

Баранцевич Е.Р.^{1,2}, Посохина О.В.^{1,2}, Леонидова Л.А.², Курашевич К.Г.², Симаков К.В.²

Эффективность антихолинэстеразной терапии в лечении алкогольной энцефалополиневропатии

1 - Кафедра неврологии и мануальной терапии факультета постдипломного образования Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург; 2 - Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург

Barancevich E.R., Posohina O.V., Leonidova L.A., Kurashevich K.G., Simakov K.V.

Efficacy of anticholinesterase therapy in alcoholic poliencephalopathy

Резюме

Обследовали 68 пациентов 30-60 лет с диагнозом алкогольной энцефалополиневропатии. Они были разделены на 2 группы: 33 больным основной группы на фоне вазоактивной и антиоксидантной терапии был назначен раствор нейромидина в дозе 15 мг внутримышечно в течение 10 дней, далее нейромидин в таблетках по 20 мг 3 раза в день в течение 2 мес. В группу сравнения вошли 35 больных, получавших только вазоактивную и антиоксидантную терапию. По сравнению с этой группой в основной группе к концу лечения нейромидином отмечена положительная динамика в состоянии больных, выразившаяся в уменьшении числа жалоб и неврологических симптомов. После терапии нейромидином выявлено также достоверно значимое улучшение показателей по шкале Бека, MMSE, теста 10 слов Лурия, положительная динамика по показателям латентного периода и амплитуды волны P300 вызванных потенциалов, повышение показателей по субшкалам опросника качества жизни SF-36 – общего здоровья, физического и психического функционирования, улучшение функционального состояния периферической нервной системы. Нежелательных явлений, потребовавших отмены препарата, в ходе лечения нейромидином зарегистрировано не было.

Ключевые слова: алкогольная энцефалополиневропатия, лечение, нейромидин

Summary

68 patients with alcoholic encephalopolyneuropathy, aged from 30 to 60 years, were enrolled in the study. Patients were divided into two groups: 33 patients in the treatment group received vasoactive, antioxidant treatment and neyromidin in dose 15 mg in solution during 10 days and then in tabs in dose 20 mg three times a day during 2 months. The comparison group included 35 patients receiving only vasoactive and antioxidant treatment. To the end of treatment, the positive changes in the state of patients reflected in the decrease in the number of complaints and neurological symptoms were seen in the treatment group. The significant improvement of MMSE scores, positive changes in P300 latency and amplitude, the increase in scores on physical activity scales, emotional functioning, mental health scales of SF-36 questionnaire were found as well. There were no serious treatment-emergent adverse events.

Key words: alcoholic encephalopolyneuropathy, treatment, neyromidin

Введение

До настоящего времени в нашей стране остается актуальной проблема алкоголизма. Алкоголизм и связанные с ним заболевания как причина смерти уступают по частоте лишь сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям и занимают третье место среди причин смертности в России. 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, синдром Марчафава-Биньями, бессонница, ночное апное, судорожный синдром и другие). В отношении большинства таких патологических состояний алкоголь выступает в качестве кондиционального фактора (Иванец Н.Н., 2002). Самым частым осложнением хронической алкогольной интоксикации является развитие алкогольной полиневропатии, которая возникает в 5 раз чаще по сравнению с энцефалопатией [2, 14].

Патогенетические механизмы поражения нервной ткани при алкоголизме достаточно сложны и многообразны. 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 (Скоромец А.А., 2005; Баранцевич Е.Р. с соавт., 2009; Зинovieва О.Е., Ангельчева О.И., 2009). Доказано, что этиловый спирт мембранотоксичен и в результате систематического его употребления повреждается серое и белое вещества головного мозга, что сопровождается демиелинизацией, утратой миелинизированных волокон и нейронов, постепенным развитием атрофии головного мозга, деградацией микроструктур мозолистого тела, уменьшение нейрональных и глиальных маркеров и создает основу для нейропсихологических нарушений. Хроническое потребление 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 альдегиддегидрогеназы не успевает окисляться в ацетат и накапливается, определяя многие токсические эффекты алкоголя, а так же нарушения обменных процессов (Rubin E., Cederbaum A.I., 1974; Koivula T., Lindros K.O., 1975). Прямое нейротоксическое действие этанола и его производных на нейроны развивается через механизм глутаматной нейротоксичности за счет снижения выработки белка нейрофиламентов и нарушения быстрого аксонального транспорта [22]. Клинические исследования, в которых показан дозозависимый эффект между количеством принятого этанола и тяжестью поражения нервной системы, подтверждают наличие прямого токсического действия алкоголя [25, 26].

Так же известно, что поражение печени приводит к нарушению её антитоксической функции и как следствие токсическому поражению ЦНС, прежде всего динцефальных отделов. На ряду с этим, одну из ведущих ролей в патологическом процессе играют нарушения обмена витаминов группы В (В1, В6) – алиментарный фактор (Лукачер Г.Я., 1989; Азимова Ю.Э., 2009; Дамулин И.В., Шмидт Т.Е., 2004; Чухлова М.Л., 2010; Nagre C., Corbett D., 1997). В результате имеет место снижение встраивания липидов в миелин, внутриклеточное накопление кальция, нарушение биосинтеза и метаболизма медиаторов, что усиливает нейротоксический эффект этанола и его метаболитов [21, 28].

Принимая во внимание выраженное мембраногруппное 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. Множественные и разнообразные эффекты этанола на ЦНС не оставляют сомнений о влиянии его на функцию основных нейро-

медиаторных систем: серотонинэргическая, норадреналинэргическая, холинэргическая, ГАМК-эргическая системы (Буров Ю.В., 1985). 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 алкоголизма имеется мало.

В настоящее время существует достаточно большое число препаратов, обладающих вторичным нейропротективным эффектом, многие из которых относятся к холинэргическим средствам [24]. Особое место среди холинэргических препаратов занимает нейромидин (ипидакрин). Механизм его действия связан с блокадой активности холинэстеразы в головном мозге и нервно-мышечном синапсе, а также с избирательной блокадой калиевых каналов мембран. Именно влияние ипидакрин (нейромидина) на транспорт ионов калия лежит в основе действия препарата. Блокада калиевых каналов вызывает удлинение периода возбуждения в пресинаптическом волокне во время прохождения нервного импульса, обеспечивает выход больших количеств ацетилхолина в синаптическую щель и таким образом повышает рабочую концентрацию медиатора вблизи постсинаптической мембраны [8, 18]. Кроме ацетилхолинэстеразынейромидин может ингибировать и другой фермент, разрушающий ацетилхолин – бутирилхолинэстеразу. Интерес к этому ферменту связан с тем, что бутирилхолинэстераза при болезни Альцгеймера выявлена в нейрофибриллярных клубочках и сенильных бляшках, и по мере прогрессирования этого заболевания в определенных участках головного мозга происходит снижение активности ацетилхолинэстеразы, в то время как активность бутирилхолинэстеразы повышается. По данным ряда экспериментальных и клинических исследований [19, 23], ингибирование бутирилхолинэстеразы сопровождается улучшением зрительно-пространственных функций, памяти и способности к обучению.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности препарата нейромидин у больных с токсико-метаболической энцефалопатией алкогольной природы на ранней стадии заболевания.

Материал и методы

Проведено сравнительное контролируемое исследование. Формирование групп пациентов проводилось на основании следующих критериев включения: наличие неврологического дефицита, алкогольного анамнеза (не менее 5 лет) и документированного диагноза токсической энцефалопатии алкогольной природы. В исследование были включены 68 пациентов обоего пола в возрасте от 30 до 60 лет. Все они имели высшее специальное образование и занимались интеллектуальным трудом. На момент обследования пациенты с диагнозом токсико-метаболическая энцефалопатия врожденно-алкогольного генеза находились вне алкогольного делирия, абстиненции и не употребляли алкоголь.

Основную группу пациентов составили 33 человека. Им было назначено лечение нейромидином: раствор нейромидина в дозе 15 мг вводился внутримышечно в

течение 10 дней, далее нейромидин давался в таблетках по 20 мг 3 раза в день в течение 2 мес. Терапия нейромидином проводилась на фоне лечения вазоактивными препаратами и антиоксидантами. В группу сравнения вошли 35 человек, получивших только вазоактивную и антиоксидантную терапию. Исключался прием пациентами контрольной и основной групп препаратов, обладающих ноотропным действием, и витаминов группы В.

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

Критериями исключения больных из исследования были: тяжелое состояние пациента и наличие значимой сопутствующей патологии (злокачественные новообразования, острое нарушение мозгового кровообращения, эпилепсия, застойная сердечная недостаточность – NYHA класс II–IV, почечная недостаточность – креатинин более 0,18 ммоль/л, лихорадка), затрудняющее оценку клинической эффективности препарата; гиперчувствительность к нейромидину; неспособность пациента понять процедуру исследования или невозможность посетить врача после лечения.

Оценка эффективности лечения основывалась на неврологическом статусе больного, жалобах пациента до и после лечения. При этом обращали внимание на речевые расстройства, нарушения праксиса и гнозиса, глазодвигательные расстройства, бульбарные нарушения, наличие псевдобульбарного синдрома, проявления двигательного дефицита, расстройства чувствительности, экстрапирамидные нарушения, расстройства координации движений.

Всем пациентам с АЭПНП проводилось нейропсихологическое тестирование, которое является объективным способом оценки состояния когнитивных функций от легких нарушений до деменции, помогало выяснить наличие депрессии, тревожных состояний (таблицы Шульте, теста «10 слов» Лурия, краткая шкала оценки психического статуса – MMSE (MiniMentalStateExamination), шкала депрессии Бека). Качество жизни пациентов определялось по опроснику SF-36 (русскоязычная версия, созданная и рекомендованная Межнародным центром исследования качества жизни), который обеспечивает количественное определение качества жизни по нескольким шкалам физического и психического субъективного самочувствия пациентов (максимальной удовлетворенности соответствует оценка в 100 баллов) [12].

Интерпретация нейропсихологических, клинико-электрофизиологических, нейровизуализационных показателей проводилась до и после лечения в группах пациентов с алкогольной энцефалопатией посредством методов статистической обработки с использованием современных адекватных методов математико-статистического анализа (Microsoft Excel 2003 и SPS 13.0, Past). Описательная статистика при нормальном распределении признака (в соответствии с результатами теста Колмогорова-Смирнова) была пред-

ставлена в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$).

Перед началом терапии оценивались биохимические показатели крови, такие как АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, глюкоза, холестерин. Для исключения нарушений сердечного ритма, коронарной недостаточности, признаков ишемии миокарда до лечения проводилась электрокардиография. Методы нейровизуализации включали в себя компьютерную или магнитно-резонансную (КТ или МРТ) томографию головного мозга. Проводилось определение биоэлектрических реакций мозга на когнитивную задачу посредством исследования когнитивных вызванных потенциалов (P300) до и после лечения [7, 11] у 67 пациентов. Основным показателем в этом случае была волна P300 – ее наличие, латентный период и амплитуда. Увеличение латентного периода и снижение амплитуды P300 рассматривались как индикаторы когнитивных нарушений. Для определения характера и динамики патологического процесса поражения периферических нервов при АЭПНП у 61 пациента хроническим алкоголизмом проведена электронейромиография (ЭНМГ) до и после курса лечения.

Результаты и обсуждение

Длительность злоупотребления алкоголем у исследуемых больных соответствовала диапазону от 5 лет до 20 лет, в среднем $8,3 \pm 4,9$ лет. По половому признаку мужчины (48 человек) злоупотребляющие этанолсодержащими напитками преобладали над женщинами (20 человек). При этом наиболее частое и злокачественное злоупотребление наблюдалось в диапазоне от 40 до 60 лет у мужчин и от 40 до 50 лет у женщин.

При поступлении преобладали жалобы в большей степени субъективного характера: периодические диффузные головные боли – у 52 (76,4%) пациентов, повышенную тревожность – у 60 (88,2%) пациентов, забывчивость – у 55 (80,8%) пациентов, повышенную утомляемость – у 36 (53%) пациентов, редко дрожание пальцев рук и шаткость походки – у 11 (16,2%) пациентов, непостоянные головокружение больше выраженные при вертикализации – у 9 (13,2%) пациентов, ощущение онемения кистей и стоп, ночные судороги в икрожных мышцах – у 13 (19,1%) пациентов.

При объективном исследовании неврологического статуса преобладала микроочаговая рассеянная симптоматика в виде: установочный горизонтальный нистагм в крайних отведениях глазных яблок – у 17 (25%) пациентов; изменения рефлекторного фона – у 41 (60,3%) пациента; двухсторонней легкой мозжечковой недостаточности более чем у половины исследуемых – у 46 (67,6%) пациентов; редких чувствительных нарушений с доминированием в нижних конечностях в виде гипестезии и гиперестезии, которые выявлялись, преимущественно, на фоне сниженного рефлекторного фона – у 18 (26,4%) человек; двигательных расстройств, симптомов орального автоматизма, патологических стопных и кистевых знаков зафиксировано не было. После проведения курсового лечения нейромидинов в контрольной группе отмечалась значимая положительная динамика в виде

тенденции к полному регрессированию субъективных жалоб, уменьшения неврологической недостаточности: уменьшение интенсивности нистагма – у 4 (5,8%) пациентов, уменьшение чувствительных нарушений – у 8 (11,7%) пациентов, улучшение выполнения координаторных проб – у 11 (16,2%) пациентов. Напротив, в контрольной группе достоверных различий не наблюдалось. Пациенты отмечали незначительное улучшение, вероятно связано с отменой алкоголя на период лечения. У 5 (7,3%) пациентов выявлено нарастание мозжечковой недостаточности.

Сравнительный анализ полученных значений по шкале MMSE между групп обследуемых показал достоверные различия между группами с терапией нейромидином относительно группы контроля. До лечения в обеих группах средний балл составил 27 (min-max 25-30). Вследствие комплексной терапии с нейромидином отмечалось достоверное повышение суммарного показателя в баллах по шкале MMSE – до 29 (min-max 25-30) – к окончанию курса терапии в основной группе, тогда как в группе контроля в общей массе отмечено незначительное улучшение когнитивных функций. Полученные данные согласуются с результатами, полученными ранее М.С. Головковой и соавт. [8] у больных с сосудистыми когнитивными нарушениями.

Также положительная терапевтическая динамика у

больных основной группы была выявлена и при оценке выраженности депрессивных расстройств по шкале Бека.

После лечения нейромидином отмечалось достоверное улучшение в основной группе больных ($\chi^2=0,1$).

Анализ результатов обследования объема и прочности запоминания по тесту «10 слов» Лурия 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 обследуемых была снижена. После лечения отмечалась статистически значимая нормализация долговременной памяти, тенденция к улучшению кратковременной памяти в виде повышения слов воспроизведения (рис.1).

Анализ кривой запоминания в контрольной группе обследованных до лечения указывает на выраженное наличие истощаемости внимания, забывчивости, несмотря на исходно нормативный уровень. После лечения наблюдается некоторая стабилизация внимания, уменьшение рассеянности, уровень долговременной памяти стремится к нижней границе нормы. (Рис.2)

Динамика и выраженность когнитивных изменений (концентрация, устойчивость, истощаемость внимания) с учетом временных показателей проводилась

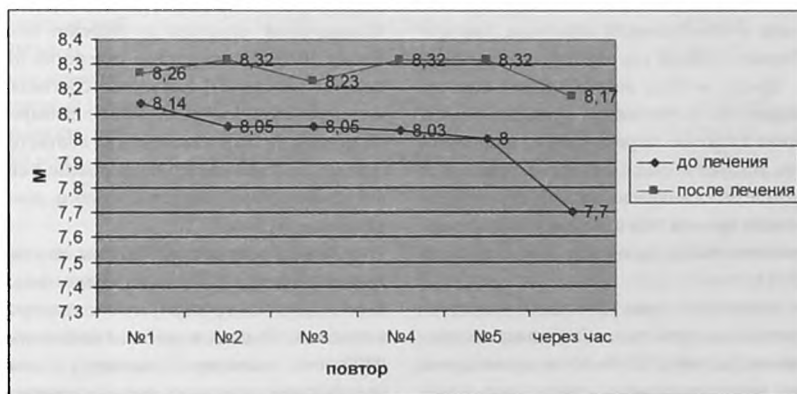


Рис.1. Графическое воспроизведение динамики кривой запоминания в группе I.

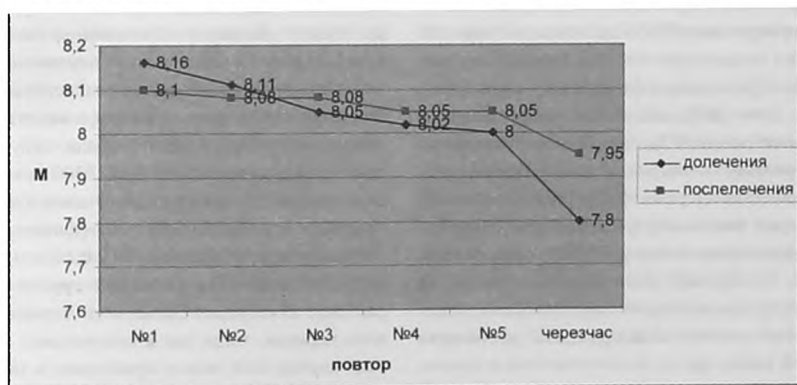


Рис.2. Графическое воспроизведение динамики кривой запоминания в группе II.

Таблица 1. Динамика показателей внимания с помощью таблиц Шульте в группах исследования, секунды.

повтор	Группа I					Группа II				
	№1	№2	№3	№4	№5	№1	№2	№3	№4	№5
до лечения										
М (сек.)	47,3	48,3	48,1	48,7	50,8	50,4	47,6	46,8	49,9	52,6
После лечения										
М (сек.)	46,9	46,2	44,7*	46,2	45,8**	45,6*	45,3	46,4	49	48,7**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,005$

Таблица 2. Динамика показателей качества жизни у пациентов по опроснику SF-36.

	PF %	RP %	BP %	GH %	VT %	SF %	RE %	MH %
Группа I								
до лечения	80,8	67,8	10,9	64,8	61,4	75,35	53,3	62,5
после лечения	84,2**	72,8**	10,7*	65,7	65,8**	78,2**	66,2**	66**
Группа II								
до лечения	80,7	62,1	12,3	61	61,3	71	54,3	64,7
после лечения	81,7	65,7**	12,6	61,5	61,7	71,8	60**	65,5

* $p < 0,01$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,005$

при помощи таблиц Шульте. Анализ результатов до лечения в группах пациентов показал наличие нарушений концентрации и устойчивости внимания, нарушение приспособления нервной системы к данному виду деятельности. После лечения нейромидином отмечен позитивный эффект на когнитивные функции, в частности уменьшение времени, затрачиваемого пациентом на исследование, ускорение сенсо-моторных реакций. В контрольной группе была выявлена тенденция к нормализации временного промежутка с выраженной истощаемостью уже на половине исследования у большинства пациентов (табл. 1).

Пациенты значительно хуже выполняли нейропсихологические тесты, где необходим был контроль времени исследования (таблицы Шульте) по сравнению с исследованиями, неограниченными нормативными временными нормами (тест МОСА, MMSE).

Оценка динамики качества жизни, регресса жалоб проводилась по опроснику SF-36 до лечения и через 60 дней терапии по шкалам: физическое функционирование (PF), ролевое (физическое) функционирование (RP), интенсивность боли (BP), общее состояние здоровья (GH), жизнеспособность (VT), социальное функционирование (SF), ролевое эмоциональное функционирование (RE), психическое здоровье (MH) [12]. В основной группе достоверно значимое улучшение ($p < 0,05$) регистрировалось как по физическому (PF, RP), так и по психическому (VT, SF, RE, MH) компонентам здоровья. В контрольной же группе на фоне отмены алкоголя достоверное улучшение качества жизни ($p < 0,05$) достигнуто в шкалах RP, RE (табл. 2).

При КТ и МРТ исследовании головного мозга у лиц данной патологии у 53 пациентов были выявлены атро-

фические изменения в виде углубления кортикальных борозд преимущественно лобных долей и мозжечка, у 45 пациентов отмечено расширение боковых желудочков до 16-18 мм на уровне отверстия Монро, у 43 пациентов ширина III желудочка составляла от 9 до 11 мм, перивентрикулярные зоны лейкоареоза выявлены у 38 пациентов. Эти изменения не соответствовали пограничным изменениям P300 и вероятно в связи с трудовой интеллектуальной деятельностью и компенсацией когнитивных функций.

Анализ показателей КВП выявил снижение амплитудных значений P300 ниже нормативных значений во всех возрастных группах, значительно ухудшающиеся с возрастом. При исследовании показателей латентности P300 четко также прослеживается взаимосвязь между увеличением латентного периода, возрастом и временем злоупотребления алкоголем. Отсутствие выраженных изменений латентного периода в возрастных группах от 30 до 50 лет, вероятно компенсировано интеллектуальным трудом у пациентов до пенсионного возраста.

При проведении сравнительного анализа количественных характеристик нейрофизиологических и психологических исследований была получена обратная зависимость латентности пика P300 от объема кратковременной и в большей степени долговременной памяти во всех группах больных. Коэффициенты корреляции составили соответственно $rI = -0,46$ и $rIII = -0,40$ ($p < 0,05$). После лечения в основной группе отмечалось нарастание амплитудных значений и нормализация латентного периода, тогда как в контрольной группе латентный период был только приближен к нижней границе нормы (табл. 3).

Сопоставляя и анализируя результаты ЭНМГ ис-

Таблица 3. Динамика показателей волны P300 когнитивных ВП (M±m)

Период обследования	Основная группа (n=33)	контрольная группа (n=34)
Латентный период, мсек		
до лечения	334,06±6,12	339,96±5,96
после лечения	327,13±4,87	336,86±5,1
p	<0,005	>0,005
Амплитуда, мкВ		
до лечения	6,61±0,74	6,03±0,93
после лечения	7,96±0,58	6,23±0,9
p	<0,005	>0,005

Таблица 4. Динамика показателей ЭНМГ в группах сравнения.

Исследуемые нервы	n.tibialis	n.medianus	n. suralis	n. radialis
Основная группа (n=31)				
<i>До лечения</i>				
латентный период, мсек	5,62±2,18	3,9±0,93	2,8±1,01	2±0,08
амплитуда, мкВ	8,8±4,3	8,4±3,4	12,9±5,2	10,1±4,7
СПИ, м/сек	42,5±6,7	51±4,5	46,5±11,6	52,6±8,3
<i>После лечения</i>				
латентный период, мсек	5,3±2,78**	3,75±0,87**	2,54±0,8*	1,83±0,07**
амплитуда, мкВ	9±4,3	8,6±3,9	13,7±5,8***	10,7±4,8**
СПИ, м/сек	44,2±5,9**	53,5±4,3**	48,6±11**	54,7±8**
Контрольная группа (n=30)				
<i>До лечения</i>				
латентный период, мсек	5,9±2,03	3,5±0,74	2,68±0,97	1,89±0,07
амплитуда, мкВ	9,67±5,3	9,5±3,2	10,1±4,9	8,3±4,5
СПИ, м/сек	46±8,8	55±6,5	50,2±10,2	56,6±7
<i>После лечения</i>				
латентный период, мсек	6,09±2,01	3,58±0,75	2,72±0,95	1,93±0,07
амплитуда, мкВ	9,64±5,2	9,64±5,2	11,7±4,6	8,5±4,4*
СПИ, м/сек	45,7±8,4	54,5±6,3	49,6±10,3	56,7±7,2

* p<0,05; ** p<0,005; *** p<0,001

следования, были выявлены изменения нервной проводимости больше выраженные в нижних конечностях относительно верхних как по чувствительным, так и по двигательным волокнам. Так, в ходе исследования латентных периодов проведения нервного импульса, скорости проведения нервного импульса, амплитудных значений по чувствительным и двигательным волокнам верхних и нижних конечностей находились в пределах нижней границы нормативных значений, изменения были более выражены в длинных проводниках. После лечения дисметаболической энцефалопатии алкогольного генеза латентные периоды достоверно уменьшались основной группе (наиболее значимые изменения были зарегистрированы по чувствительным нервным волокнам n.suralis и n.radialis), напротив, в контрольной группе достоверного уменьшения латентных периодов не отмечалось, напротив, имело тенденцию к увеличению, хотя амплитудные значения и СПИ имели незначительную тенденцию к нормализации (табл. 4).

Заключение

Таким образом, курсовое лечение нейромидином (10 лней нейромидин 15 мг внутримышечно, далее нейромидин

дин в таблетках по 20 мг 3 раза в день в течение 2 мес) больных алкогольной энцефалопатией приводит к улучшению клинического состояния больных как по результатам нейропсихологического тестирования, так и инструментального обследования, улучшению качества жизни, повышению уровня социальной адаптации. ■

Е.Р. Баранцевич, д.м.н., проф., зав. каф. неврологии и мануальной терапии факультета постдипломного образования Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург; О.В. Посахина, к.м.н., кафедра неврологии и мануальной терапии факультета постдипломного образования Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург; Л.А. Леонидова, к.м.н., Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург; К.Г. Курашевич, асп., Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург; К.В. Симаков, Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург; Автор, ответственный за переписку - Баранцевич Евгений Робертович, professorerb@mail.ru

Литература:

1. Авакян Г.Н. Электронеуромиографические стадии алкогольной полиневропатии и возможности использования антихолинэстеразных препаратов. Журнал невр. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 1990; 3: 44-49.
2. Арзуманов Ю.Л., Шостакович Г.С. Особенности электрической активности мозга при хронической алкогольной интоксикации. Материалы XII съезда психиатров России. М.: 1995.
3. Боголепов Н.К., Растворова А.А., Лужецкая Т.А. Изменения нервной системы при алкоголизме. Проблемы судебной психиатрии. Научные труды. М., 1962; 12: 130-152.
4. Буров Ю.В. Нейрохимия и фармакология алкоголизма. М: Медицина; 1985.
5. Воробьева О.В., Тверская Е.П. Алкогольная полиневропатия. М: Consilium Medicum. 2005; 7: 2.
6. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М: Практика; 1998.
7. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. М; 2003.
8. Головкова М.С., Захаров В.В., Лифшиц М.Ю., Яхно Н.Н. Применение нейромидина в терапии сосудистых когнитивных нарушений разной выраженности. Журнал невр. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2007; 9: 20-26.
9. Живолупов С.А., Токарева Д.В., Рашидов Н.А. Клинико-физиологические критерии поражения периферической нервной системы при хронической алкогольной интоксикации. Материалы IX Всероссийского съезда неврологов. Ярославль; 2006.
10. Золотая Р.Д., Ворфоломеев В.Н. Антиоксидантная система при алкоголизме. Клиническая медицина. 1987; 10: 45-47.
11. Иванец Н.Н. Руководство по наркологии. М.: Мед. инф. агентство; 2008.
12. Иллариошки С.Н. Возрастные расстройства памяти и внимания: механизмы развития и возможности нейротрансмиттерной терапии. Неврологический журнал. 2007; 2: 34-40.
13. Лукачер Г.Я., Махова Т.А. Неврологические проявления алкоголизма. М: Медицина; 1989.
14. Мякотных В.С., Матвейчук Н.В., Таланкина Н.З. Вызванные потенциалы мозга в диагностике когнитивных нарушений. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2008; 3: 45-49.
15. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М: ОЛМА; 2007.
16. Портнов А.А., Пятницкая И.Н. Клиника алкоголизма. М. Медицина; 1971.
17. Семашко А.В. Справочник по психиатрии. М: Медицина; 1985.
18. Семке В.Я., Мельникова Т.Н., Бохан Н.А. Нейробиологические механизмы алкоголизма (по данным зарубежной литературы последнего десятилетия). Журнал невр. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2002; 102: 8: 61-65.
19. Трофимова Т.Н., Ананьева Н.А., Назинкина Ю.В. Нейрорадиология. СПб.: СПбМАПО; 2005.
20. Шабанов П.Д., Калишевич С.Ю. Биология алкоголизма СПб.: Лань; 1996.
21. Шаров М.Н., Степанченко О.А., Суслина З.А. Современный опыт применения антихолинэстеразных препаратов в неврологии. Лечащий врач. 2008; 5: 91-94.
22. Bullock R. The clinical benefits of rivastigmine may reflect its dual inhibitory mode of action: an hypothesis. Int J Clin Pract 2002; 56: 3: 206-214.
23. Cervilla J.A., Prince M., Mann A. Smoking, drinking, and incident cognitive impairment: a cohort community based study included in the Gospel Oak project. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2000; 68: 622-626.
24. Grews F., Morrow A.L., Criswell H., Breese G. Effects of ethanol on ion channels. Hazelton, L.D. Decision-making capacity and alcohol abuse: clinical and ethical considerations in personal care. Gen. Hosp. Psychiatr. 2003; 25: 130-135.
25. Hallett M., Fox J.G., Rogers A.E. Controlled studies on the effects of alcohol ingestion on peripheral nerves of macaque monkeys. J. neurol. sci. 1987; 80 (1): 65-71.
26. Friedman L., Keefee E. Handbook of Liver. Churchill Livingstone; 1998.
27. Harding A., Halliday A., Caine D. Degeneration of anterior thalamic nuclei differentiates alcoholics with amnesia. Brain 2000. 123: 1:141-154.
28. Harper C., Corbett D. Alcoholism and dementia. Neuropathology Dementia. Cambridge: Cambridge University Press. 1997: 294-306.
29. Hauser J., W. Szczepanska, A. Glodowska. Analysis of psychological data and social functioning in alcoholics. Psychiatr. pol. 1994; 28, 6: 701-709.
30. Hilz M.J., Zimmermann P., Claus D. Thermal threshold determination in alcoholic polyneuropathy: an improvement of diagnosis. Acta neurol. scand. 1995; 91(5): 389-393.
31. Huizink A.C., Mulder E.J. Maternal smoking, drinking, or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. Neurosci. Biobehav. rev. 2006; 30(1): 24-41.
32. Koike H., Iijima M., Sugiura M. et al. Alcoholic neuropathy is clinically pathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy. Ann Neurol. 2003; 54: 1: 19-29.
33. Kojima J., Onodera K., Ozeki M., Nakayama K. Ipidacrine (NIK-247): a review of multiple mechanisms as an antidementia agent. CNS Drug Rev. 1998; 4: 247-259.
34. Kopelman M.D. The cholinergic neurotransmitter system in human memory and dementia. J. Exp. Psychol. 1986; 36: 535-573.
35. Kucera P., Balaz M., Varsik P. Pathogenesis of alcoholic neuropathy. Bratisl. Lek. Listy. 2002; 103: 1: 26-29.
36. Monforte R., Estruch R., Valls-Solle J. et al. Autonomic and peripheral neuropathies in patients with chronic alcoholism. A dose-related toxic effect of alcohol. Arch. Neurol. 1995; 52: 1: 45-51.
37. Notermans N.C., Wokke G.H., Van-der Graaf Y. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy: a five year follow up. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1994; 57(12): 1525-1527.
38. Sonnen J.A. Different patterns of cerebral injury in dementia with or without diabetes. Arch. Neurol. 2009; 66: 315-322.
39. Truelsen T., Thudium D., Gronbek M. Amount and type of alcohol and risk of dementia. The Copenhagen City Heart Study. Neurology. 2002; 59: 1313-1319.
40. Vandenberghe M. Acute axonal polyneuropathy in chronic alcoholism and malnutrition. Acta neurol. belg. 1999; 99(3): 198-201.
41. Victor M. Polyneuropathy due to nutritional deficiency and alcoholism. Annals of Neurology. 1984; 2: 1899-1940.

42. Vittadini G., Buonocore M., Colli G. Alcoholic polyneuropathy: a clinical and epidemiological study. *Alcohol alcohol*. 2001; 36(5): 393-400.
43. Welsh J.A., Buchsbaum D.G., Kaplan C.B. Quality of life of alcoholics and non-alcoholics: does excessive drinking make a difference in the urban setting. *Quality life res*. 1993; 2(5): 335-340.
44. Williamson P.D. Investigation of Extra-Temporal Epilepsy. *Stereotact fund neurosurg*. 2001; 77: 216-218.
45. Winterer G. Quantitative EEG (QEEG) predicts relaps in patients with chronic alcoholism and points to a frontally pronounced cerebra disturbance. *Annals of Neurology*. 199; 6: 1992.
46. Kloppel B., Hein A. Alcoholic tncefalopaty. *J. Psychiatr. res*. 1998; 78(1): 101-113.
47. Wolf H.A., Jelic V., Gertz H.-G. Critical discussion of the role of neuroimaging in mild cognitive impairment. *Actaneuroiscand*. 2003; 179: 52-76.
48. Yamamura Y., Hironaka M. Acrodystrophic neuropathy in an alcoholic. *No-To-Shinkei*. 1993; 45 (1): 71-75.
49. Zimmer R., Lauter H. Diagnosis, differential diagnosis and nosologic classification of the dementia syndrome. *Pharmacopsychiatr*. 1988; 21:1-7.
50. Zwarts M.J., Bleijenberg G. Clinical neurophysiology of fatigue. *Clin. neurophysiol*. 2008; 119, (1): 2-10.