в области двигательной точки мышцы, иннервируемой исследуемым нервом (на середине линии соединяющей боковую поверхность первого пястно-фалангового сустава и головку головчатой кости); референтный электрод – в области сухожилия данной мышцы или в месте прикрепления сухожилия к костному выступу (на уровне межфалангового сустава первого пальца). Заземляющий электрод выше запястья. При исследовании *n.tibialis* стимулирующий электрод с электропроводной пастой был фиксирован на внутренней поверхности лодыжки. Заземляющий электрод установлен проксимальнее стимулирующего электрода.

При исследовании сенсорных порций *n. radialis superficialis*, *n.suralis* оценивались: амплитуда потенциала действия (ПД), форма ПД, длительность ПД, площадь ПД, латентность ПД, СПИ по сенсорным волокнам. При исследовании сенсорных волокон поверхностной ветви лучевого нерва активный электрод накладывался на плечевую поверхность дистальной трети предплечья. При регистрации сенсорного ответа икроножного нерва активный электрод располагался на 2 см ниже и на 1 см сзади от латеральной лодыжки, референтный электрод – на 3 см дистальнее, стимулирующий электрод – по ходу икроножного нерва на заднелатеральной поверхности голени. При правильном расположении стимулирующего электрода больной ощущал иррадиацию электрического импульса.

Регистрация биоэлектрических сигналов проводилась с помощью поверхностных монополярных электродов. Стимуляция нерва производилась электрическими импульсами прямоугольной формы длительностью от 0,1 до 1,0 мс (в зависимости от возбудимости нерва), которые наносили с помощью накожных биполярных электродов. Стимулирующий электрод ориентировали таким образом, чтоб его катод был ближе к регистрирующему активному электроду, чем анод. Для заземления использовались ленточные электроды, которые накладывались вокруг конечности между стимулирующим и регистрирующим электродами.

При проведении ЭНМГ с регистрацией М-ответа полоса пропускания частот усилителя устанавливалась от 2 Гц до 10 кГц, использовались чашечковые хлорсеребряные регистрирующие электроды.

При проведении ЭНМГ с регистрацией сенсорного потенциала полоса пропускания частот усилителя устанавливалась от 5 Гц до 10 кГц, производилась антидромная стимуляция, применялся режим усреднений (8 усреднений), регистрирующие и стимулирующие электроды располагались в проекции исследуемого нерва.

Трактовка результатов осуществлялась по следующим принципам: снижение СПИ моторных или сенсорных нервов является признаком нарушения проведения по высокомиелинизированным нервным волокнам; увеличение депрессии СПИ, приводящее к увеличению длительности М-ответа и сенсорного потенциала, отражает нарушение проведения по миелинизированным волокнам; снижение амплитуды невральноего потенциала указывает на наличие аксонального поражения сенсорного нерва; для аксонального поражения моторных нервов характерно так же снижение амплитуды М-ответа при отсутствии увеличения его длительности; увеличение резидуальной латентности отражает замедление проведения импульса по дистальным немиелинизированным участкам нерва [60, 79, 114]. При оценке результатов использовались данные нормативных значений Jay A. Lieson, Dong M. Ma (1992).

2.8 Статистический анализ

Интерпретация нейропсихологических, клинико-электрофизиологических, нейровизуализационных показателей проведена до и после лечения в группах пациентов с дисметаболической энцефалополиневропатией. Результаты исследований подверглись индивидуальному анализу, обобщались, группировались и подвергались статистической обработке с использованием современных адекватных методов математико-статистического анализа (Microsoft Excel 2013 и SPS 21, Past). Описательная статистика при нормальном распределении признака (в соответствии с результатами теста Колмогорова-Смирнова) была представлена в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Описательная статистика качественных признаков была представлена также в виде абсолютных и относительных частот (процентов). Для сравнения двух независимых групп по одному признаку применялись U-критерий Уитни-Манна, критерий χ^2 , точный критерий Фишера (в случаях малых выборок). Для сравнения двух зависимых групп по одному признаку использовались критерий Вилкоксона. Сравнение трех независимых групп по одному признаку проводилось методом однофакторного дисперсионного анализа вариаций по Краскелу-Уоллису. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$. Для выявления взаимосвязи двух признаков применялся непараметрический корреляционный анализ по Спирмену.

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ И АНАЛИЗ КЛИНИКО-ПСИХОМЕТРИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ЛИЦ, ЗЛОУПОТРЕБЛЯЮЩИХ АЛКОГОЛЕМ В ИЗУЧЕННЫХ ДОЗИРОВКАХ, И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

3.1 Клиническая характеристика обследованных пациентов

Наиболее частыми жалобами среди исследуемых пациентов были жалобы на нарушение памяти, внимания, повышенную тревожность и усталость, головные боли, головокружение несистемного характера, снижение работоспособности, ощущение ползания мурашек или похолодания кистей и стоп, редко шаткость походки. Головная боль, в большинстве случаев, носила «давящий», «сжимающий» или «распирающий» характер. С нестабильной локализацией, но отмечалось преобладание в лобно-теменно-височных областях. Пациенты отмечали зависимость головной боли от стрессовых ситуаций (85%), переутомления (90%), метеорологических факторов (60%).

При исследовании неврологического статуса преобладала микроочаговая рассеянная симптоматика в виде: установочного горизонтального нистагма в крайних отведениях глазных яблок; изменения рефлекторного фона; двухсторонней легкой мозжечковой недостаточности более чем у половины исследуемых; редких чувствительных нарушений с доминированием в нижних конечностях в виде гипестезии и гиперестезии, которые выявлялись, преимущественно, на фоне сниженного рефлекторного фона; двигательных расстройств, симптомов орального автоматизма, патологических стопных и кистевых знаков зафиксировано не было. Основные характеристики неврологического статуса представлены в таблице 2.

Выявленные симптомы проявлялись приблизительно с равной частотой во всех группах больных. Обращало на себя внимание преобладание жалоб субъективного характера во всех группах сравнения, нежели наличие объективной неврологической недостаточности.

Таблица 2 – Частота основных симптомов у обследуемых больных

Симптомы	Группа I		Группа II		Группа III	
	n=34		n=32		n=35	
	n	%	n	%	n	%
<i>Субъективные жалобы</i>						
периодические диффузные головные боли	26	76,5	22	68,8	26	74,3
забывчивость	25	73,5	28	87,5	30	85,7
повышенная тревожность	30	88,2	27	84,4	30	85,7
головокружение	12	35,3	12	37,5	10	28,6
повышенная утомляемость	18	52,9	15	46,9	18	51,4
ночные судороги в икроножных мышцах	6	17,6	5	15,6	7	20,0
ощущение онемения кистей и стоп	12	35,3	13	40,6	9	25,7
дрожание рук	5	14,7	4	12,5	7	20,0
шаткость походки	5	14,7	3	9,4	5	14,3
<i>ЧМН: установочный горизонтальный нистагм в крайних отведениях</i>	8	23,5	10	31,3	10	28,6
<i>Гипестезии по типу перчаток и носков</i>						
верхние конечности	4	11,8	4	12,5	3	8,6
нижние конечности	5	14,7	5	15,6	6	17,1
<i>Дистальные парезы</i>	0	0	0	0	0	0
<i>Изменение рефлекторного фона</i>						
повышение сухожильных рефлексов	8	23,5	7	21,9	6	17,1
снижение сухожильных рефлексов	7	6,9	5	4,9	4	3,9

Продолжение таблицы 2

Симптомы	Группа I		Группа II		Группа III	
	n=34		n=32		n=35	
	n	%	n	%	n	%
<i>координаторные нарушение</i>						
интенция при выполнении ПНП	16	47,1	14	43,8	22	62,9
атаксия при выполнении ПКП	17	50,0	20	62,5	25	71,4
неустойчивость в простой позе Ромберга	10	29,4	12	37,5	14	40,0
<i>Симптомы орального автоматизма, патологические кистевые и стопные знаки</i>	0	0	0	0	0	0

3.2 Результаты нейропсихологического тестирования в группах исследования до и после лечения

Ложноположительные результаты, которые могли бы приводить к гипердиагностике когнитивных нарушений, были исключены посредством стандартизации групп, набором лиц, занимающихся интеллектуальным трудом и имеющих среднее или высшее образование. Исключались ситуационная рассеянность и невнимательность, так же не допускались лица в состоянии алкогольного опьянения на момент исследования и накануне. Всем пациентам была объяснена цель и значение нейропсихологического тестирования.

3.2.1 Шкала депрессии Бека

При анализе результатов до лечения во всех группах тяжесть расстройств варьировала от отсутствия депрессивных симптомов (0-9 баллов), проявления

легкой степени депрессивных расстройств (10-15 баллов) до умеренных (16-19 баллов) проявлений депрессии. При подсчете общего балла по шкале Бека учитывались когнитивно-аффективные расстройства и соматические проявления депрессии, где было выявлено преимущественное преобладание соматических нарушений в виде трудности в работе, повышенной утомляемости, засыпания, «поверхностности» сна, озабоченности состоянием здоровья и снижения общего фона настроения.

Средний балл во всех группах до исследования соответствовал легкой степени депрессивных расстройств (10-12 баллов). Лишь у единиц наблюдалась умеренная депрессия (7/101), в большей степени выраженная за счет соматических проявлений депрессии, таких как, снижение интереса к окружающему, тревога за свое здоровье, нарушение сна и аппетита. Тогда как после лечения отмечалась нормализация эмоционального фона, уменьшение показателей по шкале до предела нормативных значений в группах, получающих нейромидин и метадоксил. Сводные результаты тестирования по шкале Бека до и после лечения в исследуемых группах представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Динамика показателей шкалы Бека в группах до и после лечения

Баллы	Группа I	Группа II	Группа III
до лечения			
М	11	10	12
min-max	0-16	0-16	0-17
±m	0,9	0,8	0,8
после лечения			
М	7	6	11
min-max	0-13	0-14	0-17
±m	0,6	0,5	0,7

В первой группе после курсового лечения отмечалась статистически значимая, достоверная, положительная динамика со значительным уменьшением депрессивных расстройств до минимально выраженных в единичных случаях.

Во второй группе выявлены депрессивные расстройства на уровне легких. После курсового лечения также получена положительная динамика в виде нормализации психоэмоционального фона, повышения устойчивости в стрессовых ситуациях и уверенности в своем здоровье, снижения тревожного компонента.

Группа III не отличалась статистически значимыми результатами, хотя отмечена положительная тенденция в виде регресса усталости, нормализации сна и повышения работоспособности у большей части пациентов (рисунок 1).

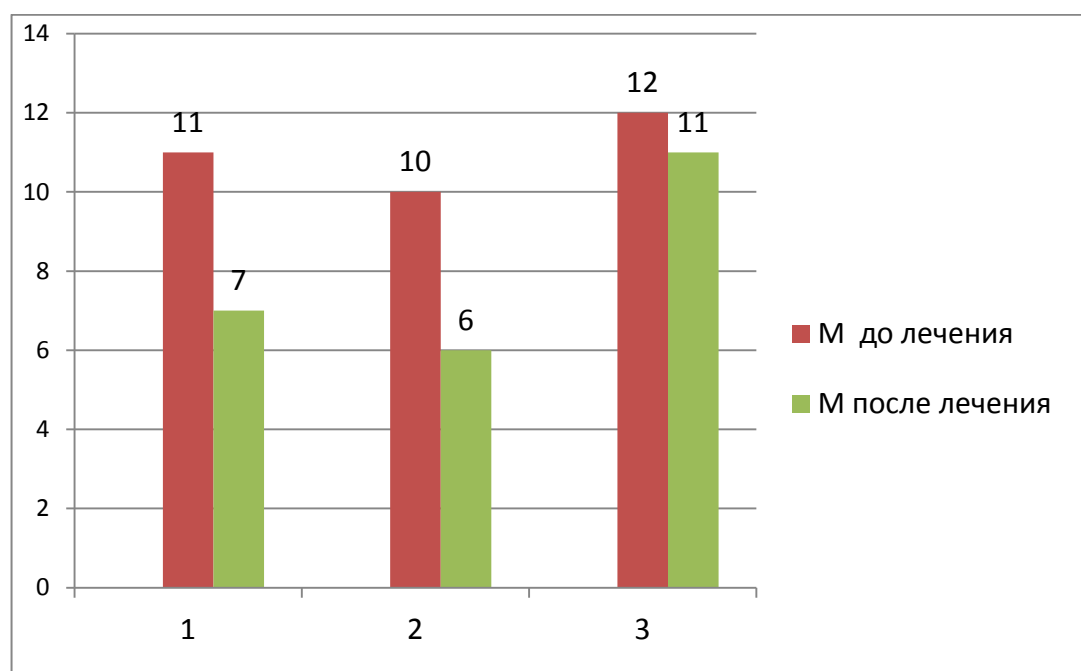


Рисунок 1 – Графическое изображение динамики показателей шкалы Бека в группах.

Нужно отметить, что ни в одной группе не были выявлены грубые психосоматические расстройства, в виде выраженного чувства вины и неуверенности, суицидальных мыслей, аффективности. Сопоставление показателей изменения по шкале Бека в исследуемых группах представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Парные критерии в группах до и после лечения (динамика связанных наблюдений)

Критерии исследования	Группа I р	Группа II р	Группа III р
Критерий Уилкоксона	2,4*10 ⁻⁷	2,5*10 ⁻⁶	0,004
Критерий знаков	1,2*10 ⁻⁶	1,9*10 ⁻⁶	0,002

Исследование показало, что достигнуто достоверно значимое улучшение, в виде нормализации психоэмоционального фона после лечения в группах I и II, тогда как в группе контроля имели место легкие депрессивные расстройства на границе с нормой.

Таким образом, мы получили статистически значимые различия между группами исследования I и III, группами II и III при $p < 0,001$, тогда как группы I и II по результатам статистически не различаются (таблица 5).

Таблица 5 – Результаты исследования эффективности лечения в группах (критерий Краскела-Уоллиса (H))

Критерий Краскела-Уоллиса	Группа I	Группа II	Группа III
Группа I	0	0,8	3,3*10 ⁻⁶
Группа II	1	0	7,7*10 ⁻⁶
Группа III	9,9*10 ⁻⁶	2,3*10 ⁻⁵	0

3.2.2 Таблицы Шульце

Для углубленного исследования степени когнитивных нарушений с учетом динамики временных показателей, проводилась оценка концентрации,

устойчивости и истощаемости внимания с помощью таблиц Шульте. При исследовании отмечались следующие показатели:

а) превышение нормативного времени (40-50 сек), затраченного на указание и называние ряда цифр в таблицах;

б) динамика временных показателей в процессе обследования по всем таблицам;

в) определялась психическая устойчивость и степень вработываемости.

Количественные показатели тестирования внимания при помощи таблиц Шульте до и после курсового лечения в группе I представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Динамика показателей внимания с помощью таблиц Шульте в группе I

Группа I (n=34) / таблица	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5
до лечения (время\сек)					
М	47,3	48,3	48,1	48,7	50,8
min-max	28-79	29-82	30-83	29-90	28-88
±m	12,8	13,6	15,1	16,00	13,9
после лечения (время\сек)					
М	46,9	46,2	44,7*	46,2	45,8**
min-max	35-68	30-68	28-71	29-78	29-77
±m	9,9	10,4	12,8	12,5	12,7
Примечания					
1 *p<0,05.					
2 ** p<0,01.					

При оценке эффективности работы получен средний результат 2 балла (48,6 сек до лечения и 46,1 сек после лечения) с тенденцией к улучшению в группе после лечения. При этом психическая устойчивость и степень вработываемости находились на границе с нарушением (ПУ до и после лечения =1,0; ВР до лечения =0,97, ВР после лечения =1,0). Таким образом,

в группе I можно говорить о нарушении концентрации и устойчивости внимания, о нарушении приспособления нервной системы к данному виду деятельности.

После лечения нейромидином отмечено положительное влияние на когнитивные функции, в частности, уменьшение времени, затрачиваемого пациентом на исследование, ускорение сенсомоторных реакций (рисунок 2).

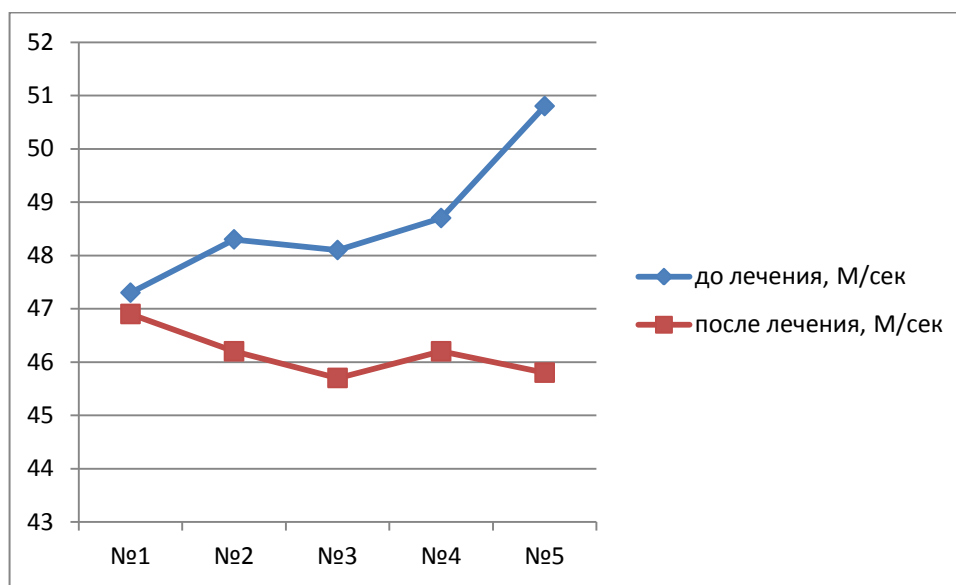


Рисунок 2 – Графическое изображение изменения устойчивости внимания в группе I.

При анализе кривой устойчивости внимания можно отметить недостаточную концентрацию внимания и увеличение времени, затраченного на каждую следующую таблицу, у большинства пациентов до лечения в первой группе. После лечения отмечается тенденция к уменьшению времени, приближению его к нормативным значениям. Однако можно заметить сохраняющуюся незначительную вариабельность внимания у пациентов после лечения.

Количественные характеристики временных затрат по данным таблиц Шульте в динамике в группе II представлены в таблице 7.

Изучение кривой устойчивости внимания во второй группе до лечения показало нарушение концентрации внимания и истощаемости, в виде увеличения времени затрачиваемое на каждую следующую таблицу. После лечения

отмечалось повышение внимания с каждой следующей пробой с незначительным нарушением устойчивости (рисунок 3).

Таблица 7 – Динамика показателей внимания с помощью таблиц Шульте в группе II

Группа II (n=32) / таблица	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5
до лечения (время\сек)					
М	50,1	51	51,4	51,8	52,7
min-max	28-72	30-78	30-83	29-82	30-90
±m	12,5	13,6	12,9	13,20	12,8
после лечения (время\сек)					
М	48,5	48,3	47,5*	47,2**	48,6**
min-max	29-70	30-70	30-72	30-68	29-70
±m	12,4	12,4	11,7	10	10,6
Примечания					
1 * p<0,05.					
2 ** p<0,01.					

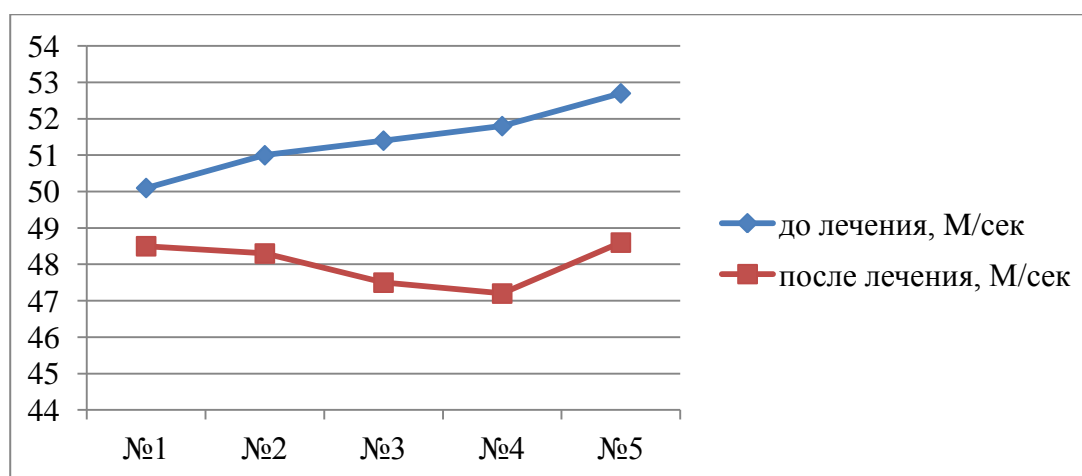


Рисунок 3 – Графическое изображение изменения устойчивости внимания в группе II.

В группе II, также выявлены нарушения внимания до и после лечения на уровне 2 баллов (ЭР до лечения = 51,4 сек., ЭР после лечения = 48 сек.). Степень

вработываемости находилась на границе с нарушением (ВР до лечения = 0,97; ВР после лечения = 1,01). Однако было отмечено незначительное улучшение со стороны психологической устойчивости при выполнении данных тестов после лечения (ПУ до лечения = 1,01; ПУ после лечения = 0,98).

Динамика временных затрат на выполнения тестирования с помощью таблиц Шульте в группе III до и после лечения представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Динамика показателей внимания по таблицам Шульте в группе III

Группа III (n=35) / таблица	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5
до лечения (время\сек)					
М	50,4	47,6	46,8	49,9	52,6
min-max	29-105	28-93	28-86	33-80	32-100
±m	17,8	14,3	11,4	10,10	13,2
после лечения (время\сек)					
М	45,6**	45,3	46,4	49	48,7*
min-max	31-70	30-71	30-69	34-98	29-77
±m	10,8	9,6	10,7	13,1	9,7
Примечания					
1 * p<0,05.					
2 ** p<0,01.					

Анализ временных показателей работоспособности в динамике показал снижение эффективности и приспособляемости к данному виду работы с тенденцией к нормализации после лечения (ЭР до лечения = 49,3 сек; после лечения = 47 сек и ВР до лечения = 1,02; ВР после лечения = 0,99). Выносливость, также была снижена как до, так и после лечения (ПУ до лечения = 1,01; ПУ после лечения = 1,04).

Исследование расстройств внимания с помощью таблиц Шульте до лечения в третьей группе показало резкие нарушения устойчивости и концентрации внимания, наряду с его истощаемостью с каждой последующей таблицей. После

стандартной сосудистой терапии на фоне отмены алкоголя через два месяца, была выявлена тенденция к нормализации временного промежутка с выраженной истощаемостью уже на половине исследования у большинства пациентов (21/35) (рисунок 4).

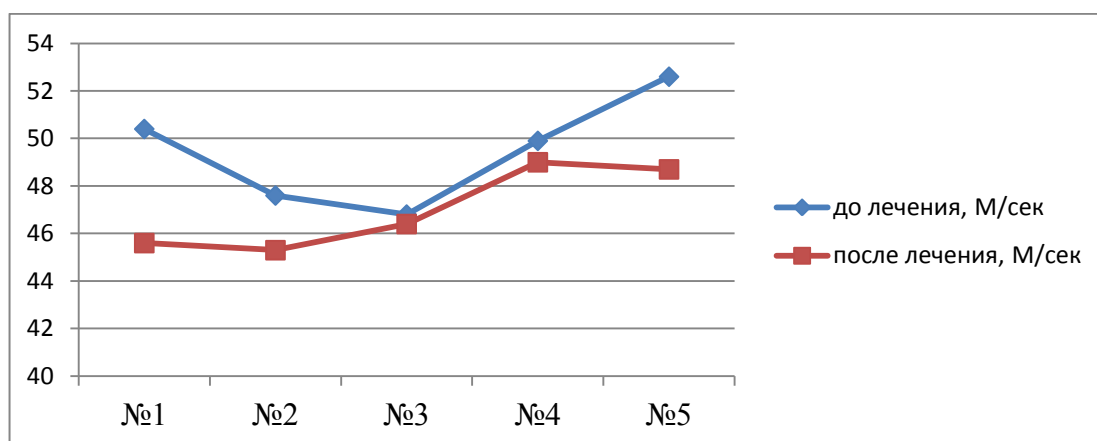


Рисунок 4 – Графическое изображение изменения устойчивости внимания в группе III.

Таким образом, по результатам обследования были выявлены когнитивные нарушения в виде замедления выполнения психодиагностических тестов за счет снижения концентрации, устойчивости внимания и быстрой истощаемости у пациентов во всех исследуемых группах. Пациенты значительно хуже выполняли нейропсихологические тесты, где необходим был контроль времени исследования (таблицы Шульте) по сравнению с исследованиями, неограниченными нормативными временными промежутками (тест МОСА, MMSE).

3.2.3 Тест «10 слов» А.Р. Лурия

Для оценки кратковременной и долговременной памяти был использован тест «10 слов» по А.Р. Лурия.

Все пациенты были в равнозначных условиях. Исследуемому предлагалось воспроизвести ряд словесных элементов сразу же после воспроизведения

доктором и через час. Паузы между повторами (№ 1-№ 5) соответствовали 30-60 сек., во время которых предлагалось выполнить побочную деятельность (операции умножения или вычитания). Предложенные слова были не связаны между собой: дом, лес, кот, стол, ночь, игла, пирог, звон, мост, крест. Нормативным результатом считалось воспроизведение от 8 до 10 слов. Данные повторных исследований в каждой группе сопоставлены между собой и сведены в таблицу. Воспроизведение словесных повторов в группе I в динамике представлено в таблице 9.

Таблица 9 – Динамика воспроизведения повторов в группе I

Группа I (n=34) / повтор	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	через час
до лечения						
М	8,14	8,05	8,05	8,03	8	7,7
min-max	5-10	6-10	6-10	6-10	6-10	5-9
±m	1,2	1,17	1,15	1,14	1,15	1,1
после лечения						
М	8,26	8,32	8,23	8,32	8,32	8,17*
min-max	6-10	6-10	6-10	6-10	6-10	6-10
±m	1,17	1,07	1,21	1,07	1,07	0,9
Примечание – * p<0,005.						

Анализ результатов обследования объема и прочности запоминания в первой группе до лечения в большинстве не выявил существенных изменений. Воспроизведение на нижней границе нормы. Однако отмечена тенденция к ухудшению внимания, его нестабильности. Через час долговременная память у большинства пациентов была снижена. После лечения отмечалась статистически значимая нормализация долговременной памяти, тенденция к улучшению кратковременной памяти в виде повышения слов воспроизведения (рисунок 5).

Данная кривая указывает на ослабление внимания, повышенную утомляемость с каждым последующим воспроизведением группы слов, ослабление долговременной памяти у пациентов до лечения.

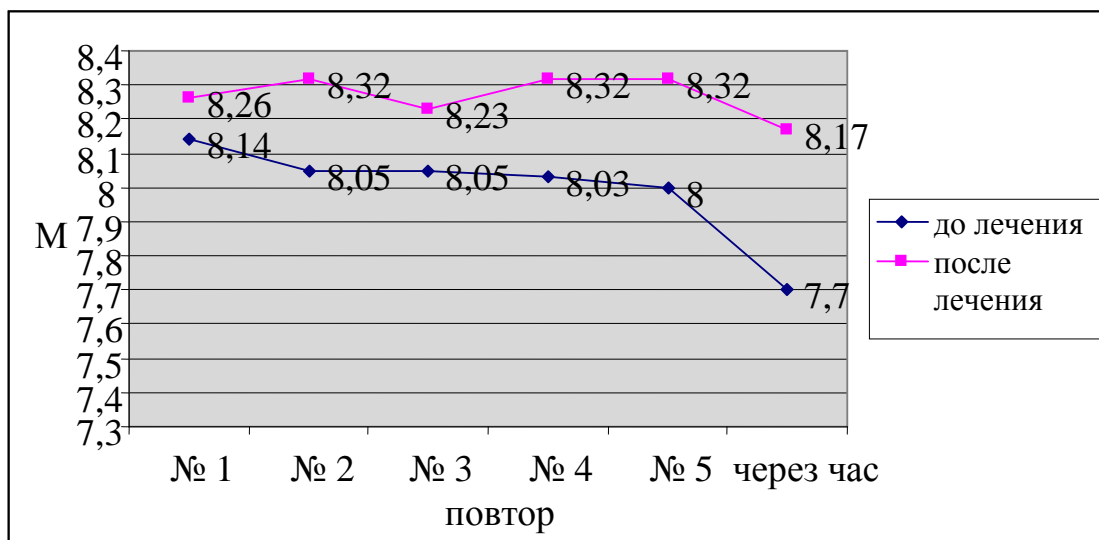


Рисунок 5 – Графическое воспроизведение динамики кривой запоминания в группе I.

После лечения стабилизация воспроизведения на нижней границе нормы. Однако, наряду с этим, сохранялась незначительная неустойчивость внимания после лечения.

Воспроизведение словестных повторов в динамике в группе II представлено в таблице 10.

Таблица 10 – Динамика воспроизведения повторов в группе II

Группа II (n=32) / повтор	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	через час
до лечения						
М	7,73	7,79	7,76	7,73	7,76	7,7
min-max	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10
±m	1,37	1,43	1,4	1,37	1,4	1,23
после лечения						
М	7,82	7,85	7,85	7,85	7,88	8*
min-max	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	6-10
±m	1,35	1,3	1,4	1,3	1,3	1,2
Примечание – * p<0,01.						

Во второй группе исследуемых пациентов с дисметаболической энцефалополлиневропатией выявлен низкий уровень запоминания, снижение, как краткосрочной, так и долгосрочной памяти. После лечения отмечена тенденция к улучшению ближе к нижней границе нормы при повторных воспроизведениях словесных цепей. Также выявлено улучшение долговременной памяти со статистической достоверностью $p < 0,01$ (рисунок 6).

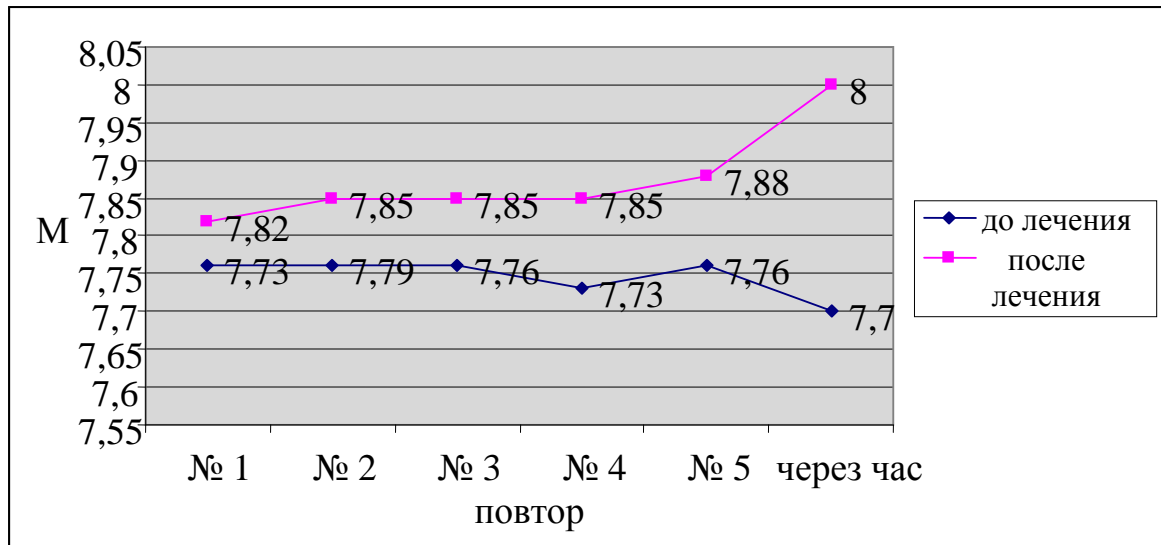


Рисунок 6 – Графическое воспроизведение динамики кривой запоминания в группе II.

По данным кривой запоминания второй группы исследования до лечения можно отметить неустойчивость внимания с тенденцией к истощаемости на фоне общего снижения слуховой памяти. После лечения также наблюдается снижение кратковременного запоминания с периодической эмоциональной вялостью.

Оценка параметров исследования в группе III до лечения соответствует нормативным значениям на нижней границе нормы. При контрольном исследовании статистически значимых изменений показателей не получено. Напротив, выявлено ухудшение в виде уменьшения слов воспроизведения, несмотря на видимый нормативный уровень показателей при повторах (близкий к нижней границе нормы) и после лечения. Видны нарушения долговременной памяти как до, так и после лечения, однако с тенденцией к нормализации (таблица 11).

Таблица 11 – Динамика воспроизведения повторов в группе III

Группа III (n=35) / повтор	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	через час
до лечения						
М	8,16	8,11	8,05	8,02	8	7,8
min-max	6-10	6-10	6-10	5-10	5-10	5-10
$\pm m$	1,05	1,16	1,2	1,20	1,24	1,3
после лечения						
М	8,1	8,08	8,08	8,05	8,05	7,95
min-max	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10
$\pm m$	1,09	1,1	1,15	1,17	1,09	1,09

Анализ кривой запоминания в третьей группе обследуемых до лечения указывает на выраженное наличие истощаемости внимания, забывчивости, несмотря на исходно нормативный уровень. После лечения наблюдается некоторая стабилизация внимания, уменьшение рассеянности, уровень долгосрочной памяти стремится к нижней границе нормы. Графическое изображение изменения количественных показателей в группах словестных повторов в группе III до и после лечения представлено на рисунке 7.

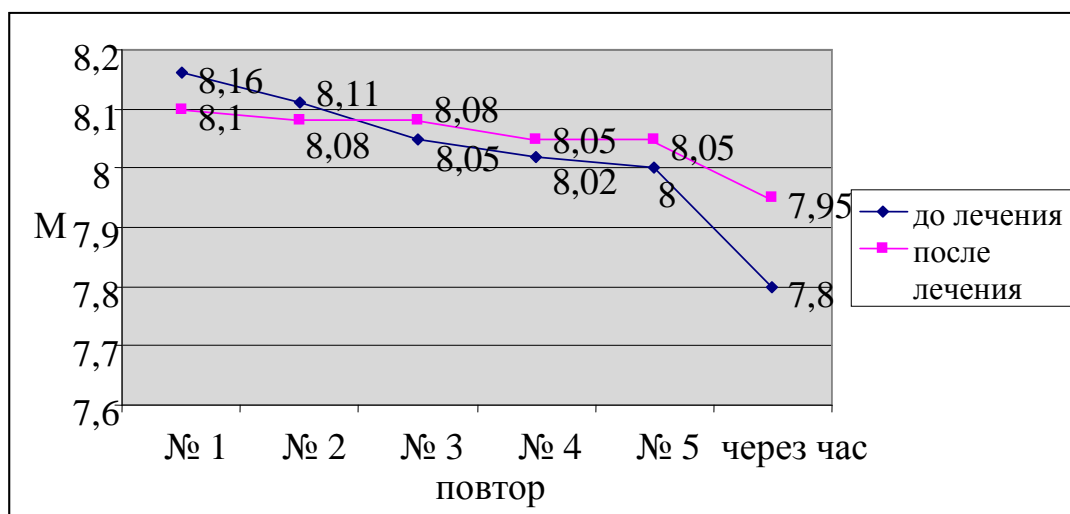


Рисунок 7 – Графическое воспроизведение динамики кривой запоминания в группе III.

Таким образом, во всех трех группах после лечения не было выявлено статистически значимого улучшения кратковременной памяти, что говорит нам о функционировании реверберирующей системы. При исследовании через час долговременной памяти у 78/101 отмечалось статистически значимое увеличение количества воспроизведения слов по сравнению с кратковременной памятью.

Подводя итог исследованию параметров запоминания, следует отметить, что были выявлены модально-неспецифические мнестические нарушения с первичными расстройствами кратковременной и долговременной памяти (снижение объема запоминания, компенсирующееся при семантической организации материала) в сочетании с утомляемостью и эмоциональной неустойчивостью на фоне сохранности личностных реакций. Полученные данные свидетельствуют о поражении I функционального блока мозга по А.Р. Лурия (ретикулярная формация, диэнцефальные отделы, лимбическая система, медиобазальные отделы коры лобных и височных долей).

3.2.4 Скрининговая шкала оценки когнитивного состояния Mini Mental State Examination (MMSE)

Скрининговая оценка когнитивных функций проводилась с помощью шкалы MMSE для исключения у больных преддементных и дементных нарушений. Всего было протестировано 101 пациент в трех группах.

Результаты исследования психической сферы трактовали следующим образом:

- нет нарушений когнитивных функций (28-30 баллов);
- преддементные когнитивные нарушения (24-27 баллов);
- деменция легкой степени выраженности (23-20 баллов);
- деменция умеренной степени выраженности (11-19 баллов);
- тяжелая деменция (0-10 баллов).

При анализе показателей MMSE пациенты преимущественно не имели когнитивных нарушений (37%) или имели легкие когнитивные нарушения (63%), чаще ближе к нижней границе нормы, что, вероятно, обусловлено интеллектуальной деятельностью в повседневной жизни. Средний балл до лечения во всех группах находился ближе к нижней границе нормы и указывал на незначительные когнитивные нарушения. После лечения в трех группах отчетливо прослеживается положительная динамика в виде нормализации когнитивных функций: улучшение ориентации, памяти, перцептивно-гностической сферы (таблица 12).

Таблица 12 – Динамика показателей шкалы Минимального когнитивного дефицита (MMSE)

Баллы	Группа I	Группа II	Группа III
до лечения			
М	27	26	27
min-max	25-30	25-29	25-29
±m	0,21	0,16	0,18
после лечения			
М	29	28	28
min-max	27-30	27-30	26-30
±m	0,14	0,16	0,2

Особенно выраженное улучшение достигнуто в группе I в сторону нормализации памяти, внимания, приближающееся к 100% выполнению предложенных тестов. Данные показатели свидетельствуют об обратимости когнитивной дисфункции на уровне умеренных и легких когнитивных нарушений вследствие дисметаболических явлений (рисунок 8).

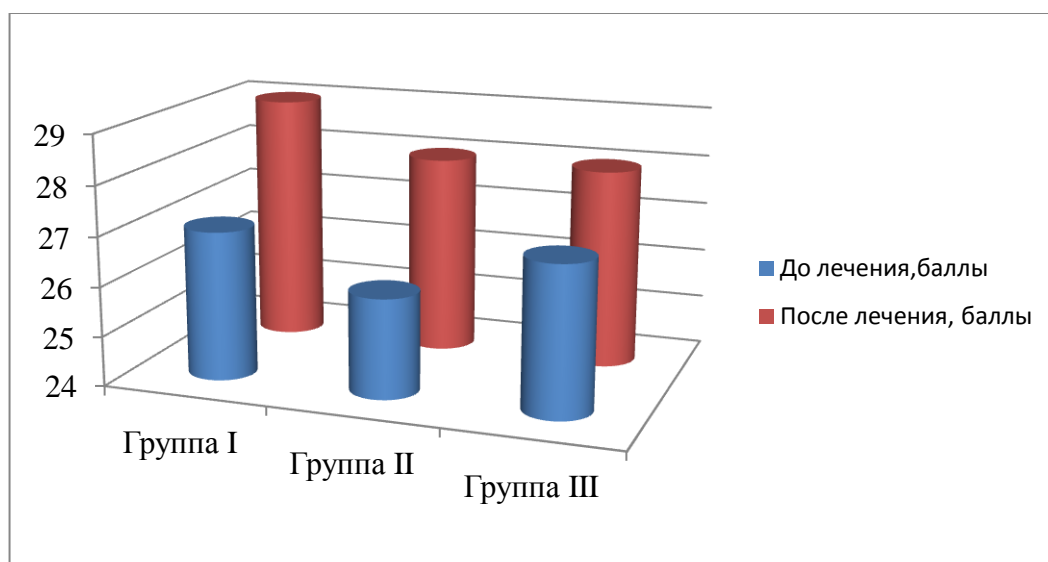


Рисунок 8 – Графическое изображение динамики показателей по шкале MMSE.

Под влиянием терапии нейромидином достоверно улучшились когнитивные функции. Сопоставление показателей по шкале MMSE в исследуемых группах после лечения представлено в таблице 13.

Таблица 13 – Парные критерии в группах (динамика связанных наблюдений)

Динамика связанных наблюдений	Группа I p	Группа II p	Группа III p
Уилкоксон тест	$3,7 \cdot 10^{-6}$	$2 \cdot 10^{-6}$	0,004
Критерий знаков	$2,4 \cdot 10^{-7}$	$3,7 \cdot 10^{-9}$	0,01

Таким образом, получены доказательства улучшения когнитивных функций в группах I и II в результате применения нейромидина и метадоксила (таблица 14). В третьей группе исследования, используя непараметрические методы оценки результатов, достоверно значимых улучшений получено не было, хотя отмечалось увеличение среднего общего балла в результате исследования.

Таблица 14 – Результаты исследования эффективности лечения в группах (критерий Краскела-Уоллиса)

Критерий Краскела-Уоллиса	Группа I нейромидин	Группа II метадоксил	Группа III контрольная
Группа I нейромидин	0	1	$5,3 \cdot 10^{-5}$
Группа II метадоксил	1	0	$2,3 \cdot 10^{-5}$
Группа III контрольная	0,001	$6,9 \cdot 10^{-5}$	0

Достоверно доказаны различия между группами с терапией ипидакрином (нейромидином) и метадоксилом относительно группы контроля, где значимого улучшения на фоне стандартной терапии достигнуто не было. Также значимых различий после лечения между группами исследования I и II не получено.

3.2.5 Монреальская шкала (MoCA)

Были исследованы когнитивные нарушения до и после лечения в трех группах по шкале MoCA (оценка мягких когнитивных нарушений), результат которой позволил установить незначительное ухудшение внимания и концентрации, памяти, речи, оптико-пространственной деятельности, концептуального мышления, счета.

При выполнении теста рисования часов (тест на зрительно-конструктивные навыки) отмечались: снижение качества усвоения инструкций, нарушение пространственно-гностических характеристик (правильность изображения цифр, точность указания времени, соотношение размера стрелок). Также были выявлены признаки графического органического симптомокомплекса: нажим,

качество соединения линий, качество изображения часов в целом. У большого количества пациентов исследуемых групп отмечалось нарушение скоростных характеристик выполнения задания.

При выполнении задания на память, воспроизведение слов у всех пациентов было в полной мере, однако у 19,6% (20/101) отмечались нарушения воспроизведения через 5 минут.

Задание на внимание включало в себя повторение цифр, повторение цифр в обратном порядке, задание на концентрацию, серийный счет. Максимальная оценка по этому заданию составляла 6 баллов. Нарушения при данном исследовании наблюдались у 60,4% (61/101) пациентов, при этом средний балл по данному заданию в общей сложности не превышал $4,9 \pm 0,5$ балла.

Со стороны ориентации в пространстве, месте, времени, абстрактного мышления, речи нарушений выявлено не было.

Результат оценивался по следующей схеме:

- 26-30 баллов – норма, учитывая образовательный уровень обследуемых;
- 25 баллов и ниже – когнитивные нарушения.

Динамика количественных показателей оценки когнитивных функций по шкале MoCA в группах представлена в таблице 15.

Таблица 15 – Динамика показателей Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA)

Баллы	Группа I	Группа II	Группа III
до лечения			
М	25	25	25
min-max	20-30	21-30	20-30
$\pm m$	0,4	0,3	0,4
после лечения			
М	27	28	26
min-max	24-30	23-30	22-30
$\pm m$	0,3	0,3	0,4

Во всех группах обследуемых после лечения была выявлена положительная динамика до нормативных значений, более значимая во второй группе обследуемых на фоне приема метадоксила в изученных дозировках и стандартной терапии. При этом улучшение наблюдалось при отсроченном воспроизведении слов, зрительно-пространственном восприятии, счете (рисунок 9).

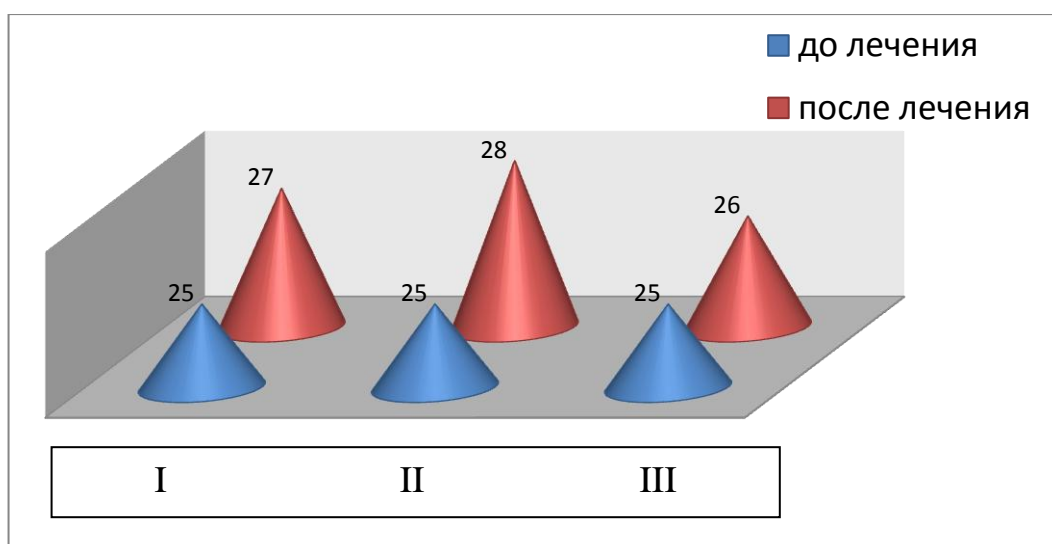


Рисунок 9 – Графическое изображение динамики показателей шкалы MoCA.

Сопоставление показателей по шкале MoCA в исследуемых группах после лечения представлено в таблице 16.

Таблица 16 – Парные критерии в группах (динамика связанных наблюдений)

Динамика связанных наблюдений	Группа I p	Группа II p	Группа III p
Уилкоксон тест	$3,7 \cdot 10^{-6}$	$6 \cdot 10^{-6}$	0,01
Критерий знаков	$8,4 \cdot 10^{-6}$	$1,5 \cdot 10^{-5}$	0,01

Получены достоверные улучшения интеллектуальных функций в первой и второй группах, тогда как в группе контроля была отмечена тенденция к улучшению без статистически значимых результатов.

Сравнительный анализ полученных значений обследуемых групп показал достоверные различия между группами с терапией нейромидином и метадоксилом (в изученных дозировках) относительно группы контроля. В группах I и II статистических результатов различия между собой после лечения получено не было (таблица 17).

Таблица 17 – Результаты исследования эффективности лечения в группах по шкале МоСА (критерий Крускала-Уолиса)

До лечения / после лечения	Группа I	Группа II	Группа III
Группа I	0	0,8	0,0001
Группа II	1	0	0,0006
Группа III	0,0005	0,002	0

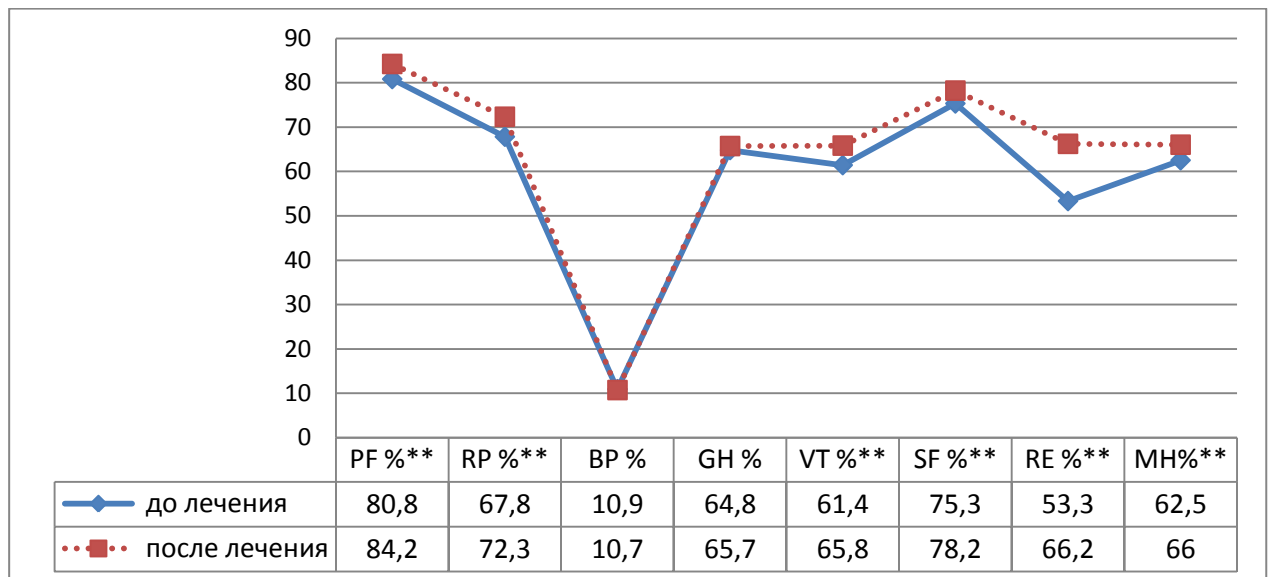
Проведенные исследования доказали, что краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) менее удобна в сравнении с Монреальской шкалой (МОСА), которая требует меньше затрат времени и чувствительна даже при легких когнитивных нарушениях.

3.2.6 Опросник оценки качества жизни SF-36

Оценка динамики качества жизни, регресса жалоб проводилась по опроснику SF-36 до и после 60-ти дней от начала комплексной терапии препаратами нейромидин и метадоксил совместно с базовой терапией. При изучении результатов по шкалам физической (RP, PE, BP, GH) и психической (VT, SF, RE, MH) самооценки до лечения во всех группах были выявлены изменения, которые свидетельствуют как о сниженной физической активности,

так и о психологической составляющей здоровья. Несмотря на это, следует учитывать, что высокая частота наличия депрессивных расстройств может обуславливать тенденцию к заниженной самооценке состояния своего здоровья у этой категории больных

Полученные результаты в группе I показали достоверное улучшение физической выносливости, активности, социальной адаптации, также уменьшился болевой синдром (вероятно, в большей степени связанный с фиксацией и соматовегетативной дисфункцией – до 11 баллов по шкале Бека). Однако, оценка общего состояния, связанного с затратой сил на выполнение типовых занятий у пациентов работоспособного возраста оставалась сниженной (рисунок 10).



PF – способность к физическим нагрузкам; RP – влияние физического состояния на ролевое функционирование; BP – ограничивающее влияние на функционирование болевого синдрома;

GH – общее состояние здоровья; VT – физическая активность, энергетичность;

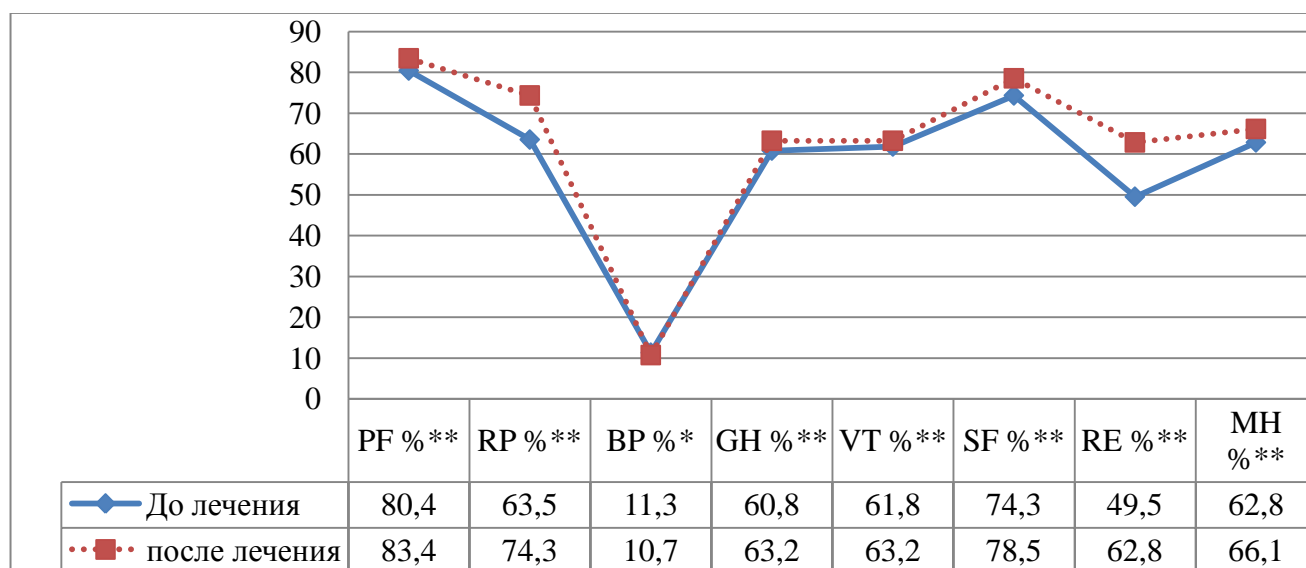
SF – социальное функционирование; RE – влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование; MH – психическое здоровье в целом; ** $p < 0,05$.

Рисунок 10 – Графическое изображение КЖ по опроснику SF-36 у пациентов группы I в динамике.

Наибольшая эффективность лечения, стабилизация физического и психоэмоционального состояния наблюдалась во второй группе.

Пациенты отмечали повышение физической работоспособности в повседневной работе, эмоциональную стабилизацию, уменьшение тревоги и подавленности, были менее фиксированы на своем здоровье.

На рисунке 11 представлены стандартизованные показатели КЖ по 8 шкалам опросника SF-36 в группе исследования II до и после курсового лечения.



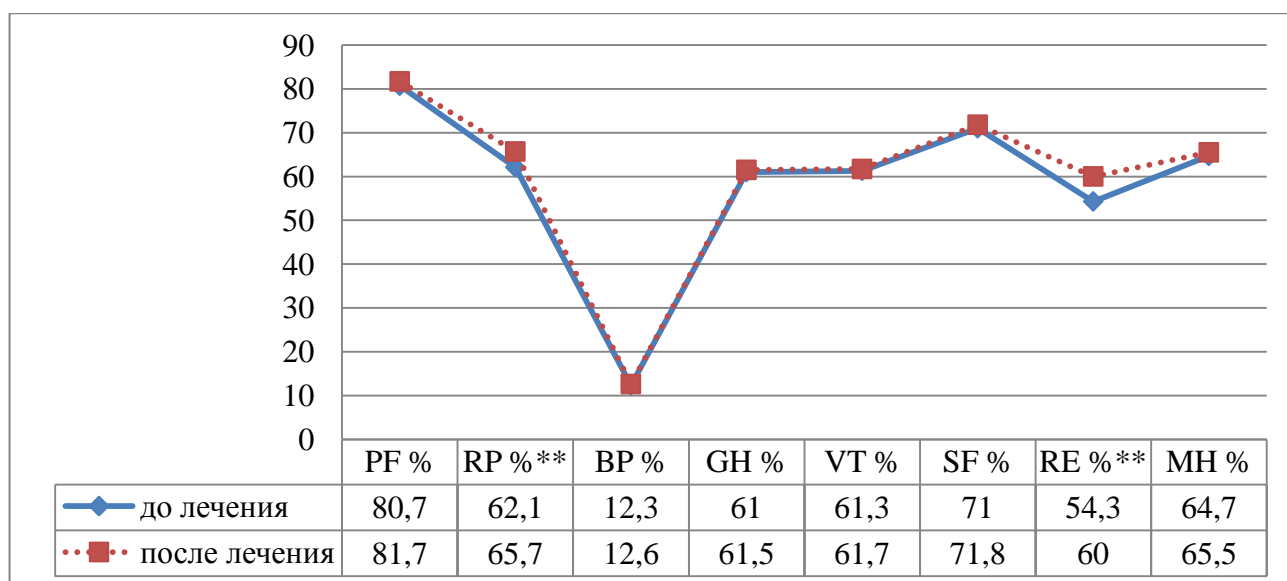
* $p < 0,01$; ** $p < 0,05$

Рисунок 11 – Графическое изображение КЖ по опроснику SF-36 у пациентов группы II в динамике.

В контрольной группе также получены положительные результаты в сферах физического и эмоционального функционирования. Сохранялось лимитирование выполнения нагрузки, однако пациенты отмечали уменьшение затрат времени на выполнение физических задач и эмоционального компонента, связанного с повседневной деятельностью (рисунок 12).

Полученные результаты свидетельствуют о существенном уменьшении числа субъективных симптомов, предъявляемых пациентами с дисметаболической энцефалопатией. Обращало на себя внимание изменение качества жизни у женщин преимущественно за счет психологической

составляющей здоровья в возрасте от 40 лет и старше, у мужчин психологическая составляющая преобладала, начиная с 57 лет.



** p<0,05.

Рисунок 12 – Графическое изображение КЖ по опроснику SF-36 у пациентов группы III в динамике.

Таким образом, по результатам комплексного нейропсихологического обследования у 58 (57,4%) пациентов были выявлены легкие когнитивные нарушения в виде замедления выполнения психодиагностических тестов за счет снижения концентрации и устойчивости внимания, рассеянности, а также скорости психомоторных реакций. Эти больные хорошо справлялись с тестами, не предусматривающими учет времени их выполнения. У 43 (42,6%) пациентов определены умеренные когнитивные нарушения, проявляющиеся даже в тех тестах, где учет времени не проводился. У части этих пациентов от 50-55 лет обращало на себя внимание длительное выполнение зрительно-конструктивных заданий, несмотря на отсутствие временных промежутков. В этой группе пациентов преобладали расстройства памяти и внимания, возникали сложности при выполнении заданий, требующих сосредоточенности. Нарушения ориентации

и абстрактного мышления по данным нейропсихологического исследования у исследуемых пациентов зафиксировано не было.

Важным диагностическим признаком данного типа расстройств являлось сохранение способности к компенсации когнитивного дефекта: предоставление подсказок или алгоритма действий существенно улучшало выполнение нейропсихологических тестов. Качество жизни также было нарушено, как за счет физической, так и за счет психической составляющих здоровья.

Глава 4

РЕЗУЛЬТАТЫ И АНАЛИЗ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ У ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

4.1 Данные методов нейровизуализационного обследования

Методы КТ и МРТ диагностики часто позволяют получить дополнительную информацию о состоянии ЦНС, а так же исключить объемные и демиелинизирующие заболевания головного мозга. Обследование с помощью методов нейровизуализации в общей массе было выполнено 92 пациентам. При анализе структурных изменений вещества головного мозга до лечения, с помощью методов преимущественно КТ диагностики головного мозга, у 75 человек (81,5%) были верифицированы умеренные атрофические изменения коры головного мозга, расширения желудочковой системы разной степени выраженности у 65 (70%) пациентов. Частота и вид структурных изменений вещества головного мозга у пациентов, злоупотребляющих алкоголем в изученных дозировках в группах исследования, представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Частота и вид структурных изменений головного мозга по данным методов нейровизуализации

Признак	Группа I		Группа II		Группа III	
	n=32		n=29		n=31	
	n	%	n	%	n	%
Атрофические изменения коры головного мозга в виде углубления кортикальных борозд, преимущественно лобных долей и мозжечка	28	87,5	21	72,4	26	83,9

Продолжение таблицы 18

Признак	Группа I		Группа II		Группа III	
	n=32		n=29		n=31	
	n	%	n	%	n	%
Расширение боковых желудочков на уровне отверстия Монро (16-18мм)	24	75,0	19	65,5	22	71,0
Ширина III желудочка (более 9 мм)	24	75,0	16	55,2	20	64,5
Перивентрикулярные зоны лейкоареоза	20	62,5	16	55,2	19	61,3
Диффузные гиподенсные участки белого вещества головного мозга	11	34,4	12	41,4	17	54,8

Демиелинизация и некротические изменения в мозолистом теле, способные подтвердить болезнь Маркьяфавы-Биньями, выявлены не были. Также не визуализировались гиперинтенсивные зоны в бледных шарах на T1-ВИ у обследованных пациентов с помощью МРТ головного мозга, связанные с хроническим поражением печени и нарушением метаболизма. Возможно, это связано с малым числом обследованных пациентов с помощью МРТ. Полученные данные согласуются с более ранними исследованиями токсического действия алкоголя на структуры ЦНС [149].

4.2 Изучение функционального состояния головного мозга с помощью ЭЭГ до и после курсового лечения

Электроэнцефалографическое исследование было выполнено 92 пациентам. Наличие высокочастотной нерегулярной активности со снижением амплитуды α -ритма у 33 пациентов в группах обследования до лечения (36,2%) указывает

на десинхронизацию активности нейронов, повышенную возбудимость [59]. Регистрация пароксизмальных разрядов у исследуемых β -ритма в лобно-височных отведениях частотой 20-35 Гц с амплитудой 11-15 мкВ (7 пациентов – 7,6%) свидетельствует об ирритации мозговых структур, неустойчивости нейронов коры ГМ. Преобладание медленной волновой активности диапазона δ и θ не было зафиксировано, вероятно, это связано с отсутствием острого и подострого алкогольного синдрома у пациентов (исследование проводилось вне алкогольного опьянения). И указывает на меньшую вовлеченность опиоидной системы во взаимодействии с этанолом, определяет более высокий порог чувствительности, удлинение периода привыкания [103, 257].

Результаты обследования функционального состояния головного мозга при помощи ЭЭГ до и после курсового лечения в группе исследования I представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Результаты исследования биоэлектрической активности мозга с помощью ЭЭГ до и после лечения в группе I

Характеристики ЭЭГ	Группа I (n=33)			
	до лечения		после лечения	
	n	%	n	%
Ритм				
α -ритм (частота 8-13Гц, амплитуда до 100 мкВ)	18	54,5	26	81,2
α -ритм (до 13 Гц), низкоамплитудный (до 20 мкВ)	12	36,3	7	18,8
β -ритм (частота 25-40 Гц, амплитуда 11- 15 мкВ)	3	9,2	не наблюдалось	
преобладание θ -ритма (частота 4-6 Гц, амплитуда до 40 мкВ)	не наблюдалось			
преобладание δ -ритма (частота 0,5-3 Гц, амплитуда выше 40 мкВ)	не наблюдалось			

Продолжение таблицы 19

Характеристики ЭЭГ	Группа I (n=33)			
	до лечения		после лечения	
	n	%	n	%
Симметричность:				
постоянная	14	42,4	18	54,5
регулярная	19	57,6	15	45,5
Топическое распределение				
нормальное	20	60,6	23	69,7
нарушение	13	39,4	10	30,3
Эпилептиформная активность				
спайк-волна	1	3	не наблюдалось	
острая-медленная волна	не наблюдалось			
генерализованная активность	не наблюдалось			
Скорость угасания при предъявлении стимула (фотостимуляция)				
неполная депрессия α -ритма	21	63,6	17	52
полная депрессия	12	36,4	16	49

При анализе ЭЭГ обращало на себя внимание усиление пространственной синхронизации биопотенциалов больше, чем у половины обследуемых пациентов. Наблюдаемая перестройка ЭЭГ характеризуется усилением преимущественно синхронизирующих влияний на кору головного мозга со стороны мезодиэнцефальных структур, что может говорить о вовлеченности в патологический процесс в большей степени правого полушария. Полученные результаты согласуются с данными Г.Н. Болдыревой (2000) и Н.Е. Свицерской (2003).

Результаты обследования функционального состояния головного мозга при помощи ЭЭГ до и после курсового лечения в группе исследования II представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Результаты исследования биоэлектрической активности мозга с помощью ЭЭГ до и после лечения в группе II

Характеристики ЭЭГ	Группа II (n=28)			
	до лечения		после лечения	
	n	%	n	%
Ритм:				
α-ритм (частота 8-13Гц, амплитуда до 100 мкВ)	16	57,1	21	75
α-ритм высокочастотный (до 13 Гц), низкоамплитудный (до 20 мкВ)	10	37,7	6	21,4
β-ритма (частота 25-40 Гц, амплитуда 11- 15 мкВ)	2	5,2	1	3,6
преобладание θ-ритма (частота 4-6 Гц, амплитуда до 40 мкВ)	не наблюдалось			
преобладание δ-ритма (частота 0,5-3 Гц, амплитуда выше 40 мкВ)	не наблюдалось			
Симметричность:				
постоянная	10	35,7	14	50
регулярная	18	64,3	14	50
Топическое распределение				
нормальное	24	85,7	25	89,3
нарушение	4	14,3	3	10,7
Эпилептиформная активность				
спайк-волна	не наблюдалось			
острая-медленная волна	не наблюдалось			
генерализованная активность	не наблюдалось			
Скорость угасания при предъявлении стимула (фотостимуляция)				
неполная депрессия α-ритма	12	42,9	8	28,6
полная депрессия	16	57,1	20	71,4

Данные биоэлектрической активности головного мозга, изученной при помощи ЭЭГ до и после курсового лечения в группе III, представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Результаты исследования биоэлектрической активности головного мозга с помощью ЭЭГ до и после лечения в группе III

Характеристики ЭЭГ	Группа III (n=30)			
	до лечения		после лечения	
	n	%	n	%
Ритм:				
α-ритм (частота 8-13Гц, амплитуда до 100 мкВ)	17	56,6	20	66,6
α-ритм высокочастотный (до 13 Гц), низкоамплитудный (до 20 мкВ)	11	36,6	10	33,4
β-ритм (частота 20-40 Гц, амплитуда 11- 15 мкВ)	2	6,8	не наблюдалось	
преобладание θ-ритма (частота 4-6 Гц, амплитуда до 40 мкВ)	не наблюдалось			
преобладание δ-ритма (частота 0,5-3 Гц, амплитуда выше 40 мкВ)	не наблюдалось			
Симметричность:				
постоянная	6	20	12	40
регулярная	24	80	18	60
Топическое распределение				
нормальное	18	60	21	70
нарушение	12	40	9	30
Эпилептиформная активность				
спайк-волна	2	6,6	1	3,3
острая-медленная волна	не наблюдалось			
генерализованная активность	не наблюдалось			
Скорость угасания при предъявлении стимула (фотостимуляция)				
неполная депрессия α-ритма	20	66,6	17	56,7
полная депрессия	10	33,4	13	43,3

После курсового лечения с включением нейромидина и метадоксила получено достоверное улучшение в виде нормализации ритма, топического распределения. Полученные данные согласуются с результатами исследования

С.А. Живолупова (2014) о позитивном влиянии нейромидина на десинхронизацию корковой активности и ирритативные изменения, поэтому считается, что ИХЭ, проникающие через ГЭБ (в частности, нейромидин), оказывают ноотропный и психостимулирующий эффект [46, 227].

4.3 Сопоставление результатов нейровизуализационного обследования с результатами ЭЭГ

При исследовании биоэлектрической активности мозга до курсового лечения у пациентов с дисметаболической энцефалопатией, связанной со злоупотреблением алкоголя, доминировал альфа-ритм 84 (92,3%), который, в большинстве, имел нормальное распределение. Однако примерно у 1\3 пациентов отмечено его усиление в лобных отведениях.

У незначительного числа пациентов зафиксирована высокочастотная асинхронная активность с увеличением амплитуды, что является следствием процесса ирритации коры головного мозга. Генерализованные, билатерально-синхронные θ - и δ -волны не выявлялись, что указывает на исключение вовлечения срединных структур в патологический процесс, а также выраженные дегенеративные и дистрофические изменения вещества головного мозга.

При выполнении функциональных проб у большинства исследуемых наблюдалась замедленная реакция угасания α -ритма, характеризующая нарушение реактивности головного мозга у исследуемых пациентов (таблица 22).

Сопоставляя данные нейровизуализации, такие как: легкие и умеренные атрофические изменения, явления лейкоареоза и расширение желудочковой системы, диффузное изменение вещества головного мозга дисциркуляторного характера, на фоне негрубых изменений биоэлектрической активности головного мозга, можно сделать вывод о высокой функциональной способности нейронов, что может являться косвенным признаком благоприятного прогноза при ранней диагностике и лечении.

Таблица 22 – Сводная таблица результатов ЭЭГ исследования в трех группах наблюдения до и после лечения

Характеристики ЭЭГ	N (общ.)=91	
	до лечения	
	п	%
Ритм		
α-ритм (частота 8-13Гц, амплитуда до 100 мкВ)	33	36,2
α-ритм высокочастотный (до 13 Гц), низкоамплитудный (до 20 мкВ)	51	56
β-ритм (частота 20-40 Гц, амплитуда 11- 15 мкВ)	7	7,7
преобладание θ-ритма (частота 4-6 Гц, амплитуда до 40 мкВ)	не наблюдалось	
преобладание δ-ритма (частота 0,5-3 Гц, амплитуда выше 40 мкВ)	не наблюдалось	
Симметричность		
постоянная	30	33
регулярная	51	56
Топическое распределение		
нормальное	62	68,1
нарушение	29	31,8
Эпилептиформная активность		
спайк-волна	3	3,3
острая-медленная волна	не наблюдалось	
генерализованная активность	не наблюдалось	
Скорость угасания при предъявлении стимула (фотостимуляция)		
неполная депрессия α-ритма	53	58,2
полная депрессия	38	41,7
Угасание ориентировочной реакции		
нормальное	29	31,8
замедленно	61	67

**4.4 Результаты исследования возможности применения
слуховых когнитивных вызванных потенциалов
для диагностики ранних когнитивных расстройств
и определения эффективности нейропротективной терапии**

Для оценки когнитивных нарушений, связанных с восприятием и обработкой информации проводилось исследование слуховых когнитивных вызванных потенциалов (КВП) по методике Р300 [36, 59, 261]. Исследовалось влияние нейромидина и метадоксила на функциональное состояние головного мозга у пациентов с дисметаболической энцефалопатией, связанной со злоупотреблением алкоголем. Оценивались длительность латентного периода и амплитудные значения Р300. Количественные характеристики латентного периода в динамике в группах обследования представлены в таблице 23.

При анализе показателей латентного периода Р300 четко прослеживается взаимосвязь между увеличением латентного периода с возрастом и длительностью злоупотребления алкоголем. Отсутствие выраженных когнитивных изменений в возрастных группах от 30 до 50 лет, вероятно, компенсировано интеллектуальным трудом пациентов.

Таблица 23 – Динамика показателей латентных периодов Р300 ($M \pm m$) в группах сравнения до и после курсового лечения

Латентный период	Группа I (n=33)			Группа II (n=30)			Группа III (n=34)		
	30-40 лет	40-50 лет	50-60 лет	30-40 лет	40-50 лет	50-60 лет	30-40 лет	40-50 лет	50-60 лет
До лечения									
M	314,3	334,5	353,4	323,1	333	346,14	325,2	346,6	348,1
sigma	13,4	21,9	28,84	11,28	24,2	27,17	10,5	23,1	27,67
$\pm m$	4,4	6,06	7,9	3,4	7,6	7,27	4,3	6,6	6,7

Продолжение таблицы 23

Латентный период	Группа I (n=33)			Группа II (n=30)			Группа III (n=34)		
	30-40 лет	40-50 лет	50-60 лет	30-40 лет	40-50 лет	50-60 лет	30-40 лет	40-50 лет	50-60 лет
После лечения									
М	313,2	328**	340,2***	318,5	327,4*	336,14***	324	345,5	341,6
sigma	13,9	18,4	24,67	8,8	20	21,37	11,6	20,1	20,59
±m	4,6	5,11	4,9	2,65	6,3	5,71	4,6	5,8	4,9
Примечания									
1. * p<0,01; 2. ** p<0,005; 3. *** p<0,001.									

Оценка эффективности применения нейрометаболических препаратов при условии отказа от алкоголя на время лечения показала достоверно значимое стойкое улучшение когнитивных функций в группах от 40 до 60 лет, однако незначительное, медленное улучшение также было зафиксировано в группе контроля.

Отсутствие выраженных уменьшений латентных периодов когнитивного вызванного потенциала P300 в группе пациентов от 30-40 лет на фоне лечения и отказа от алкоголя, обусловлено изначально нормативными значениями и активной умственной деятельностью.

При проведении сравнительного анализа количественных характеристик нейрофизиологических и психологических исследований была получена обратная зависимость латентного периода P300 от объема кратковременной и в большей степени долговременной памяти во всех группах больных. Коэффициенты корреляции составили соответственно: $r_I = -0,46$, $r_{II} = -0,41$ и $r_{III} = -0,40$ ($p < 0,05$).

Анализ колебаний амплитудных значений P300 выявил снижение ниже нормативных значений во всех возрастных группах, значительно увеличивающееся с возрастом (таблица 24).

Таблица 24 – Динамика показателей амплитудных значений P300 в группах сравнения до и после курсового лечения

Амплитудные значения	Группа I (n=33)			Группа I (n=30)			Группа III (n=34)		
	30-40 лет	40-50 лет	50-60 лет	30-40 лет	40-50 лет	50-60 лет	30-40 лет	40-50 лет	50-60 лет
До лечения									
М	7,80	6,40	5,64	6,72	5,90	5,14	6,90	5,70	5,49
sigma	3,36	1,85	2,10	3,20	2,30	2,20	3,64	2,80	2,13
±m	1,12	0,54	0,58	0,97	0,73	0,59	1,40	0,80	0,51
После лечения									
М	9,30	7,58**	7,00*	7,90*	7,10*	5,97*	7,16	5,90	5,63
sigma	2,57	1,97	1,30	2,70	2,00	1,80	3,40	2,70	2,23
±m	0,85	0,54	0,36	0,82	0,66	0,48	1,40	0,78	0,54
Примечания									
1 * p<0,005.									
2 ** p<0,001.									

После курсового лечения в первой и второй группах исследования получена статистически значимая положительная динамика и нормализация амплитудных ответов. В группе контроля, также была отмечена минимальная положительная динамика, приближающаяся к нижней границе нормы с достоверным улучшением в возрастном диапазоне 50-60 лет.

4.5 Результаты и анализ ЭНМГ исследования в рамках диагностики ранних нарушений со стороны ПНП и результативности терапии

Для объективной оценки распространенности, степени выраженности, характера поражения периферических нервных волокон у пациентов,

злоупотребляющих алкоголем в изученных дозировках, проведено ЭНМГ исследование. Оценены показатели латентного периода, скорости проведения по нервному волокну, амплитудные значения. Сравнение полученных результатов провели внутри каждой группы больных до и после лечения, используя стандарты Jay A. Liveson, Dong M. Ma. (Laboratory Reference for Clinical Neurophysiology). После чего оценили эффективность лечения между группами, а также выяснили динамику восстановления в рамках прогнозирования течения заболевания.

Количественные характеристики латентного периода в динамике в группах обследования представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Динамика показателей латентных периодов по данным ЭНМГ в группах сравнения ($M \pm m$)

Латентный период	Группа I (n = 31)		Группа II (n = 30)		Группа III (n = 30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
n.tibialis/мс						
M	5,62	5,3**	5,28	5,01**	5,9	6,09
m	2,18	2,78	2,17	2,03	2,03	2,01
sigma	0,4	0,32	0,4	0,37	0,37	0,36
n.medianus/мс						
M	3,9	3,75**	3,4	3,26*	3,5	3,58
m	0,93	0,87	0,71	0,65	0,75	0,74
sigma	0,16	0,15	0,13	0,11	0,13	0,13
n. suralis/мс						
M	2,8	2,54*	2,71	2,62	2,68	2,72
m	1,01	0,8	0,9	0,8	0,97	0,96
sigma	0,18	0,14	0,16	0,14	0,17	0,17

Продолжение таблицы 25

Латентный период	Группа I (n = 31)		Группа II (n =30)		Группа III (n = 30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
n. radialis/мс						
М	2	1,83**	1,78	1,67*	1,89	1,93
m	0,44	0,41	0,4	0,34	0,4	0,4
sigma	0,08	0,07	0,07	0,06	0,07	0,07
Примечания						
1 * p<0,05.						
2 ** p<0,005.						

В ходе исследования латентных периодов проведения нервного импульса по чувствительным и двигательным волокнам верхних и нижних конечностей выяснили, что данный показатель находился в пределах верхней границы нормативных значений. Графическое изображение динамики длительности латентного периода в группах по моторным волокнам представлено на рисунке 13, по чувствительным волокнам – на рисунке 14.

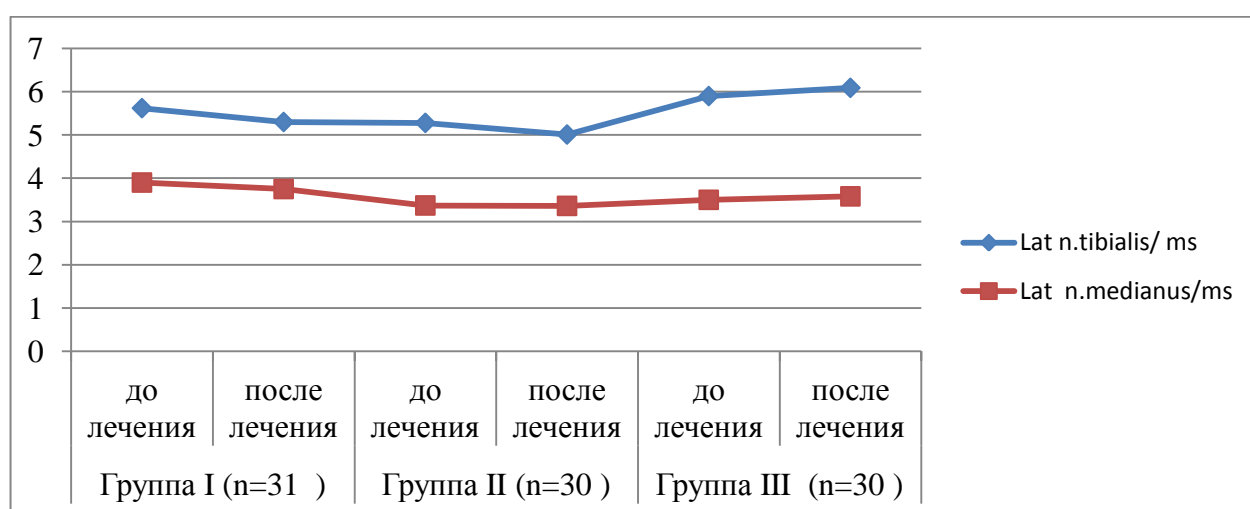


Рисунок 13 – Графическое изображение динамики латентного периода по двигательным волокнам n.tibialis, n.medianus, мс.

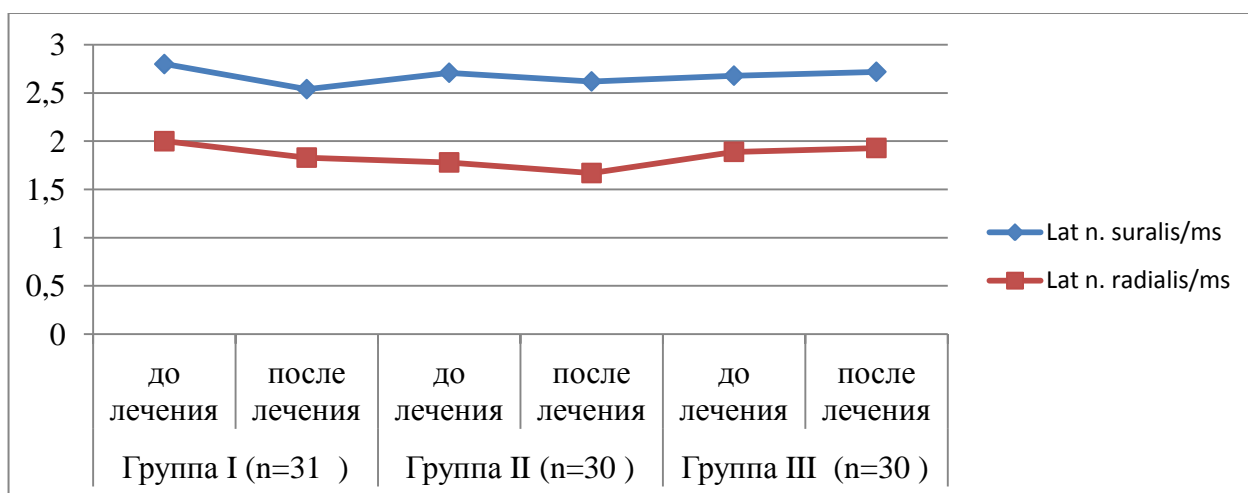


Рисунок 14 – Графическое изображение динамики латентного периода по чувствительным волокнам n.suralis, n.radialis, мс.

После курсового лечения латентные периоды достоверно уменьшались в группах I и II. В контрольной группе достоверного уменьшения латентных периодов не отмечалось, напротив, имела место тенденция к увеличению.

Результаты исследования СПИ показали, что на фоне нейрометаболической терапии в группах I и II наблюдалось стойкое увеличение СПИ, тогда как в группе контроля достоверно значимого улучшения не было достигнуто (таблица 26).

Таблица 26 – Динамика показателей скорости проведения по данным ЭНМГ в группах сравнения ($M \pm m$)

Скорость проведения импульса	Группа I (n = 31)		Группа II (n = 30)		Группа III (n = 30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СПИ (м/с)						
n.tibialis						
M	42,5	44,2*	45,3	46,4	46	45,7
m	6,7	5,9	8,6	8,3	8,8	8,4
Sigma	1,2	1	1,5	1,5	1,6	1,5

Продолжение таблицы 26

Скорость проведения импульса	Группа I (n = 31)		Группа II (n = 30)		Группа III (n = 30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СПИ (м/с) n. medianus						
M	51	53,5*	54	54,3	55	54,5
m	4,5	4,3	6,8	6,7	6,5	6,3
Sigma	0,8	0,7	1,2	1,2	1	1,1
СПИ (м/с) n. suralis						
M	46,5	48,6*	50,4	52,1*	50,2	49,6
m	11,6	11	10,4	10,3	10,2	10,3
Sigma	2	1,9	1,9	1,8	1,7	1,8
СПИ (м/с) n. radialis						
M	52,6	54,7*	56,2	57	56,6	56,7
m	8,3	8	7,1	7,2	7	7,2
Sigma	1,5	1,4	1,3	1,3	1,3	1,3
Примечание – * p<0,05.						

У большинства обследованных больных показатели скорости поведения импульса по нервному волокну до лечения оказались на нижней границе нормы. При этом нижние конечности были вовлечены в большей степени. Изменения касались как моторных, так и чувствительных волокон исследуемых нервов, что является электромиографическим критерием поражения нерва демиелинизирующего характера. Графическое изображение показателей СПИ в группах обследования по моторным волокнам представлено на рисунке 15, по чувствительным волокнам – на рисунке 16.

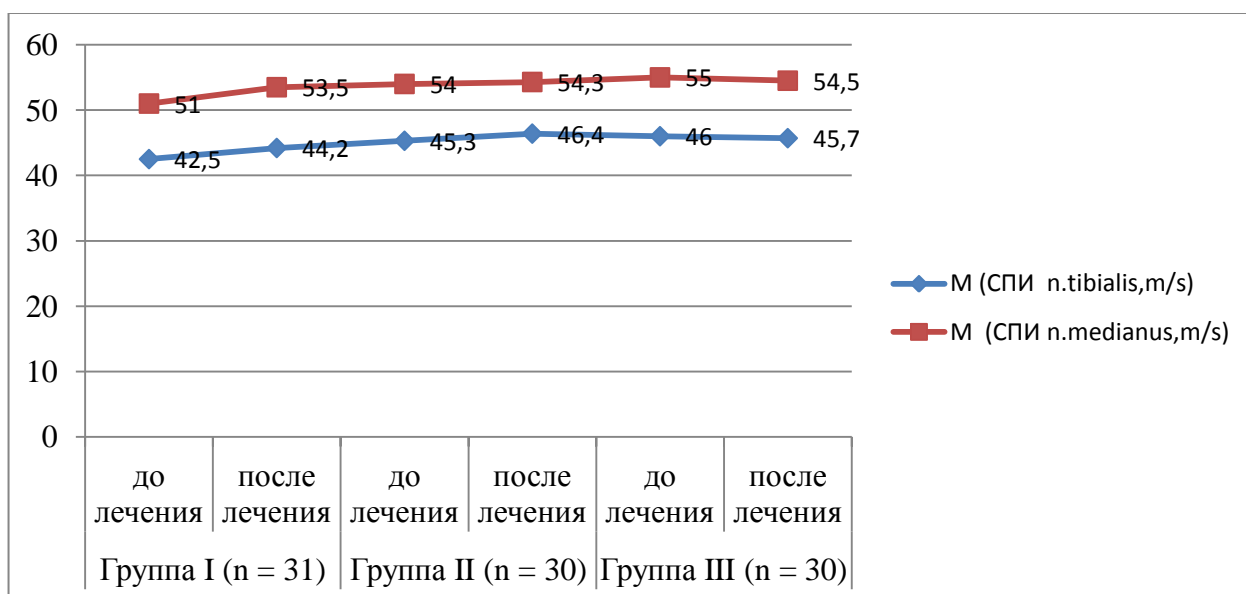


Рисунок 15 – Графическое изображение динамики СПИ по двигательным волокнам n.tibialis, n.medianus, м/с.

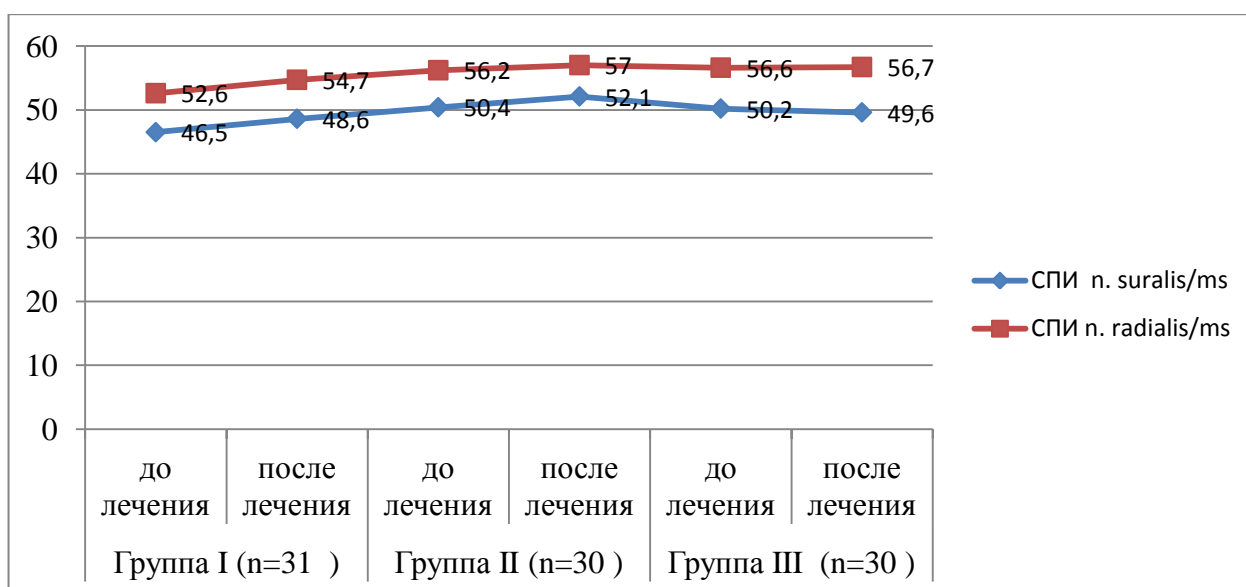


Рисунок 16 – Графическое изображение динамики СПИ по чувствительным волокнам n.suralis, n.radialis, м/с.

По всем исследуемым нервам лучшая динамика была получена в группе I. Отмечено значительное увеличение СПИ, как по чувствительным, так и по моторным нервным волокнам, более выраженное в верхних конечностях, как следствие более полного восстановления миелиновых оболочек.

Анализ амплитудных значений неврального потенциала во всех группах исследования показал их соответствие нормативным значениям. При этом амплитудные значения в длинных проводниках являлись пограничными с нарушением (таблица 27).

Таблица 27 – Динамика показателей амплитудных значений по данным ЭНМГ в группах сравнения ($M \pm m$)

Амплитудные значения	Группа I (n = 31)		Группа II (n = 30)		Группа III (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
n.tibialis/ mV						
M	8,72	9	9,4	9,7*	9,67	9,64
m	4,4	4,3	4,9	4,8	5,3	5,2
sigma	0,8	0,7	0,8	0,8	1	0,9
n.medianus/mV						
M	8,4	8,6	9,3	9,6*	9,5	9,6
m	3,4	3,9	3,4	3,8	3,2	3,3
sigma	0,6	0,7	0,6	0,7	0,6	0,6
n. suralis/mV						
M	12,9	13,7**	9,7	10,5**	10,7	11,7*
m	7,2	6,8	4	4,2	4,6	4,6
sigma	1,3	1,2	0,7	0,7	0,8	0,8
n. radialis/mV						
M	10,1	10,7**	7,5	7,9**	8,3	8,5*
m	4,9	4,8	3,6	3,7	4,5	4,4
sigma	0,9	0,8	0,6	0,7	0,8	0,8
Примечания						
1 * p<0,05.						
2 ** p<0,005.						

Оценка динамики показателей амплитудных значений в трех группах сравнения до и после лечения свидетельствует о существенном нарастании амплитуды у пациентов во всех группах. При этом более статистически значимое улучшение регистрировалось по чувствительным нервным волокнам n.suralis и n.radialis в первых двух группах исследования (рисунок 18), нежели, чем по двигательным – n.tibialis и n.medianus (рисунок 17). В группе сравнения, получающей только базовую терапию на фоне отказа от употребления алкоголя, также присутствовала минимальная положительная динамика в виде повышения амплитудных значений по чувствительным нервам.

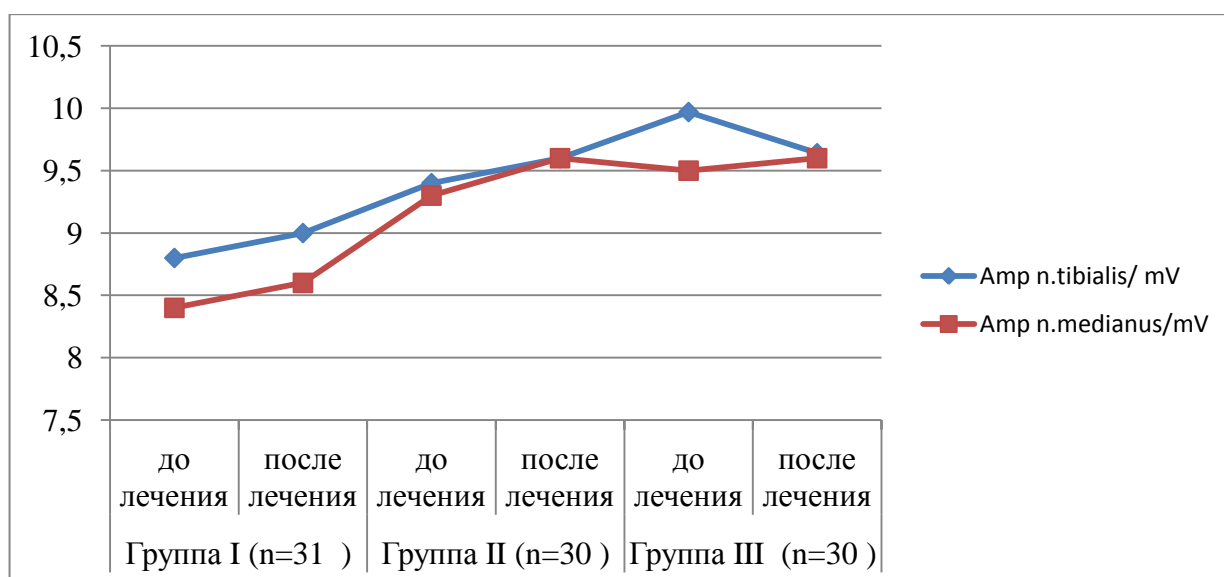


Рисунок 17 – Графическое изображение динамики амплитудных значений по двигательным волокнам n.tibialis, n.medianus, мВ.

Изменение амплитудных значений, стремящихся к границе с нарушением, свидетельствует о возможной аксональной дегенерации нервных волокон на фоне хронической алкогольной интоксикации и являются прогностически неблагоприятным признаком течения заболевания.

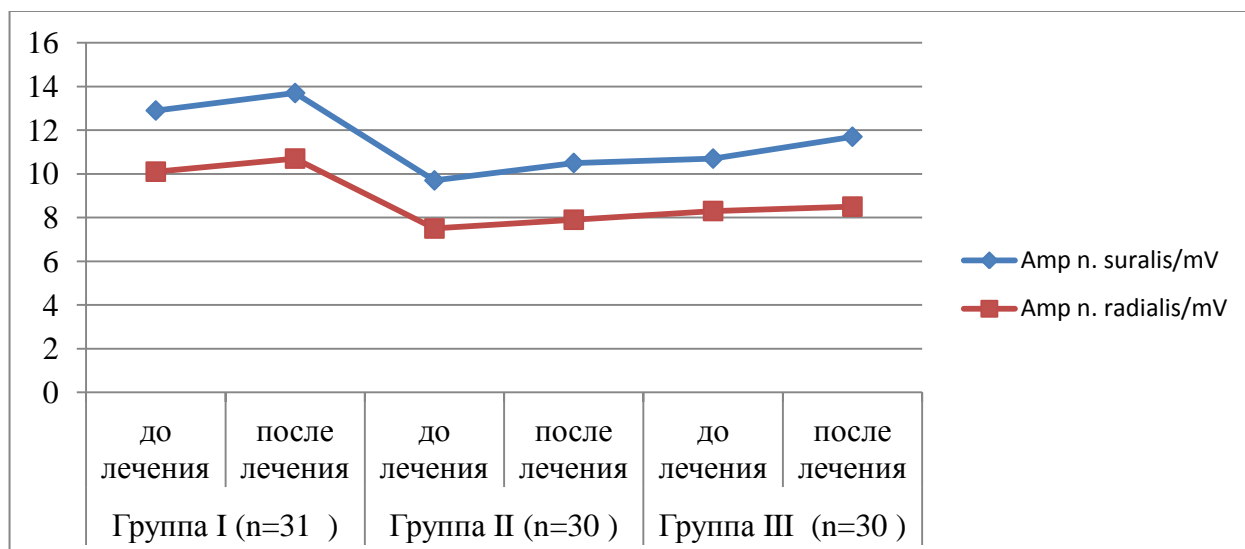


Рисунок 18 – Графическое изображение динамики амплитудных значений по чувствительным волокнам n.suralis, n.radialis, мВ.

Таким образом, учитывая показатели скорости проведения по нервным волокнам, длину латентного периода и амплитудные значения неврального потенциала, можно говорить о сочетании признаков аксонального и демиелинизирующего поражения. Полученные данные в динамике в группах наблюдения позволяют трактовать улучшения проведения нервного импульса, как за счет восстановления миелиновой оболочки нервных волокон, так и за счет аксональной регенерации. Наибольшая эффективность по сумме показателей была достигнута в группе I. Группа II, также имела достоверно значимые результаты после лечения, наиболее выраженные в чувствительных нервных волокнах. При отсутствии специфического лечения в группе контроля была зафиксирована минимальная положительная динамика на фоне отмены алкоголя, что свидетельствует об обратимости процессов дегенерации.

Глава 5

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты обследования пациентов показали, что метаболические нарушения, возникающие на фоне злоупотребления в изученных дозировках, влияют на передачу нервного импульса, приводят к поражению аксонов и дегенерации миелиновой оболочки, вызывают двигательные и чувствительные нарушения, а также влияют на когнитивные функции, что значительно изменяет качество жизни.

Наиболее часто пациенты предъявляли субъективные жалобы, такие как: головная боль, головокружение, нарушение сна, повышенная тревожность, постоянное чувство усталости и упадка жизненных сил, повышенную утомляемость и пониженную работоспособность, снижение памяти и внимания. Весь этот спектр жалоб является специфичным для постановки диагноза энцефалопатии в целом и может служить основанием для постановки неврологического диагноза. Но, нельзя не отметить, что жалобы, которые предъявляли пациенты при ранних неврологических расстройствах, также могут быть обусловлены сопутствующей тревогой и/или депрессией. В связи с этим потребовалось проведение тестирования для оценки наличия депрессии по шкале Бека до и после лечения. Обследование выявило легкие нарушения тревожно-депрессивного характера (средний балл по шкале Бека составил 10-12). Пациенты были фиксированы и излишне обращены к своему общему состоянию, но полностью ориентировались в своей ситуации, признавали важность лечения, отказа от алкоголя. Обследуемые не требовали наблюдения и лечения у психиатра.

Несмотря на то, что депрессия и когнитивные расстройства часто сосуществуют друг с другом, клинические проявления их существенно разнятся (таблица 28).

Таблица 28 – Краткая сравнительная характеристика клинических проявлений депрессии и деменции

Деменция	Депрессия
Постепенное начало, первичная симптоматика появляется спустя шесть месяцев после начала заболевания.	Быстрое начало. Продолжительность менее шести месяцев.
У пациентов снижается способность выполнять задания одинаковой сложности.	Значительная вариабельность в выполнении заданий одинаковой сложности.
Пациент дезориентирован, просит о помощи нецеленаправленно.	Пациент ориентирован, знает, где искать помощь.
Жалобы отсутствуют.	Жалобы более выражены.
Эмоциональная лабильность. Быстрая смена настроения.	Депрессивное настроение с утренними ухудшениями.
Пациент негативен, обвиняет других, конфабулирует.	Чувство вины и безысходности.
Антидепрессивная терапия без эффекта.	Антидепрессивная терапия улучшает общее самочувствие.

Таким образом, отмечен прямой параллелизм между результатами по шкале Бека (в большинстве – легкие депрессивные расстройства) с предъявляемыми жалобами и клиническими симптомами. Вероятно, частое выявление у пациентов с когнитивными нарушениями депрессивных состояний объясняется сходными механизмами нейромедиаторных расстройств и наличием структурных изменений в отделах головного мозга, связанных с когнитивными и эмоциональными функциями.

Углубленное обследование с помощью нейропсихологического тестирования выявило высокую частоту легкой когнитивной дисфункции (73% по данным шкалы MoCA), также наблюдались умеренные когнитивные расстройства (9%) и отсутствие таковых (18%). Обращала на себя внимание корреляция между возрастом обследуемого, стажем систематического злоупотребления алкоголем и степенью выраженности интеллектуальных нарушений, нарастающие с возрастом. Лишь у 7 пациентов в трех обследуемых группах в возрасте от 30 до 35 лет регистрировались когнитивные нарушения по шкале MMSE.

Сопоставляя результаты нейропсихологического тестирования, можно говорить об избирательном нарушении сфер познавательной деятельности, в частности о преимущественном изменении нейродинамики. Уже на ранних сроках развития заболевания по данным тестов «10 слов» А.Р. Лурия и таблиц Шульте у всех пациентов было отмечено нарушение памяти (в большей степени долгосрочной), внимания и способности его удержать при длительной статической работе, была выявлена повышенная утомляемость. Таким образом, по данным современной нейропсихологии нарушение процессов направленного внимания, замедленность реакции, быстрая утомляемость свидетельствует о нарушении регуляторной работы лобной коры, подкорковых лобно-теменных регионов [191, 223]. Также можно говорить о межполушарной асимметрии в контексте нарушения отсроченного воспроизведения, как результате дисфункции левого полушария (у правшей).

При сравнительном анализе оценке качества жизни у пациентов во всех группах до лечения было выявлено значительное снижение показателей как психического, так и физического здоровья. Однако фактор влияния боли на оценку жизнеспособности был выражен в меньшей степени. При этом снижение физической активности, выносливости и энергетичности может быть связано с компонентом легкой депрессии. Доминирование алкогольных метаболических изменений, наличие объективной неврологической недостаточности (в большинстве стато-координаторных и чувствительных нарушений), осознание

основной причины заболевания и сопутствующая депрессия ухудшали самооценку пациентами общего состояния здоровья, физическую активность, социальную адаптацию и эмоциональное функционирование.

Отсутствие единой универсальной шкалы, несовершенство и противоречивость нейропсихологического тестирования, минимальные неврологические проявления не дали полной картины когнитивного дефицита и требовали верификации.

Мы выявили наличие атрофических изменений головного мозга с помощью методов нейровизуализации КТ/МРТ головного мозга, которое было выполнено 92-м пациентам. Полученные результаты подтвердили наличие дисциркуляторной энцефалопатии по классификации нейровизуализационных изменений при ДЭ [89] (таблица 29).

Таблица 29 – Клинические и нейровизуализационные критерии ДЭ

Стадии ДЭ	Клинические стадии ДЭ [56]	Нейровизуализационные изменения при ДЭ [89]
– I	– преимущественно субъективный характер жалоб: головная боль, головокружение, нарушение сна, шум в голове, расстройства памяти, внимания, снижение работоспособности, повышенная утомляемость; – отдельные очаговые симптомы, не формирующие целостного неврологического синдрома	– лейкоареоз – тип перивертикалярный и/или пунктирный субкортикальный, ширина менее 10 мм; – лакуны числом 2-5; – территориальные инфаркты – число 0-1, площадью не более 1/8 полушария, диаметром не более 10мм; –атрофия головного мозга +/-;

Продолжение таблицы 29

	Клинические стадии ДЭ [56]	Нейровизуализационные изменения при ДЭ [89]
– II	– объективные неврологические расстройства, достигающие синдромального значения (умеренные когнитивные нарушения, пирамидный, экстрапирамидный, псевдобульбарный и атактический синдромы);	– лейкоареоз – тип пятнистый, частично сливающийся, ширина более 10 мм; – лакуны числом 3-5; – территориальные инфаркты числом 2-3, площадью не более ¼ полушария, диаметром до 25 мм; – атрофия головного мозга + / ++
– III	– преобладают выраженные неврологические расстройства, сочетание нескольких неврологических синдромов, сосудистая деменция.	– лейкоареоз – тип сливающийся субкортикальный, ширина более 20 мм; – лакуны числом более 5; – территориальные инфаркты – более 3х, площадью не менее ¼ полушарий, диаметр более 25 мм; – атрофия головного мозга ++ / +++

На вопрос наличия когнитивного дефицита помогло ответить исследование КВП (Р300), включающее оценку лобных механизмов ориентации и внимания (дофаминергический процесс), темпаропарипетального холинергического

механизма перераспределения внимания и переработки информации перед её перемещением из кратковременной в долговременную память [173].

У 34 пациентов в трех группах до лечения выявлены нарушения по типу увеличения латентного периода без снижения амплитудных значений КВП, так и в противоположную сторону – снижение амплитуды на фоне пограничных с нормой латентных периодов у 44 пациентов. Эти данные могут свидетельствовать о минимальных проявлениях когнитивной дисфункции, с прогностически неблагоприятной тенденцией в будущем без изменения образа жизни, лечения. Также отмечалось ухудшение обоих показателей у 16 пациентов в группе пациентов от 40-50 лет, со стажем злоупотребления от 7-8 лет. Интересен факт преимущественного отсутствия когнитивной дисфункции у пациентов молодого возраста от 30 до 40 лет, несмотря на ежедневное употребление алкоголя невысокого процента (до 5%) в количестве до 5 л в неделю с возможным перерывом в несколько дней в неделю, что в пересчете на этиловый спирт составляет 250 г и соответствует среднему уровню риска по ВОЗ (25 доз в неделю, 1 доза = 10 г этилового спирта).

У многих пациентов диагностирован полиневритический тип расстройств. Несмотря на то, что жалобы со стороны чувствительных нарушений встречались нечасто (в общей сложности у 16 (15,2%) пациентов), было выявлено поражение верхних и нижних конечностей в разной степени. Нарушения характеризовались ощущением снижения чувствительности и «ползания мурашек». Однако, у 36 (34,2 %) больных до предполагаемого лечения были выявлены изменения невральные ответов по данным электронейромиографии без каких-либо клинических и субъективных проявлений. Зафиксированы более грубые нарушения СПИ и амплитудных значений при исследовании чувствительных нервов с преобладанием на нижних конечностях. Более грубые изменения амплитуды неврального потенциала свидетельствуют о наличии первичной аксональной дегенерации. Менее выраженные изменения СПИ указывает на текущий демиелинизирующий процесс. Таким образом, данное исследование

выявило и подтвердило неврологические нарушения у лиц со злоупотреблением алкоголя на верхней границе низкого уровня риска по ВОЗ уже на ранней стадии заболевания. Выявленные у исследуемых пациентов снижение амплитудных значений, увеличения латентных периодов и СПИ, приближающихся к границе с нарушением, дает право предположить дальнейшее ухудшение с клиническими проявлениями за счет прогрессирующей первичной аксональной дегенерации с вторичной демиелинизацией нервных волокон.

Включение препаратов двух различных групп (метаболического и антихолинэстеразного действия), совместно с изменением привычного образа жизни в виде отказа от алкоголя на период исследования, показало высокую эффективность в лечении энцефалополиневропатии связанной со злоупотреблением алкоголя в изученных дозировках.

Остановив свой выбор на препарате нейромидин, мы рассчитывали получить эффекты:

- уменьшение и регресс симптомов когнитивной дисфункции;
- опосредованную нормализацию психоэмоционального фона за счет усиления действия серотонина;
- стимулирование и восстановление нервно-мышечной передачи за счет реорганизации нейрональных связей.

От применения метадоксила ожидали:

- улучшения когнитивных функций и проведения нервного импульса за счет детоксикационного эффекта препарата, что в дальнейшем должно ускорять процесс спонтанного восстановления нервной системы и активации холинэргической системы;
- уменьшения симптомов депрессии за счет неспецифического антидепрессивного и анксиолитического действия.

Получены в равной степени убедительные доказательства эффективности препаратов в изученных дозировках в группах исследования, с включением в лечебный план нейромидина (группа I) и метадоксила (группа II), относительно

группы контроля (III). Зафиксирована наилучшая динамика в группе I, без статистически значимой разницы между группами I и II.

В группах исследования I и II наблюдалось уменьшение количества субъективных жалоб и нормализация психоэмоционального фона за счет уменьшения депрессивных явлений (среднее значение по шкале Бека после лечения 6-7 баллов, $p < 0,05$). Также неоспорим факт улучшения способности и концентрации внимания, улучшение долговременной памяти (тест 10 слов А.Р. Лурия, $p_I < 0,005$, $p_{II} < 0,01$).

Улучшение состояния отражалось на параметрах качества жизни, что было зафиксировано при тестировании с помощью опросника КЖ SF-36. Особенно в лучшую сторону изменялись параметры: социальное функционирование, влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, психическое и физическое здоровье в целом. Наилучшие результаты были получены в группе, где в комплексное лечение был включен метадоксил. В группе контроля так же были достигнуты статистически значимые результаты на фоне отказа от алкоголя в виде улучшения эмоционального фона, адаптации в социальной среде. Проведенное нейропсихологическое тестирование (тест MoCA, MMSE) в большинстве выявило легкие когнитивные нарушения на границе с нормой. Интересно, что при оценке когнитивного статуса у пациентов с дисметаболической энцефалопатией нарушения присутствовали в графах оценки внимания, концентрации, оптико-пространственного восприятия, и в меньшей степени – счета.

В неврологическом статусе во всех группах после лечения выявлена положительная динамика, такая как: уменьшение расстройств чувствительности и улучшение выполнения координаторных проб в виде снижения интенционного дрожания при выполнении пальценосовой пробы, повышение устойчивости в позе Ромберга, в остальном без отчетливой динамики.

Достигнуты хорошие, статистически значимые результаты при исследовании когнитивных функций и параметров невральнх потенциалов

периферических нервов с помощью нейрофизиологических методов обследования.

Исследование слуховых когнитивных вызванных потенциалов (P300) после курсового лечения нейромидином и метадоксилом показало статистически значимое улучшение в возрасте от 40 до 60 лет, при этом более значимый эффект был получен при лечении нейромидином в возрастной категории 40-50 лет ($p_{I\text{lat}} = 0,005$, $p_{II\text{lat}} = 0,01$) и у пациентов возрастной категории от 50 до 60 лет ($p_{\text{lat}} = 0,001$), что объясняется высокой пластичностью нервной системы и интеллектуальной деятельностью пациентов. На фоне исключения алкоголя в течение двух месяцев и стандартной терапии в группе контроля отмечалась незначительная положительная динамика, соответствующая нижним границам нормативных значений латентного периода и амплитудных значений.

Переносимость препаратов нейромидин и метадоксил в целом была хорошая. Побочных явлений, требующих их отмены, не наблюдалось. В нескольких случаях (у четырех пациентов) на фоне приема нейромидина отмечалась лабильность артериального давления, которое корригировалось подбором адекватной гипотензивной терапии.

Тенденция к уменьшению чувствительных нарушений, а иногда их полный регресс после лечения, выявляемый при неврологическом осмотре, подтверждены данными ЭНМГ в динамике. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности исследуемых препаратов при полиневритическом типе повреждения. Наибольшая нормализация по всем исследуемым параметрам (латентный период, амплитудные значения, СПИ) наблюдалась в группе I, где отмечены статистические улучшения скорости проведения и амплитуды, как по чувствительным волокнам исследуемых нервов (*n.radialis*, *n.suralis*), так и по двигательным (*n.medianus*, *n.tibialis*), но в меньшей степени. В контрольной группе можно лишь отметить тенденцию к незначительному улучшению исследуемых параметров без статистической значимости у нескольких пациентов.

По совокупности нейропсихологического тестирования, данных клинического осмотра и инструментального обследования в группе контроля (III) можно говорить о стабилизации состояния с тенденцией к нормализации. Данная группа требует дальнейшего наблюдения на фоне отказа от алкоголя.

Подводя итог всему вышесказанному, можно отметить, что у исследуемых пациентов высока вероятность когнитивных нарушений и неврологической недостаточности уже на ранней стадии заболевания с минимальными клиническими проявлениями. Включение в лечебный план антихолинэстеразных и метаболических препаратов изменяет течение заболевания, снижает когнитивный и неврологический дефицит, способствует благоприятному прогнозу для жизни в целом.

ВЫВОДЫ

1. Комплексный подход к диагностике поражения нервной системы при злоупотреблении алкоголем, сочетание неинвазивных инструментальных методов обследования (электроэнцефалография, исследование когнитивных вызванных потенциалов, электронейромиография) и психометрических методик позволяют выявить ранние признаки поражения центральной и периферической нервной системы. Выраженность неврологических проявлений находится в прямой зависимости от срока употребления алкоголя, его количества и возраста пациентов.

2. Нейропсихологическое тестирование выявляет широкий спектр психометрических особенностей у данной группы пациентов. Наиболее высокой чувствительностью на ранней стадии заболевания являются: тест «10 слов» А.Р. Лурия, таблицы Шульте, которые выявляют нарушение внимания, его нестабильность, повышенную отвлекаемость, нарушения долговременной памяти в большей степени, чем краткосрочной.

3. При оценке качества жизни у лиц, злоупотребляющих алкоголем, отмечены нарушения, которые зависят от личностно-психологических (наличие депрессивного фона, тревоги, фиксации на общем состоянии) и клинко-патогенетических факторов. Обращает на себя внимание факт преобладания психической составляющей над физической в оценке качества жизни.

4. Метод исследования слуховых когнитивных вызванных потенциалов (P300) является достаточно чувствительным для объективной диагностики начальных признаков когнитивной дисфункции у лиц, злоупотребляющих алкоголем уже на ранней стадии заболевания, даже при отсутствии изменения по данным шкалы оценки умеренной когнитивной дисфункции (MoCA) – 41,5% (42/101) пациентов. Доказана эффективность терапии нейромидином и метадоксилом с достоверным уменьшением латентного периода (Гр I-II (50-60

лет) $p < 0,001$; Гр I (40-50лет) $p < 0,005$; Гр II (40-50лет) $p < 0,01$) и нарастанием амплитудных значений в группах лечения I и II ($p < 0,005$).

5. При исследовании биоэлектрической активности головного мозга не выявлено специфической эпилептиформной активности у пациентов, злоупотребляющих алкоголем в изученных дозировках. Имели место ирритативные диффузные изменения, которые могут быть обусловлены как дисметаболическими процессами, нарушением ауторегуляции сосудистого тонуса, так и легкими дегенеративными изменениями вещества головного мозга. Обращает на себя внимание их обратимость уже на этапе отказа от алкоголя.

6. По результатам электронейромиографии систематическое многолетнее (более 6-7 лет) употребление алкоголя ведет к изменению невральное ответа, как на нижних конечностях, так и на верхних, с преобладанием нарушения по чувствительным волокнам, несмотря на отсутствие или минимальные субъективные жалобы и неврологическую недостаточность, с положительным эффектом в виде уменьшения латентного периода (в группах I (n.tibialis, n.medianus, n.radialis) $p < 0,005$; в группе I (n.suralis) и в группе II (n.medianus, n.radialis) $p < 0,05$; нарастанием скорости проведения импульса (n.radialis, n.suralis, n.medianus, n.tibialis с $p < 0,05$ – в группе I) и амплитудных значений по моторным (n.tibialis, n.medianus – $p < 0,05$) и чувствительным волокнам (n.suralis и n.radialis – $p < 0,005$) с включением в план лечения нейромидина и метадоксила.

7. Нейрометаболическая терапия у лиц, злоупотребляющих алкоголем (в изученных дозировках) с включением в план лечения нейромидина и метадоксила на фоне отказа от алкоголя является эффективным методом лечения и уже через два месяца позволяет достичь устойчивой положительной динамики психологических и неврологических расстройств, предотвращая их дальнейшее развитие и повышая уровень социальной адаптации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комплексное клинико-психологическое и инструментальное обследование (нейровизуализация, исследование слуховых когнитивных вызванных потенциалов (Р300), электронейромиография) является необходимым у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, и выявляет ранние проявления неврологической недостаточности, что является важным для своевременного начала лечения.

2. Методы нейропсихологического тестирования имеют высокий диагностический потенциал и должны использоваться у данной категории пациентов, что позволяет повысить частоту верификации когнитивных нарушений, дифференцировать депрессивные расстройства у таких пациентов и дают объективное представление об эффективности терапии.

3. Опросник SF-36 должен применяться для оценки состояния больного с позиции биопсихосоциальной концепции и для подтверждения эффективности терапии.

4. Пациентам с токсико-метаболическим поражением нервной системы показано включение в план лечения нейрометаболических препаратов и препаратов, способствующих ускоренному метаболизму продуктов распада алкоголя курсовым лечением.

5. Больные с исследуемой патологией должны находиться на диспансерном наблюдении невролога и по возможности проходить нейропсихологическое тестирование уже на амбулаторном этапе.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ

АБМ	– алкогольная болезнь мозга
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВР	– вработываемость
ГЭБ	– гематоэнцефалический барьер
ДЭ	– дисциркуляторная энцефалопатия
КВП	– когнитивные вызванные потенциалы
КЖ	– качество жизни
МКБ-10	– Международная классификация болезней десятого пересмотра
МЭОС	– микросомальная этанооксилирующая система
ПД	– потенциал действия
ПНП	– полиневропатия
ПУ	– психологическая устойчивость
СПИ	– скорость проведения импульса
ТПФ	– тиамин пирофосфат
УКР	– умеренные когнитивные расстройства
ХАИ	– хроническая алкогольная интоксикация
ЭНМГ	– электронейромиография
ЭПНП	– энцефалополиневропатия
ЭР	– эффективность работы
ЭЭГ	– электроэнцефалография
MMSE	– краткая шкала оценки психического статуса (Mimi – Mental State Examination)
MoCA-тест	– Монреальская шкала когнитивной оценки (The Montreal Cognitive Assessment)
SF-36	– опросник качества жизни The Short Form-36

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авакян, Г.Н. Электронеуромиографические стадии алкогольной полиневропатии и возможности использования антихолинэстеразных препаратов / Г.Н. Авакян // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1990. – № 3. – С. 44-49.
2. Акимов, Г.А. Алкогольная полиневропатия / Г.А. Акимов // Сов. мед. – 1987. – № 8. – С. 21-24.
3. Акимов, Г.А. Неврологические синдромы хронического алкоголизма / Г.А. Акимов, А.А. Михайленко, Б.А. Осетров // Воен.-мед. журн. – 1987. – № 3. – С. 61-64.
4. Ананьев, А.А. Опыт применения препарата милнаципран для лечения пожилых пациентов с депрессивными и тревожными расстройствами / А.А. Ананьев, Ж.И. Капустенская, В.Г. Пустозеров // Журн. клин. геронтология. – 2007. – № 9. – С. 51.
5. Ангельчева О.И. Алкогольная полиневропатия / О.И. Ангельчева // Неврол. журн. – 2006. – № 1. – С. 51-55.
6. Ангельчева, О.И. Нервно-мышечные нарушения при хроническом алкоголизме / О.И. Ангельчева, О.Е. Зиновьев, Н.Н. Яхно. – М.: «МЕДпресс-информ», 2009. – 17 с.
7. Анохин, П.К. Очерки по физиологии функциональных систем / П.К. Анохин. – М.: Медицина, 1975. – С. 12.
8. Анохина, И.П. Нейрохимические аспекты патогенеза хронического алкоголизма : Пленум Правления Всесоюзн. общества невропатологов и психиатров / И.П. Анохина. – М., 1976. – С. 15-19.
9. Анохина, И.П. Функциональные изменения нейромедиаторных систем при хроническом алкоголизме / И.П. Анохина, Б.М. Коган // Теоретические

- основы поиска средств для лечения алкоголизма: итоги науки и техники : сер. токсикология. – М.: ВИНТИ, 1984. – Т. 13. – С. 151-180.
10. Антиоксиданты и адаптация / под ред. В.В. Соколовского // Сб. научн. тр. – Л.: ЛСГМИ, 1984. – С. 63.
 11. Арушанян, Э.Б. Гиппокамп и нарушения познавательной деятельности / Э.Б. Арушанян, Э.В. Бейер // Журн. неврологии и психиатрии. – 2007. – № 7. – С. 72-77.
 12. Бабаян, Э.А. Наркология / Э.А. Бабаян, М.Х. Гонопольский. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.
 13. Бараненко, А.В. Показатель качества жизни как критерий поддерживающей терапии при алкогольной зависимости (обзор) / А.В. Бараненко // Нарколог. – 2005. – № 4. – С. 27-33 .
 14. Баранцевич, Е.Р. Диабетическая полиневропатия / Е.Р. Баранцевич, В.Ю. Сахаров, Г.О. Пенина. – Сыктывкар, 2006. – С. 96.
 15. Баранцевич, Е.Р. Нейропластичность и нейрорепарация / Е.Р. Баранцевич // Актуальные проблемы неврологии : материалы II Республ. науч.-практ. конф. врачей-неврологов Сев.-Зап. Фед. округа РФ. – Сыктывкар, 2009. – С. 35-37.
 16. Белова, А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии : рук. для врачей и научн. работников / А.Н. Белова – М., 2004. – 432 с.
 17. Боголепов, Н.К. Изменения нервной системы при алкоголизме / Н.К. Боголепов, А.А. Растворова, Т.А. Лужецкая // Проблемы судебной психиатрии : научн. тр. – М., 1962. – Вып. 12. – С. 130-152.
 18. Боголюбов, В.М. Общая физиотерапия / В.М. Боголюбов, Г.Н. Пономаренко. – СПб., 1998. – 483 с.
 19. Болдырев, А.И. Значение алкоголя при эпилепсии / А.И. Болдырев // Актуальные проблемы эпилепсии : тр. НИИ психиатрии МЗ РСФСР. – М., 1967. – Т. 47. – С. 79-86.

20. Болдырева, Г.Н. Электрическая активность мозга при поражении диэнцефальных и лимбических структур / Г.Н. Болдырева. – М.: Наука, 2000. – 181 с.
21. Болезни нервной системы : рук. для врачей : в 2-х т. / под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. – М.: Медицина, 2001. – Т. 2. – 480 с.
22. Бондарева, В.М. Инсулин и инсулинрецепторная сигнальная система мозга / В.М. Бондарева, О.В. Чистякова // Нейрохимия. – 2007. – Т. 24, № 1. – С. 8-20.
23. Бредбери, М. Концепция гематоэнцефалического барьера / М. Бредбери. – М.: Медицина, 1983. – 480 с.
24. Буров, Ю.В. Нейрохимия и фармакология алкоголизма / Ю.В. Буров. – М.: Медицина, 1985. – 240 с.
25. Ведрова, Н.Н. Опыт применения Метадоксила в комплексном лечении алкогольных поражений печени / Н.Н. Ведрова, Н.Ю. Гнездилова // Нарколог. – 2005. – № 4. – С. 24-26 .
26. Виноградова, О.С. Гиппокамп и память / О.С. Виноградова. – М.: Наука, 1975. – 332 с.
27. Виш, И.М. Диэнцефальные состояния алкогольной этиологии / И.М. Виш // Всерос. съезд невропатологов и психиатров. – М., 1974. – Т. 3. – С. 128-129.
28. Власов, С.В. Факторы, влияющие на развитие различных клинических форм алкогольной полиневропатии / С.В. Власова // Тр. молодых ученых : сб. науч. работ. – Минск, 2000. – С. 128-132.
29. Влияние нейромидина и церебролизина на нейродинамические процессы при травматической болезни головного мозга / С.А. Живолупов, Е.Ю. Шапкова, И.Н. Самарцев, А.А.Юрин // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 4. – С. 31-36.
30. Воробьева, А.А. Диабетическая нейропатия: некоторые вопросы распространенности, патогенеза и лечения / А.А. Воробьева // Русск. мед. журн. – 2009. – № 17. – С. 748-750.

31. Воробьева, О.В. Алкогольная невропатия / О.В. Воробьева // Журн. справ. поликли. врача. – 2007. – № 10. – С. 57-59.
32. Выготский, Л.С. Развитие высших психических функций / Л.С. Выготский // Нейропсихология. – М.: Изд-во МГУ, 1984. – С. 15-21.
33. Генкина, О.А. Вызванная корковая активность на различную вероятность значимых стимулов у здоровых лиц и больных алкоголизмом / О.А. Генкина // Физиология человека. – 1990. – Т. 16, № 1. – С. 35-38.
34. Глазкова, В.А. Гендерные различия при хроническом алкоголизме по данным ЭЭГ / В.А. Глазкова, Н.Е. Свидерская // Журн. высш. нервн. деят. – 2006. – Т. 56, № 5. – С. 597-602.
35. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
36. Гнездицкий, В.В. Вызванные потенциалы головного мозга в клинической практике / В.В. Гнездицкий. – М., 2003. – 264 с.
37. Голиков, С.Н. Общие механизмы токсического действия / С.Н. Голиков, И.В. Саноцкий, Л.А. Тиунов. – Л.: Медицина, 1986. – 279 с.
38. Гоман, Т.Ф. Изменение проницаемости гистогематических барьеров при хронической алкогольной интоксикации в эксперименте / Т.Ф. Гоман, А.В. Астапенко // Периферическая нервная система : сб. научн. тр. / под ред. И.П. Антонова. – Мн: Наука; Тэхніка, 1990. – Вып. 13. – 240 с.
39. Гращенко, Н.И. Гипоталамус, его роль в физиологии и патологии / Н.И. Гращенко. – М.: Наука, 1964. – 368 с.
40. Гублер, Е.В. Применение критериев непараметрической статистики для оценки различий двух групп наблюдений в медико-биологических исследованиях / Е.В. Гублер, А.А. Генкин. – М.: Медицина, 1969. – С. 32.
41. Гузиков, Б.М. Алкоголизм у женщин / Б.М. Гузиков, А.А. Мейроян. – М., Медицина, 1988. – 224 с.

42. Гурляница, С.М. Периферическое кровообращение при хроническом алкоголизме / С.М. Гурляница, Л.М. Кишко / Клин. медицина. – 1987. – № 8. – С. 23-25.
43. Гусев, Е.И. Методы исследования в неврологии и нейрохирургии / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.В. Беляков. – М.: Нолидж, 2002. – 336 с.
44. Гусев, Е.И. Общая неврология / Е.И. Гусев, А.С. Никифоров. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 720 с.
45. Дамулин, И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / И.В. Дамулин; под ред. Н.Н. Яхно. – М., 2002. – 85 с.
46. Дамулин, И.В. Деменция при дефицитарных состояниях и алкоголизме / И.В. Дамулин // Неврол. журн. – 2005. – № 5. – С. 4-8.
47. Дамулин, И.В. Неврологические расстройства при алкоголизме / И.В. Дамулин, Т.Е. Шмидт // Неврол. журн. – 2004. – Т. 9, № 2. – С. 4-10.
48. Данилов, А.В. Бенфогамма в лечении алкогольной полиневропатии / А.В. Данилов, Е.И. Анисимова // Лечение нервн. болезней – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 27-29.
49. Демичев, А.П. Алкогольная энцефалопатия Гайе–Вернике: важнейшие закономерности развития, особенности клинической картины и терапии / А.П. Демичев // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1973. – № 8. – С. 1185-1190.
50. Диабетическая нейропатия / В.И. Шмырев, А.С. Васильев, В.Л. Воронцов, В.В. Васильева // Журн. Врач. – 2009. – № 11. – С. 45-51.
51. Дифференциальная диагностика нервных болезней / под ред. Г.А. Акимова, М.М. Одинак. – М.: Гиппократ, 2001. – 664 с.
52. Дубровская, М.К. Изменение нервной системы у больных, страдающих хроническим алкоголизмом патогенез, клиника и лечение алкоголизма : Пленум Правления Всесоюзн. научн. общества невропатологов и психиатров / М.К. Дубровская, М.Л. Федорова. – М., 1976. – С. 108-111.

53. Живолупов, С.А. Клинико-физиологические критерии поражения периферической нервной системы при хронической алкогольной интоксикации / С.А. Живолупов, Д.В. Токарева, Н.А. Рашидов / Материалы IX Всерос. съезда неврологов. – Ярославль, 2006. – С. 257.
54. Заболевания периферической нервной системы / под ред. А.К. Эсбери, Р.У. Джиллиатта; пер. с англ. – М.: Медицина, 1987. – 352 с.
55. Захаров, В.В. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте : метод. пособие для врачей / В.В. Захаров, Н.Н. Яхно. – М: Изд-во ММА им. И.М. Сеченова, 2005. – 71 с.
56. Захаров, В.В. Нарушения памяти / В.В. Захаров, Н.Н. Яхно. – М.: Гэотар, 2003. – 160 с.
57. Захаров, В.В. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения / В.В. Захаров // Журн. Cons.Med. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 98-106.
58. Захаров, В.В. Принципы ведения пациентов с когнитивными нарушениями без деменции / В.В. Захаров // Рус. мед. журн. – 2008. – Т. 12, № 16. – С. 1645-1649.
59. Зенков, Л.Р. Нейрофизиологические механизмы межполушарных взаимодействий у человека / Л.Р. Зенков; под ред. В.Н. Мосидзе // Взаимоотношение полушарий мозга. – Тбилиси, 1982. – С. 33.
60. Зенков, Л.Р. Функциональная диагностика нервных болезней : рук. для врачей / Л.Р. Зенков, М.А. Ронкин. – 4-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 488 с.
61. Зиновьев, О.Е. Вопросы патогенеза и лечения алкогольной полиневропатии / О.Е. Зиновьева, О.И. Ангельчева // Журн. неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2009. – № 2. – С. 73-77.
62. Зобин, Ю.В. Острые токсические невропатии / Ю.В. Зобин // Сиб. мед. журн. – 2008. – № 4. – С. 106-110.

63. Золотая, Р.Д. Антиоксидантная система при алкоголизме / Р.Д. Золотая, В.Н. Варфоломеев // Клин. медицина. – 1987. – № 10. – С. 45-47.
64. Иванец, Н.Н. Руководство по наркологии / Н.Н. Иванец. – М.: Мед. инф. агентство, 2008. – 944 с.
65. Иллариошкин, С.Н. Когнитивный дефицит в пожилом возрасте: патофизиологические механизмы и пути коррекции / С.Н. Иллариошкин. – М.: Изд-во НИИ неврологии РАМН, 2005. – С. 12.
66. Иллариошкин, С.Н. Ранние (додементные) формы когнитивных расстройств / С.Н. Иллариошкин // Журн. Cons.Med. – 2007. – № 2. – С. 107-111.
67. Исследование метаболизма этанола в мозгу: итоги и перспективы / С.М. Зиматкин, С.П. Пронько, А.Л. Бубен, А.В. Лиопо // Современные аспекты изучения алкогольной и наркотической зависимости : материалы междунар. симп. – Гродно, 2004. – С. 48-53.
68. Карлов, В.А. Неврология алкоголизма патогенез, клиника и лечение алкоголизма : Пленум Правления Всесоюзн. научн. общества невропатологов и психиатров / В.А. Карлов. – М., 1976. – С. 139-142.
69. Карлов В.А. Нервные болезни / В.А. Карлов. – М.: Медицина, 2002. – 631 с.
70. Карлов, В.А. Предложения международной противозпилептической лиги по новой классификации и терминологии эпилепсии / В.А. Карлов // Неврол. жур. – 2002. – Т. 7, № 5. – С. 52-55.
71. Карлов, В.А. Эпилепсия / В.А. Карлов. – М.: Медицина, 1996. – 336 с.
72. Каюмов, Б.П. Методология прогнозирования и стратегии социально-трудовой реабилитации больных алкоголизмом : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.45 / Каюмов Б.П. – М., 1990. – 43 с.
73. Кирпич, И.А. Качество жизни как компонент реабилитационного модуля больных хроническим алкоголизмом с невротическими расстройствами / И.А. Кирпич, П.И. Сидоров, А.Г. Соловьев // Материалы III Международ.

- конф. по восстановительной медицине (реабилитология). – М., 2000. – С. 38-42.
74. Ковражкина, Е.А. Возможности и перспективы использования берлитиона в лечении алкогольной полиневропатии / Е.А. Ковражкина, Н.Я. Айриан, Г.В. Серкин // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2003. – Т. 103, № 10. – С. 15-20.
75. Ковражкина, Е.А. Демиелинизирующие формы полинейропатий у пациентов с сахарным диабетом и хронической алкогольной интоксикацией / Е.А. Ковражкина // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 5. – С. 41-45.
76. Колб, В.Г. Справочник по клинической химии / В.Г. Колб, В.С. Камышников. – Минск, 1982. – 366 с.
77. Коллинз, Р.Д. Диагностика нервных болезней / Р.Д. Коллинз. – М.: Медицина, 1986. – 238 с.
78. Колупаев, Г.П. ЭЭГ спектрограмма у больных алкоголизмом / Г.П. Колупаев, В.А. Яковлев, Н.С. Александров // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1997. – Т. 97. – С. 4-10.
79. Команцев, В.Н. Методические основы клинической электронейромиографии : рук. для врачей / В.Н. Каманцев, В.А. Заболотных. – СПб., 2001. – 350 с.
80. Комарова, Л.А. Сочетанные методы физиотерапии / Л.А. Комарова, Л.А. Терентьева, Г.И. Егорова. – Рига, 1986. – 175 с.
81. Кономи, Д.П. Лечение некоторых метаболических энцефалопатий / Д.П. Кономи // Лечение нервных заболеваний / под ред. В.К. Видерхольта; пер. с англ. – М.: Медицина, 1984. – С. 12-72.
82. Корепина, Т.В. Особенности нейропсихологического статуса и когнитивных функций у больных сахарным диабетом и венозной дисциркуляцией головного мозга / Т.В. Корепина, Е.Р. Баранцевич, А.А. Скоромец // Актуальные проблемы неврологии : материалы III научн.-практ. конф.

- неврологов Сев.-Зап. Фед. округа с международ. участием. – СПб., 2010. – С. 90-91.
83. Котов, С.В. Полиневропатия – диагностические и лечебные аспекты / С.В. Котов, М.А. Лобов // Полиневропатия – комплексная проблема современной медицины : материалы конф. – М., 2001. – С. 3-19.
84. Кочегуров, В.Н. Особенности микроциркуляции у больных алкоголизмом / В.Н. Кочегуров // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1981. – Т. 81, Вып. 6. – С. 65-68.
85. Красникова, Н.В. Клинико-социологические аспекты привычного пьянства и алкоголизма у мужчин и роль злоупотребления алкоголем в развитии сердечно-сосудистой патологии : автореф. дис. ... канд. техн. наук: 14.00.33 / Красникова Н.В. – М., 1997. – 26 с.
86. Кузнецова, Н.И. О некоторых актуальных вопросах иммунологического изучения хронического алкоголизма / Н.И. Кузнецова // VII Всесоюз. съезд невропатологов и психиатров. – 1981. – Т. 80, № 9. – С. 261-263.
87. Ласков, В.Б. Алкогольные полиневропатии / В.Б. Ласков // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1980. – Т. 80, № 9. – С. 1394-1401.
88. Ласков, В.Б. О методах определения скорости проведения импульса по сенсорным волокнам периферических нервов / В.Б. Ласков // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1984. – Т. 84, Вып. 4. – С. 142-144.
89. Левин, О.С. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты / О.С. Левин, Л.В. Голубева // Журн. Cons. Med. – 2006. – № 12. – С. 106-110.
90. Левин, О.С. Полиневропатии : клин. рук. / О.С. Левин. – М.: ООО «Мед. инф. агентство», 2005. – 496 с.

91. Лисица, Ф.М. О клинических особенностях алкогольных полиневритов / Ф.М. Лисица, Л.А. Моторова // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1992. – Т. 72, № 2. – С. 647-651.
92. Лобзин, В.С. Нервно-мышечные болезни / В.С. Лобзин, Л.А. Сайкова, А.Г. Шиман. – СПб., 1998. – 213 с.
93. Лужников, Е.А. Острые отравления : рук. для врачей / Е.А. Лужников, Л.Г. Костомарова. – М.: Медицина, 2000. – 443 с.
94. Лукачер, Г.Я. Неврологические проявления алкоголизма / Г.Я. Лукачер, Т.А. Махова. – М.: Медицина, 1989. – 272 с.
95. Лукачер, Г.Я. Современные данные о поражении нервной системы при алкоголизме / Г.Я. Лукачер // Клин. медицина. – 1987. – № 3. – С. 123-128.
96. Лурия, А.Р. Нарушение познавательных процессов при локальных поражениях лобных долей / А.Р. Лурия, Е.Д. Хомская // Нейропсихология. – М.: Изд-во МГУ, 1984. – С. 101-103.
97. Лурия, А.Р. Нейропсихологический анализ решения задач / А.Р. Лурия, Л.С. Цветкова // Нейропсихология. – М.: Изд-во МГУ, 1984. – С. 96-100.
98. Лурия, А.Р. Основы нейропсихологии / А.Р. Лурия. – М.: Изд-во МГУ, 1973. – 376 с.
99. Люсин, Д.В. Современные представления об эмоциональном интеллекте. Социальный интеллект: теория, измерения, исследования / Д.В. Люсин. – М.: Ин-т психологии РАН, 2004. – С. 29-36.
100. Маркин, С.П. Нарушение когнитивных функций во врачебной практике : метод. пособие / С.П. Маркин. – М., 2007. – 42 с.
101. Мартынов, Ю.С. Нервные болезни / Ю.С. Мартынов. – М.: Медицина, 1988. – 496 с.
102. Мартынов, Ю.С. Поражение нервной системы при соматических заболеваниях / Ю.С. Мартынов // Болезни нервной системы / под ред.

- Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана, П.В. Мельничука. – М.: Медицина, 1995. – Т. 2. – 515 с.
103. Многопараметрический сравнительный анализ ЭЭГ при алкоголизме и наркомании / Н.Е. Свидерская, Л.С. Бутнева, В.Р. Агаров, В.А. Глазкова // Журн. высш. нервной деятельности. – 2003. – Т. 53, № 2. – С. 156-164.
104. Музыченко, А.П. Обобщенные результаты изучения препарата метадоксила / А.П. Музыченко, Г.М. Руденко // Новые лекарств. препараты. – 1994. – № 2. – С. 3-13.
105. Мухин, А.С. Алкогольная болезнь: клинико-морфологическое обоснование / А.С. Мухин, В.В. Серов, С. П. Лебедев // Вестн. АМН. – 1985. – № 11. – С. 24-27.
106. Наместников, Е.В. Печеночная энцефалопатия при хронических заболеваниях печени: лечение и профилактика / Е.В. Наместников, Т.Н. Лопаткина. – М., 2004. – 17 с.
107. Неврология : нац. рук. / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова, А.Б. Гехт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 1040 с.
108. Неврология. Практика / под ред. М. Самуэльса; пер. с англ. – М., 1997. – 640 с.
109. Невропатии / Н.М. Жулев, Б.А. Осетров, С.Н. Жулев, Т.В. Лалаян. – СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2005. – 416 с.
110. Немцов, А.В. К методике обследования больных алкоголизмом в подростково-юношеском и молодом возрасте на основе стандартизированной анамнестической карты. Патогенез, клиника, терапия алкоголизма и алкогольных психозов / А.В. Немцов, О.В. Папсуева. – М.: МНИИП, 1986. – С. 101-112.
111. Немцов, А.В. Количественная характеристика течения алкоголизма: порядок проявления признаков заболевания / А.В. Немцов, А.В. Орлов // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 6. – С. 58-63.

112. Неретин, В.Я. Новые подходы к лечению алкогольной полиневропатии / В.Я. Неретин, М.А. Якушин // Алкоголизм и современность : материалы конф. – Уфа, 1996. – С. 28-30.
113. Никифоров, Б.М. Клинические лекции по неврологии и нейрохирургии / Б.М. Никифоров. – СПб.: Питер, 1999. – 352 с.
114. Николаев, С.Г. Электронейромиографическое исследование в клинической практике. Методика, анализ. Применение / С.Г. Николаев, И.Б. Банникова. – Иваново, 1998. – 108 с.
115. Новые возможности холинэргической терапии болезни Альцгеймера / С.И. Гаврилова [и др.] // Психиатрия. – 2005. – № 2. – С. 39-47.
116. Окнин, В.Ю. Синдромы алкогольного поражения нервной системы в практике врача неврологического стационара / В.Ю. Окнин, Ю.Г. Петрова // Лечение заболеваний нервн. сист. – 2010. – Т. 4, № 2. – С. 36-45.
117. Оруджев, Н.Я. Нейропсихологические аспекты психоорганических расстройств токсического и радиационного генеза (на примере больных хроническим алкоголизмом и ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС) / Н.Я. Оруджев, Э.Г. Иванчук // Вопр. наркологии. – 2001. – № 6. – С. 54-60.
118. Острая алкогольная полиневропатия / И.А. Строков, В.В. Алексеев, И.В. Айзенберг, А.В. Володина // Неврол. журн. – 2001. – Т. 9, № 1. – С. 45-50.
119. Пальчик, А.Б. Об исходах алкогольной полиневропатии / А.Б. Пальчик // Вопр. наркологии. – 1990. – № 1. – С. 30-33.
120. Паникарский, В.Г. Изменения возникающие в периферической нервной системе под влиянием алкогольной интоксикации / В.Г. Паникарский // Врач. дело. – 1982. – № 12. – С. 72-74.
121. Петина, Л.В. Дифференциальная диагностика полиневропатий : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Петина Л.В. – М., 1989. – 23 с.

122. Показатель качества жизни и поддерживающая терапия больных с алкогольной зависимостью / А.И. Минко, И.В. Линский, А.В. Бараненко, В.В. Шалашов // Журн. псих. и мед. психологии. – 2004. – № 4. – С. 169-175.
123. Попелянский, Я.Ю. Болезни периферической нервной системы : рук. для врачей / Я.Ю. Попелянский. – М.: Медицина, 1989. – 464 с.
124. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «Мираж») / В.Н. Амирджанова [и др.] // Журн. научн.-практ. ревматол. – 2008. – № 1. – С. 36-48.
125. Портнов, А.А. Клиника алкоголизма / А.А. Портнов, И.Н. Пятницкая. – М.: Медицина, 1973. – 368 с.
126. Преображенская, И.С. Сосудистые когнитивные расстройства – клинические проявления, диагностика, лечение / И.С. Преображенская, Н.Н. Яхно // Неврол. журн. – 2007. – № 5. – С. 45-51.
127. Применение нейромидина в терапии сосудистых когнитивных нарушений разной выраженности / М.С. Головкова, В.В. Захаров, М.Ю. Лифшиц, Н.Н. Яхно // Журн. неврологии и психиатрии. – 2007. – № 9. – С. 20-25.
128. Пятницкая, И.Н. Злоупотребление алкоголем и начальная стадия алкоголизма / И.Н. Пятницкая. – М., Медицина, 1988. – 288 с.
129. Разводоский, Ю.Е. Медико-социальные аспекты алкоголизма / Ю.Е. Разводоский. – Гродно: ГГМУ, 2005. – 128 с.
130. Роль антихолинэстеразных средств в оптимизации лечения цереброваскулярных заболеваний / С.А. Живолупов, С.Н. Бардаков, И.Н. Самарцев, Е.Н. Гневышев // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 8. – С. 57-64.
131. Савельев, Ю.М. Алкогольная полиневропатия / Ю.М. Савельев // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1981. – Т. 81, Вып. 4. – С. 86-89.

132. Сагар, С. Токсические и метаболические расстройства / С. Сагар // Неврология / под ред. Самуэльса. – М.: Практика, 1997. – 638 с.
133. Самойлов, В.И. Синдромологическая диагностика заболеваний нервной системы / В.И. Самойлов. – СПб.: Спец. лит., 1997. – Т. 2. – 416 с.
134. Свободные радикалы в норме и патологии / Л.С. Вартанян, И.П. Садовникова, С.М. Гуревич, И.О. Соколова // Биохимия. – 1992. – Т. 57, № 5. – С. 671-678.
135. Семашко, А.В. Справочник по психиатрии / А.В. Семашко. – М.: Медицина, 1985. – 416 с.
136. Семке, В.Я. Нейробиологические механизмы алкоголизма (по данным зарубежной литературы последнего десятилетия) / В.Я. Семке, Т.Н. Мельникова, Н.А. Бохан // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2002. – № 8. – С. 61-67.
137. Сиволап, Ю.П. Алкогольная болезнь мозга: патогенез, клинические формы, современный подход к лечению / Ю.П. Сиволап // Журн. Cons. Med. – 2008. – № 2. – С. 43-49.
138. Сидоров, П.И. Самогенез алкоголизма: рук. для врачей / П.И. Сидоров, Н.С. Ишеков, А.Г. Соловьев. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 224 с.
139. Симонов, П.В. Эмоциональный мозг / П.В. Симонов. – М.: Наука, 1981. – 215 с.
140. Скляр, И.А. Тиоктацид в лечении алкогольной полиневропатии / И.А. Скляр, О.В. Воробьева // Лечение нервн. болезней. – 2001. – Т. 2, № 2. – С. 39-41.
141. Скоромец, А.А. Кортексин-пятiletний опыт отечественной неврологии / А.А. Скоромец, М.М. Дьяконова. – СПб.: Наука, 2005. – 224 с.
142. Скоромец, А.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы: рук. для врачей / А.А. Скоромец, А.П. Скоромец, Т.А. Скоромец. – 8-е изд. – СПб.: Политехника, 2012. – 623 с.
143. Смулевич, А.Б. Депрессии в общемедицинской практике : рук. для врачей / А.Б. Смулевич. – М.: Берг. – 160 с.

144. Солсо, Р. Когнитивная психология / Р. Солсо. – СПб.: Питер, 2002. – 592 с.
145. Старение и нейродегенеративные расстройства: когнитивные и двигательные нарушения в пожилом возрасте / Д.В. Артемьев [и др.]; под ред. Н.Н. Яхно. – М.: Изд-во ММА им. И.М. Сеченова, 2005. – С.48.
146. Стрельчук, И.В. Острая и хроническая интоксикация алкоголем / И.В. Стрельчук. – М.: Медицина, 1973. – 384 с.
147. Стурова, Ю.В. Оценка умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии / Ю.В. Стурова, Е.Р. Баранцевич, О.В. Посохина // Актуальные проблемы неврологии : материалы III научн.-практ. конф. неврологов Сев.-Зап. Фед. округа с междунаро. участием. – СПб., 2010. – С. 160-161.
148. Танакан (EGb 761) в терапии умеренных когнитивных нарушений (мультицентровое исследование) / Н.Н. Яхно [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии. – 2006. – № 12. – С. 48-53.
149. Трофимова, Т.Н. Нейрорадиология / Т.Н. Трофимова, Н.А. Ананьева, Ю.В. Назинкина. – СПб.: СПбМАПО, 2005. – 288 с.
150. Трошин, В.Д. Нервные болезни: профилактика и лечение / В.Д. Трошин. – Нижн. Новгород: НГМА, 2004. – 832 с.
151. Улицкий, Л.А. Диагностика нервных болезней / Л.А. Улицкий, М.Л. Чухловина. – СПб.: Питер, 2001. – 480 с.
152. Ураков, И.Г. К характеристике диэнцефальной патологии при хронической алкогольной интоксикации / И.Г. Ураков // Материалы V съезда невропатологов и психиатров УССР. – Киев, 1973. – С. 406-409.
153. Ураков, И.Г. Роль вегетативных и соматических нарушений в клинике и патогенезе алкоголизма / И.Г. Ураков // Алкоголизм и токсикомании. – М.: Медицина, 1968. – С. 79-84.
154. Ураков, И.Г. Хронический алкоголизм / И.Г. Ураков, В.В. Куликов. – М.: Медицина, 1977. – 166 с.

155. Успенский, А.Е. Биологические маркеры употребления алкоголя / А.Е. Успенский // Клин. медицина. – 1986. – № 6. – С. 128-135.
156. Хаотическая нелинейная динамика альфа-полосы ЭЭГ и организация активности волны Р300 в коре больших полушарий / А.Я. Могилевский [и др.] // Журн. высш. нервной деятельности им. И.П.Павлова. – 2008. – № 5. – С. 58-63.
157. Ходулев, В.И. Изменения формы М-ответа при полиневропатиях различного генеза / В.И. Ходулев, Н.И. Нечипуренко, С.В. Марченко // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2001. – № 8. – С. 29-31.
158. Ходулев, В.И. Электронейромиографическая характеристика алкогольной полиневропатии / В.И. Ходулев, Н.И. Нечипуренко, С.В. Марченко // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1999. – № 12. – С. 47-49.
159. Ходулев, В.И. Электронейромиографические критерии частичного моторного блока проведения и временной депрессии у больных алкогольной полиневропатией / В.И. Ходулев, Н.И. Нечипуренко, С.В. Марченко // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2002. – № 1. – С. 49-52.
160. Хофман, И. Активная память / И. Хофман. – М.: Прогресс, 1986. – 274 с.
161. Чарвей, А. Когнитивный вызванный потенциал Р300 у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией с легкими и умеренными когнитивными расстройствами : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / Чарвей А. – М., 2006 – 163 с.
162. Чухловина, М.Л. Деменция / М.Л. Чухловина. – СПб.: Питер, 2010. – 272 с.
163. Чухловина, М.Л. Патогенетические механизмы поражения нервной системы при нарушениях глюкозного гомеостаза / М.Л. Чухловина // Поражение нервной системы при нарушении углеводного обмена / А.А. Скоромец, Л.С. Султанова, Л.А. Улицкий. – Ашхабад, 1990. – С. 5-26.
164. Шабанов, П.Д. Биология алкоголизма / П.Д. Шабанов, С.Ю. Ралишевич. – СПб.: Лань, 1996. – 245 с.

165. Шагас, Ч. Вызванные потенциалы головного мозга в норме и патологии / Ч. Шагас; под ред. В.Б. Стрелец; пер. с англ. – М: МИР, 1975. – 318 с.
166. Шиман, А.Г. Лечение алкогольной полиневропатии / А.Г. Шиман, М.В. Александров, А.Б. Шишкин // Туберкулез, ВИЧ/СПИД, алкоголизм, наркомания. – 2002. – № 2. – С. 32-33.
167. Энтин, Г.М. Лечение алкоголизма / Г.М. Энтин. – М., 1990. – 419 с.
168. Эпилепсия. Вопросы этиологии, патогенеза, клиники и лечения / под ред. проф. Х.Г. Ходоса // Сб. научн. тр. – Иркутск, 1970. – С. 218.
169. Ярош, А.А. Алкогольная полиневропатия / А.А. Ярош, Т.И. Ильяш. – Киев: Здоровье, 1986. – 40 с.
170. Яхно, Н.Н. Когнитивные расстройства / Н.Н. Яхно // Неврол. вестн. – 2007. – Т. 39, Вып.1. – С. 134-138.
171. Яхно, Н.Н. Практическая неврология : сб. статей / Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульман. – М.: Медицина, 2001. – 432 с.
172. Яшкина, И.В. Клиника алкоголизма у лиц с высоким уровнем социально-трудовой адаптации : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18, 14.00.45 / / Яшкина И.В. – М., 1995. – 21 с.
173. A critical discussion of the role of neuroimaging in mild cognitive impairment / H. Wolf [et al.] // Acta Neurol Scand. – 2003. – Suppl. 179. – P. 52-76.
174. Acrodystrophic neuropathy in an alcoholic / Y. Yamamura [et al.] // No-To-Shinkei. – 1993. – Vol. 45, № 1. – P. 71-75.
175. Acute vision loss resulting from complications of ethanol abuse / M. Shimozone, J.C. Townsend, P.F. Ilsen, D.C. Bright // J. Am. Optom. Assoc. – 1998. – Vol. 69, № 5. – P. 293-303.
176. Alcoholic polyneuropathy: a clinical and epidemiological study / G. Vittadini [et al.] // Alcohol. Alcohol. – 2001. – Vol. 36, № 5. – P. 393-400.
177. Alcoholic polyneuropathy is clinicopathologically distinct from thiamin-deficiency neuropathy / H. Koike [et al.] // Ann. Neurol. – 2003. – Vol. 54, № 1. – P. 19-29.

178. Alcoholic skeletal muscle myopathy: definitions, features, contribution of neuropathy, impact and diagnosis / V.R. Preedy [et al.] // *Eur. Neurol.* – 2001. – Vol. 8, № 6. – P. 677-687.
179. Alcoholism and affective disorder: Clinical course of depressive symptoms / S.A. Brown [et al.] // *Amer. J. Psychiatry.* – 1995. – Vol. 152. – P. 45-52.
180. Alcohol-related problems in older persons. Determinants, consequences, and screening / A. Fink [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 156, № 11. – P. 1150-1156.
181. Autonomic and peripheral neuropathies in patients with chronic alcoholism, a dose-related toxic effects of alcohol / R. Monforte [et al.] // *Arch. Neurol.* – 1995. – Vol. 52. – P. 45-51.
182. Behse, F. Alcohol Neuropathy: Clinical, Electrophysiological and Biopsy Findings / F. Behse, F. Buchthal // *Ann Neurol.* – 1977. – № 2. – P. 95-110.
183. Belmarker, R.H. Mayor depressive disorder / R.H. Belmarker, G. Agam // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358, № 1. – P. 36-47.
184. Bowler, J.V. Current criteria for vascular dementia – a critical appraisal / J.V. Bowler, V. Hachinski // *Vascular Cognitive Impairment: Preventable Dementia* / Ed. J.V. Bowler, V. Hachinski. – Oxford: Oxford University Press, 2003. – P. 1-11.
185. Brain imaging in alcoholism / R. Estruch [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 1998. – Vol. 5. – P. 119-135.
186. Bum, D.J. Neurology and the kidney / D.J. Bum, D. Bates // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1998. – № 65. – P. 810-821.
187. Bushbacher, L. Rehabilitation of patients with peripheral neuropathies / L. Bushbacher // *Physical Medicine and Rehabilitation* / Ed. R.L. Braddom. – WB Saunders Co, 1995. – P. 984.

188. Butterworth, R.F. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia / R.F. Butterworth // *Metabolic Brain Dis.* – 2002. – Vol. 17. – P. 221-227.
189. Cerebral Ventricular Enlargement, Chronic Alcoholic Examined by Computerized Tomography / J.H. Fox, R.G. Ramsey, M.S. Huebman, A.E. Prosbe // *JAMA.* – 1976. – Vol. 236. – P. 365-368.
190. Cervilla, J.A. Smoking, drinking, and incident cognitive impairment: a cohort community based study included in the Gospel Oak project / J.A. Cervilla, M. Prince, A. Mann // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 68. – P. 622-626.
191. Chabriat, H. Vascular dementia / H. Chabriat, M.G. Bousser // *Eur. Neurol.* – 2006. – Vol. 55, № 2. – P. 61-69.
192. Chida, K. Changes in sympathetic and parasympathetic function in alcoholic neuropathy / K. Chida, T. Takasu, H. Kawamura // *Nihon. Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi.* – 1998. – Vol. 33, № 1. – P. 45-55.
193. Chronic alcoholism and the frontal lobe: which executive functions are impaired? / M.T. Ratti, P. Bo, A. Giardini, D. Soragna // *Acta Neurol. Scand.* – 2002. – Vol. 105. – P. 276-281.
194. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy: a five year follow up / N.C. Notermans [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1994. – Vol. 57, № 12. – P. 1525-1527.
195. Clark, C.M. Metabolic and nutritional disorders associated with dementia / C.M. Clark // *Handbook of Dementing Illnesses* / Ed. J.C. Morris. – New York etc.: Marcel Dekker, Inc., 1994. – P. 413-439.
196. Collant, H.I. Encephalopathie bei chronischem Alkoholismus, ihre Morphologie und Klinik / H.I. Collant, P.A. Fischer // *Zbl. Ges. Neurol. Psychiat.* – Bd. 1983. – P. 239.
197. Concentrations of corticotropin-releasing hormone, norepinephrine, MHPG, 5-hydroxyindoleacetic acid, and tryptophan in the cerebrospinal fluid of alcoholic

- patients: serial sampling studies / T.D. Geraciotti [et al.] // *Neuroendocrinology*. – 1994. – Vol. 60, № 6. – P. 635-642.
198. Controlled studies on the effects of alcohol ingestion on peripheral nerves of macaque monkeys / M. Hallett [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 1987. – Vol. 80, № 1. – P. 65-71.
199. Degeneration of anterior thalamic nuclei differentiates alcoholics with amnesia / A. Harding, G. Halliday, D. Caine, J. Kril // *Brain*. – 2000. – Vol. 123, № 1. – P. 141-154.
200. Del Amour, M.L. Pathogenesis of alcoholic peripheral neuropathy: direct effect of ethanol or nutritional deficit? / M.L. D'Amour, R.F. Butterworth // *Metab. Brain Dis.* – 1994. – Vol. 9, № 2. – P. 133-142.
201. Dell, P.C. Atypical peripheral neuropathies / P.C. Dell, R.M. Guzewicz // *Hand. Clin.* – 1992. – Vol. 8, № 2. – P. 275-283.
202. Derivation and validation of neuropsychological clusters among new alcoholics / D.M. Donovan, D.K. Kivlahan, R.D. Walker, R. Umlauf // *J. Stud. Alcohol.* – 1985. – Vol. 46. – P. 205-211.
203. Diamond, I. Neurologic effects of alcoholism / L. Diamond, R.O. Messing // *West J. Med.* – 1994. – Vol. 161, № 3. – P. 279-287.
204. Different patterns of cerebral injury in dementia with or without diabetes / J.A. Sonnen [et al.] // *Arch. Neurol.* – 2009. – Vol. 66. – P. 315-322.
205. Differential age-related loss of pigmented locus coeruleus neurons in suicides, alcoholics, and alcoholic suicides / V. Arango [et al.] // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 1996. – Vol. 20, № 7. – P. 1141-1147.
206. Differential diagnosis of neuropathic lesions in diabetic and alcoholic patients / D. Luft [et al.] // *Clin. Investig.* – 1994. – Vol. 72, № 3. – P. 200-205.
207. Donaghy, M. Toxic and environmental disorders of the nervous system / M. Donaghy // *Brain's Diseases of the Nervous System. Tenth edition* / Ed. J. Walton. – Oxford etc.: Oxford University Press, 1993. – P. 513-529.

208. Dumitru, D. Axonal Loss: Mixed Sensorimotor Polyneuropathy / D. Dumitru // *Annals of Neurology*. – 1995. – Vol. 1. – P. 799-801.
209. Dwolatzky, T. Reversible dementias / T. Dwolatzky, A.M. Clarfield // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 74. – P. 1008.
210. Dyck, P.J. Peripheral neuropathy / P.J. Dyck, P.K. Thomas. – W.B. Saunders Company, 1984. – Vol. II. – P. 1912-1931.
211. Fabian, M.S. Effects of gender and alcoholism on verbal and visual- spatial / M.S. Fabian, O.A. Parsons // *J. nerv. ment. dis.* – 1984. – Vol. 172. – P. 16-21.
212. Finney, J.W. The effectiveness of inpatient and outpatient treatment of alcohol abuse: the need to focus on mediators and moderators of setting effects / J.W. Finney, A.C. Hahn, R.H. Moos // *Addiction*. – 1996. – Vol. 91. – P. 1773-1796.
213. Folic acid deficiency with leukoencephalopathy and chronic axonal neuropathy of sensory predominance / L. Guettat [et al.] // *Rev. Neurol. Paris*. – 1997. – Vol. 153, № 5. – P. 351-353.
214. Folstein, M. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for clinician / M. Folstein, S. Mc Folstein, R. Hugh // *J. Psychiatr. Res.* – 1975. – № 12. – P. 189-190.
215. Friedman, L. Handbook of Liver disease / L. Friedman, E. Keefee. – Churchill Livingstone, 1998. – P. 85-95.
216. Frontal dysfunction in neurologically normal chronic alcoholic subjects: metabolic and neuropsychological findings / M.H. Dao-castellana [et al.] // *J. Psychol. Med.* – 1998. – Vol. 28, № 5. – P. 1039-1048.
217. Giacobini, E. Future of cholinergic therapy in dementia / E. Giacobini // *Neurodegenerative Dis.* – 2007. – Vol. 4. – P. 12.
218. Green, J. Hippocampal electrical activity. Morphological aspects / J. Green, D. Maxwell // *EEG and Clin. Neurophysiol.* – 1961. – Vol. 13. – P. 837-844.

219. Greenberg, D.A. Disorders of Consciousness : Ch. 1 / D.A. Greenberg, M.J. Aminoff, R.P. Simon // *Clinical Neurology*. – 5 ed. – New York etc.: Lange Medical Books/McGraw–Hill, 2002. – P. 1-70.
220. Gutman, E. Neurotrophic relations / E. Gutmann // *Ann. Rev. Physiol.* – 1976. – Vol. 38. – P. 177-216.
221. Harper, C. Alcoholism and dementia / C. Harper, D. Corbett // *The Neuropathology of Dementia* / Ed. M.M. Esiri, J.H. Morris. – Cambridge: Cambridge University Press, 1997. – P. 294-306.
222. Hauser, J. Analysis of psychological data and social functioning in alcoholics / J. Hauser, W. Szczepanska, A. Glodowska // *Psychiatr. Pol.* – 1994. – Vol. 28, № 6. – P. 701-709.
223. Huizink, A.C. Maternal smoking, drinking, or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human off spring / A.C. Huizink, E.J. Mulder // *Neurosci. Bioheh. Rev.* – 2006. – Vol. 30, № 1. – P. 24-41.
224. Impairments in spatial learning and memory: ethanol, allopregnanolone, and the hippocampus / J.M. Silvers [et al.] // *Brain Res. Rev.* – 2003. – Vol. 43. – P. 275-284.
225. Jones, E.A. Neurology and the liver / E.A. Jones, K. Weissenborn // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 1997. – Vol. 63. – P. 279-293.
226. Kagan, V. Antioxidant effects of ubiquinones in microsomes and mitochondria are mediated by tocopherol recycling / V. Kagan, E. Serbinora, L. Pfcker // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* – 1990. – Vol. 169. – P. 851-857.
227. Kojima, J. Ipidacrine (NIK-247): a review of multiple mechanisms as an antidementia agent / J. Kojima // *CNS Drug Reviews*. – 2006. – Vol. 4, № 3. – P. 247-259.
228. Kretshmar, C. Medicamentous therapy of alcoholic polyneuropathy / C. Kretshmar, S. Kaumier, W. Haase // *Fortschr. Med.* – 1996. – Vol. 114, № 32. – P. 439-443.

229. Kril, J.J. Neuropathology of thiamine deficiency disorders / J.J. Kril // *Metab. Brain Dis.* – 1996. – Vol. 11, № 1. – P. 9-17.
230. Kunze, K. Metabolic encephalopathies / K. Kunze // *J. Neurol.* – 2002. – Vol. 249. – P. 1150-1159.
231. Lemere, F. Brain damage from chronic alcoholism / F. Lemere, J. Smith, T. Jackson // *JAMA.* – 1976. – Vol. 236. – P. 2603-2604.
232. Lezak, M.D. *Neuropsychological Assessment* / M.D. Lezak. – 2 ed. – New York, Oxford: Oxford University Press, 1983. – P. 26-29.
233. Littleton, J. Acamprosate in alcohol dependence: how does it work? / J. Littleton // *Addiction.* – 1995. – Vol. 90. – P. 1179-1188.
234. Low intensive pulse electrotherapy. The main methods and strategies / A.G. Shiman [et al.]. – SPb, 2005. – P. 134.
235. Lubinska, L. Early course of Wallerian degeneration / L. Lubinska // *Brain Res.* – 1987. – Vol. 130, № 1. – P. 47-63.
236. Mannheimer, J.S. *Clinical transcutaneous electrical nerve stimulation* / J.S. Mannheimer, G.N. Lampe. – Philadelphia: F.A. Davis Company, 1987. – 241 p.
237. McIntosh, C. Alcohol and the nervous system / C. McIntosh, J. Chick // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 75, Suppl. 3. – P. 16-21.
238. Melzack, R. *The management of pain* / R. Melzack. – W.B. Saunders Company, 1999. – 218 p.
239. Messing, R.O. Alcohol and the nervous system / R.O. Messing, D.A. Greenberg // *Neurology and General Medicine. The Neurological Aspects of Medical Disorders.* / Ed. M.J. Aminoff. – 2 ed. – New York etc.: Churchill Livingstone, 1995. – P. 615-629.
240. Muller-Felber, W. *Therapy of polyneuropathies. Causal and symptomatic* / W. Muller-Felber // *MMW Fortschr. Med.* – 2001. – Vol. 143, № 2. – P. 54.

241. Neundorfer, B. Alcohol polyneuropathy / B. Neundorfer // Fortschr. Neurol. Pshychiatr. – 2001. – Vol. 69, № 8. – P. 341-345.
242. Neundorfer, B. Differential diagnosis, pathogenesis and therapy of alcoholic polyneuropathy / B. Neundorfer, D. Claus // Fortschr. Neurol. Psychiatr. – 1986. – Vol. 54, № 8. – P. 241-247.
243. Neurological Complications of Substance Abuse / J.M. Brust [et al.]. – Mancall EL, 1997. – Vol. 3. – P. 89.
244. Nicholson, B.D. Mechanisms of chronic pain / B.D. Nicholson, C.J. Woolf, N. Attal II. – Vienna, Austria, 1999. – P. 585.
245. Nishiyama, K. Mexiletine for painful alcoholic neuropathy / K. Nishiyama, M. Sakuta // Internal Medicine. – 1995. – Vol. 34, № 6. – P. 577-579.
246. Nutrition and alcohol neurotoxicity / L. Manzo [et al.] // Neurotoxicol. – 1994. – Vol. 15, № 7. – P. 555-566.
247. Nutritional status in chronically alcoholic men from the middle socioeconomic class and its relation to ethanol intake / J.M. Nicolas [et al.] // Alcohol. – 1993. – Vol. 28, № 5. – P. 551-558.
248. Obitz, F.W. Effects of alcohol / F.W. Obitz, M. White // J. Electroenceph. clin. Neurophysiol. – 1985. – Vol. 58, № 6. – P. 561-568.
249. Packer, L. Alfa-lipoic acid as a biological antioxidant / L. Packer, E.H. With, H. Tritschler // Free Radic. Biol. Med. – 1995. – Vol. 19. – P. 227-250.
250. Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamin status / H. Koike [et al.] // Neurology. – 2001. – Vol. 56, № 12. – P. 1727-1732.
251. Pathogenesis of alcoholic polyneuropathy / P. Kucera, M. Balaz, P. Yarsik, E. Kurca // Bratisl. Lek. Listy. – 2002. – Vol. 103, № 1. – P. 26-29.
252. Peripheral neuropathy: a practical approach to diagnosis and management / Ed. Didier Cros. – Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2015. – 432 p.

253. Permanent axotomy: a model of axonal atrophy and secondary segmental demyelination and remyelination / P.J. Dyck [et al.] // *Annals of Neurology*. – 1981. – T. 9. – P. 575-583.
254. Pessione, F. Parental history of alcoholism: a risk factor for alcohol-related peripheral neuropathies / F. Pessione, J.L. Gerchstein, B. Rueff // *Alcohol*. – 1995. – Vol. 30, № 6. – P. 749-754.
255. Pluvinage, R. Les encephalopathies alcocoliques chroniques / R. Pluvinage // *Vie med.* – 1973. – Vol. 46. – P. 1681-1686.
256. Polak, K. The evaluation of the quality of life among professional soldiers with diagnosed alcohol addiction syndrome / K. Polak // *Psychiatria polska*. – 2001. – Vol. 35, № 6. – P. 1057-1070.
257. Quality of life as an outcome variable in alcoholism treatment research / R. Longabaugh, M.E. Mattson, G.J. Connors, N.L. Cooney // *Journal of Studies on Alcohol*. – 1994. – Vol. 12, suppl. – P. 119-129.
258. Quantitative EEG (QEEG) predicts relaps in patients with chronic alcoholism and points to a frontally pronounced cerebra disturbance / G. Winterer [et al.] // *J. Psychiatry Res.* – 1998. – Vol. 78, № 1. – P. 101-113.
259. Relationship between ethanol-related diseases and nutritional status in chronically alcoholic men / R. Estruch [et al.] // *Alcohol*. – 1993. – Vol. 28, № 5. – P. 543-550.
260. Renner, J.A. Alcohol-associated dementia / J.A. Renner, J.C. Morris // *Handbook of Dementing Illnesses* / Ed. J.C. Morris. – New York etc.: Marcel Dekker, Inc., 1994. – P. 393-412.
261. Roth, W.T. Ethanol and marihuana effects on event-related potentials in memory retrieval paradigm / W.T. Roth, J.R. Tilkenberg // *J. EEG and Clin. Neurophysiol.* – 1997. – Vol. 42. – P. 381.
262. Routtenberg A. The two-arousal hypothesic: reticular formation and limbic system / A. Routtenberg // *Psychol. Rev.* – 1968. – Vol. 75, № 1. – P. 51.

263. Sampson, E.L. Young onset dementia / E.L. Sampson, J.D. Warren, M.N. Rossor // Postgrad. Med. J. – 2004. – Vol. 80. – P. 125-139.
264. Scholich, H. Antioxidant activity of dihydrolipoate against microsomal lipid peroxidation and its dependence on a-tocopherol / H. Scholich, M.E. Murphy // Biochem. Biophys. Acta. – 1989. – Vol. 1001. – P. 256-261.
265. Schuchardt, V. Alcohol and the peripheral nervous system / V. Schuchardt // Umsch. – 2000. – Vol. 57, № 4. – P. 196-199.
266. Schuckit, M.A. Alcohol dependence and anxiety disorders: what is the relationship? / M.A. Schuckit, V. Hesselbrock // Am. J. Psychiatry. – 1994. – Vol. 151, № 12. – P. 1723-1734.
267. Shimpo, T. Alcoholic neuropathy, myopathy / T. Shimpo, I.I. Nippon // Rinsho. – 1997. – Vol. 55. – P. 137-140.
268. Sies, H. Oxidative stress. Oxidants and antioxidants / H. Sies. – London: Acad. Press, 1991. – 125 p.
269. Singleton, C.K. Molecular mechanisms of thiamine utilization / C.K. Singleton, R. Martin // Curr. Mol. Med. – 2001. – Vol. 1, № 2. – P. 197-207.
270. Sugiura, Y. Visualization of acetylcholine distribution in central nervous system tissue sections by tandem imaging mass spectrometry / Y. Sugiura // Anal Bioanal Chem. – 2012. – Vol. 403, № 7. – P. 1851-1861.
271. Sympathetic dysfunction mediating cardiovascular regulation in alcoholic neuropathy / K. Chida [et al.] // Funct. Neurol. – 1994. – Vol. 9, № 2. – P. 65-73.
272. The FAB: a frontal assessment battery at bedside / B. Dubois, A. Stachevsky, I. Litvan, B. Pillon // Neurology. – 2000. – Vol. 55, № 5. – P. 1621-1626.
273. Thermal threshold determination in alcoholic polyneuropathy: an improvement of diagnosis / M.J. Hilz [et al.] // Acta Neurol. Scand. – 1995. – Vol. 91, № 5. – P. 389-393.

274. Truelsen, T. Amount and type of alcohol and risk of dementia. The Copenhagen City Heart Study / T. Truelsen, D. Thudium, M. Gronbek // *Neurology*. – 2002. – Vol. 59. – P. 1313-1319.
275. Vandebulcke, M. Acute axonal polyneuropathy in chronic alcoholism and malnutrition / M. Vandebulcke, J. Janssens // *Acta Neurol. Belg.* – 1999. – Vol. 99, № 3. – P. 198-201.
276. Welsh, J.A. Quality of life of alcoholics and non-alcoholics: does excessive drinking make a difference in the urban setting? / J.A. Welsh, D.G. Buchsbaum, C.B. Kaplan // *Quality of Life Research*. – 1993. – Vol. 2, № 5. – P. 335-340.
277. Williamson, P.D. Investigation of Extra-Temporal Epilepsy / P.D. Williamson, T.M. Darceya, V. M. Thadani // *Stereotact. Fund. Neurosurg.* – 2001. – Vol. 77. – P. 216-218.
278. Zimmer, R. Diagnosis, differential diagnosis and nosologic classification of the dementia syndrome / R. Zimmer, H. Lauter // *Pharmacopsychiatr.* – 1988. – Vol. 21. – P. 1-7.
279. Zwarts, M.J. Clinical neurophysiology of fatigue / M.J. Zwarts, G. Bleijenberg, B.G. van Engelen // *Clin. Neurophysiol.* – 2008. – Vol. 119, № 1. – P. 2-10.