



## Развитие и лечение синдрома Корсакова

Синдром Корсакова был определен Victor et al. (1971) как патологическое психическое состояние, характеризующееся нарушениями памяти и обучаемости, более значительными по сравнению с поражением других когнитивных функций на фоне повышенной восприимчивости и раздражительности пациента. Синдром Корсакова обычно развивается вслед за энцефалопатией Вернике в результате несвоевременно поставленного диагноза и лечения недостаточными дозами тиамин. A.D. Thomson et al. в статье «The Evolution and Treatment of Korsakoff's Syndrome», опубликованной в журнале *Neuropsychology Review* (2012; 22: 81-92), проанализировали механизмы развития синдрома Вернике – Корсакова, а также эффективность тиамин в лечении данного состояния.

### Энцефалопатия Вернике

Энцефалопатия Вернике – острое нейропсихиатрическое состояние, вызванное недостатком тиамин (витамина B<sub>1</sub>) в головном мозге. Данное заболевание часто встречается у лиц, злоупотребляющих алкоголем. Причинами дефицита тиамин могут быть недостаточное поступление его с пищей, сниженная усвояемость и недостаточный уровень его превращения в активный метаболит. В процесс могут быть вовлечены один или несколько из перечисленных факторов. При своевременном назначении адекватных доз парентерального тиамин энцефалопатия Вернике является обратимой. Недиагностированная или неправильно леченая энцефалопатия Вернике обычно переходит в хроническую форму – синдром Корсакова. Из этого следует, что при данном синдроме необходимо проводить своевременную диагностику энцефалопатии Вернике, соответствующее лечение и профилактику.

В случае если причиной энцефалопатии является изолированный дефицит тиамин (например, у военнопленных, при чрезмерной рвоте у беременных или при раке желудка), терапия небольшими дозами тиамин перорально/подкожно обычно является эффективной, и заболевание в очень редких случаях переходит в синдром Корсакова. Если же энцефалопатия Вернике развивается у лиц, злоупотребляющих алкоголем, ситуация усложняется, поскольку считается, что алкоголь компрометирует систему транспорта

тиамин и нарушает его утилизацию. В связи с этим лица, злоупотребляющие алкоголем, нуждаются в более высоких дозах тиамин и парентеральном его введении. К сожалению, синдром Корсакова является частым исходом у таких пациентов, и причины этого обсуждаются далее.

### Поражение головного мозга, связанное с алкоголем

Длительное употребление алкоголя приводит к когнитивным нарушениям, и эти эффекты широко описаны в литературе как «алкогольная деменция», «деменция алкоголиков», «алкоголь-индуцированная деменция», «связанные с приемом алкоголя когнитивные нарушения», «алкогольное поражение головного мозга». У лиц, злоупотребляющих алкоголем в анамнезе и страдающих синдромом Вернике – Корсакова, признаки поражения головного мозга являются результатом одновременно дефицита тиамин и алкогольной интоксикации. В дополнение к этому сочетание эффектов дефицита тиамин и алкогольной интоксикации может приводить к тяжелым и необратимым нарушениям. Из этого следует, что синдром Вернике – Корсакова может быть более гетерогенным состоянием, чем это предполагалось ранее, и больные, демонстрирующие ряд неврологических расстройств, нуждаются в комплексном подходе к терапии (Zahr et al., 2011).

Согласно имеющимся данным, приблизительно у 10% больных деменцией патология является

«алкоголь-индуцированной», и эта цифра выше в регионах с низкими социально-экономическими показателями (Lishman, 1990; MacRae, Cox, 2003). Точную распространенность алкогольного поражения головного мозга оценить нелегко, поскольку это «скрытый» и изолированный контингент пациентов, неопределенной численности, часто недообследованных, нередко без определенного места жительства или проживающих в приютах и общежитиях, без финансовых ресурсов и доступа к квалифицированной медицинской помощи. В связи с тем, что лица с алкогольным поражением головного мозга зачастую более молодые, чем больные другими видами деменции, их потребности отличаются, а лечение и реабилитация имеют свои особенности. Первый контакт таких пациентов с врачом в основном происходит уже при госпитализации в стационар, и медперсонал палаты неотложной медицинской помощи должен обратить внимание на ряд проявлений, которых может быть множество.

Данные аутопсии больных, у которых проводилось патоморфологическое исследование зон головного мозга, ассоциированные с развитием синдрома Вернике – Корсакова, продемонстрировали характерные для этого синдрома нейропатологические изменения у 1,5% общей популяции и у 12,5% алкоголезависимых (Harper, 2006; Harper et al., 1988, 2003). При вовлечении в процесс тиамин-зависимого поражения мозжечка эта цифра возрастает до 35% (Torvik et al., 1982).

В недавнем исследовании, проведенном в Великобритании, врачи выявили признаки мальнутриции (недостаточности питания) почти у каждого третьего госпитализированного пациента, и причины этой недостаточности были в основном социальными (Russell, Elia, 2009). Мальнутриция, встречающаяся среди всех возрастных групп и диагностических категорий, была, однако, более распространенной у пациентов в возрасте старше 65 лет. У данной группы больных сопутствующими часто являются гастроинтестинальная и неврологическая патология, что усложняет диагностический поиск и последующее лечение.

Таким образом, профилактика синдрома Корсакова и алкогольное поражение головного мозга – серьезные проблемы общественного здравоохранения как в развитых, так и в развивающихся странах.

### **Интоксикация, абстиненция и дефицит тиамина у лиц, употребляющих алкоголь**

Алкоголь – неспецифическое вещество, взаимодействующее с рядом нейротрансмиттерных путей, в том числе с системами  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и глутамата, что лежит в основе развития толерантности и зависимости (Marshall et al., 2010). ГАМК является одним из основных медиаторов торможения в ЦНС, а глутамат – ключевым медиатором возбуждения. Алкоголь активирует тормозные ГАМК-рецепторы и является антагонистом для рецепторов глутамата (N-метил-D-аспарагиновая кислота [NMDA]), а хроническое злоупотребление алкоголем приводит к адаптации этих нейромедиаторных систем с компенсаторным снижением функции ГАМК и повышением

таковой глутамата. Когда зависимый от алкоголя человек внезапно прекращает пить, нарушается баланс этих систем с возникновением признаков и симптомов отмены алкоголя. В тяжелых случаях у пациента развивается алкогольный абстинентный синдром с судорогами или алкогольным делирием. Во время отмены алкоголя повышается уровень кортизола, что свидетельствует о наличии стресса (Mendelson, Stein, 1966; Keedwell et al., 2001).

Чередование периодов запоя и отмены может привести к глутамат-индуцированной возбудимости и стойкому повреждению нейронов (Brust, 2010). Повышенная необходимость в тиамине, вероятнее всего, возникает в головном мозге употребляющего алкоголь человека по причине увеличения потребности в метаболизме алкоголя, которая в свою очередь может возрасти во время абстиненции. Дефицит тиамина также вызывает избыточное высвобождение глутамата, таким образом, в сочетании с алкоголь-индуцированным расстройством регуляции рецепторов глутамата это увеличивает вероятность нейроинтоксикации. Не случайно, что при изучении историй болезни, описывающих энцефалопатию Вернике, становится очевидным, что она в основном возникает во время периода внезапной, непредвиденной и непролеченной алкогольной абстиненции.

Если дефицит тиамина появляется во время алкогольной абстиненции, быстро его устранить путем назначения только тиамина в пероральной или парентеральной формах маловероятно. По причине дефицита других питательных веществ и нарушения клеточного гомеостаза необходимы также постоянная отмена алкоголя и сбалансированное питание (Thomson, 2000; Thomson et al., 2002). Неизвестно, насколько долго сохраняется это состояние, и его продолжительность, возможно, варьирует у разных пациентов. Нормальная концентрация тиамин дифосфата в крови не является гарантией того, что требуемое количество тиамин достигло ферментных систем клеток головного мозга. Таким образом, целесообразно проведение дальнейших исследований с целью оптимизации лечения энцефалопатии Вернике и профилактики синдрома Корсакова.

### **Влияние алкоголя на концентрацию тиамин**

Существуют две экспериментальные животные модели дефицита тиамин: лекарственно-индуцированный, вызванный антагонистами тиамин, такими как пиритиамин и окситиамин, а также недостаточное поступление его с пищей. Эксперименты на животных не полностью отражают процессы, происходящие в человеческом теле, однако они дают нам представление о патогенезе чистого дефицита тиамин в группах с/без использования алкоголя. Недостаток тиамин в рационе макак резус, даже после одного периода тиаминowego голодания, ассоциировался с развитием нарушений в отдельных структурах головного мозга (нижние бугорки и медиальные вестибулярные ядра), тогда как другие структуры были более устойчивыми (Witt, Goldman-Rakic, 1983). Повреждение базальных ганглиев скорее

было связано с длительными, чем с частыми эпизодами тиаминного голодания. Сосцевидные тела и дорсомедиальное ядро таламуса оставались интактными, что, возможно, указывает на то, что повреждение этих структур происходит на более поздних стадиях дефицита тиамин (Witt, Goldman-Rakic, 1983). Несмотря на отсутствие дегенерации нейронов в сосцевидных телах и дорсомедиальном ядре таламуса, у обезьян отмечались признаки нарушения памяти, аналогичные таковым у пациентов с синдромом Вернике – Корсакова (Witt, Goldman-Rakic, 1983).

В условиях недостатка тиамин нарушения, вызванные алкоголем, становятся более тяжелыми, а повторные эпизоды его дефицита вызывают интегральное поражение головного мозга (Crowe, El-Hadj, 2002; Price et al., 1993; Ciccio, Langlais, 2000).

Из полученных результатов можно сделать вывод, что пациенты, злоупотребляющие алкоголем, нуждаются в профилактическом назначении оральных или парентеральных (при нарушении всасывания) форм тиамин с нейропротекторной целью в периоды прохождения антиалкогольной реабилитации, детоксикации или при любом их обращении к врачу. Оценку способности абсорбировать пероральный тиамин можно провести путем выявления адекватного увеличения уровня циркулирующего тиамин дифосфата, однако этот метод недоступен для рутинной практики. Если этого недостаточно, и пациенты остаются в группе риска, рекомендуется назначение 250 мг тиамин гидрохлорида внутримышечно один раз в день в течение 5 дней (Thomson et al., 2002; Thomson, Marshall, 2006). Эта дозировка тиамин не оценивалась в контролируемых исследованиях, и на сегодняшний день не установлена нижняя граница уровня тиамин дифосфата, при котором у пациентов не будут наблюдаться нарушения в ЦНС (Thomson et al., 2009).

В экспериментальных моделях на животных, основанных на отдельных предположительных механизмах дефицита тиамин, не представляется возможным отразить взаимодействие этого дефицита и других витаминдефицитов, имеющее место у лиц с различной степенью алкогольной зависимости, интоксикации и абстиненции, поскольку эти состояния тяжело воспроизвести у животных.

Вполне вероятно, что причиной синдрома Корсакова является не только недостаток тиамин. Отсутствие терапевтического ответа на тиамин отчасти может быть обусловлено необратимым повреждением клеток, вызванным предшествующим дефицитом тиамин, но его причинами также могут быть недостаточное количество других питательных веществ и нейротоксичность алкоголя.

## **Факторы, влияющие на транспорт тиамин у лиц с алкогольной зависимостью**

### **Генетическая предрасположенность**

Существует мнение, что некоторые люди имеют генетическую предрасположенность к развитию энцефалопатии Вернике. Генетические нарушения транспорта тиамин у алкоголиков могут проявляться только при

### **Патофизиология энцефалопатии Вернике**

- Генетическая предрасположенность
- Недостаточное поступление тиамин (В<sub>1</sub>)
- Нарушенное всасывание тиамин: активный транспорт, заболевания печени, пониженное фосфорилирование тиамин
- Нарушение транспорта тиамин: ЖКТ, гематоэнцефалический барьер, нейроны
- Увеличенная потребность в тиамине: алкогольная абстиненция, судороги с алкогольным делирием, NMDA-рецепторы
- Прием алкоголя: нейроинтоксикация, повреждение апоферментных систем, увеличенные метаболические потребности
- Поражение органов: заболевания печени, пониженное фосфорилирование тиамин
- Дефицит других питательных веществ: витамин В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты
- Предрасполагающие заболевания
- Неадекватное лечение

условии употребления достаточного количества алкоголя, уменьшая таким образом доступность тиамин и вызывая нарушение в системах его транспорта и накопления. Недавно были обнаружены два гена, ответственные за клеточный транспорт тиамин: THTR1 – переносчик с низкой аффинностью и THTR2 – с высокой. Также исследователи выявили изменения в некоторых генах у пациентов с энцефалопатией Вернике, которые потенциально могли нарушить экспрессию генов (Guerrini et al., 2005, 2009).

Согласно Subramanian et al. (2010), хроническое употребление алкоголя у крыс, находящихся на диете Lieber – De Carli (жидкая диета, содержащая полноценное количество питательных веществ и этанол), ассоциировалось с уменьшением опосредованного переноса тиамин через мембрану щеточной каемки и базолатеральную мембрану в почках, а также с угнетением экспрессии переносчиков тиамин THTR1 и THTR2 путем блокады транскрипции их генов (Lieber, De Carli, 1989). Кроме того, существенно снижалась экспрессия тиаминфосфокиназы – фермента, превращающего тиамин в коэнзим. Помимо этого было обнаружено, что хроническое употребление алкоголя уменьшало всасывание тиамин в кишечнике, сопровождалось снижением транскрипции и экспрессии генов переносчиков тиамин (Subramanya et al., 2010), подтверждая наблюдения, сделанные в 1960-е гг. (Thomson, 1966; Thomson et al., 1970; Thomson, Leevy, 1972).

### **Недостаточное поступление тиамин**

Лица, страдающие алкогольной зависимостью, обычно не уделяют должного внимания своему питанию. Очень часто происходит потеря питательных веществ по причине рвоты, диареи и стеатореи. Общие запасы тиамин в организме невелики, около 30 мг (дневная норма, составляющая 1-2 мг, увеличивается при метаболизме алкоголя), и при недостаточном поступлении они истощаются за несколько недель, даже если при этом не нарушено всасывание в ЖКТ.

### **Нарушение всасывание тиамин**

В 1960-е гг. было продемонстрировано, как алкоголь может влиять на всасывание тиамин в организме человека, что требует активного транспорта. Недостаточное питание является дополнительным фактором, усугубляющим мальабсорбцию (Thomson, 1966; Thomson et al., 1968, 1970; Thomson, Leevy, 1972). Алкогольное поражение печени нарушает образование запасов тиамин и его фосфорилирование. Когда мальабсорбция, возникшая по причине приема алкоголя и недостаточного питания, становится значительной, лечения только пероральными формами тиамин недостаточно (Thomson, 2000; Thomson, Marshall, 2006).

### **Нарушение транспорта тиамин**

Поражение, вызванное дефицитом тиамин и метаболизмом алкоголя, вероятно, нарушает нормальный транспорт тиамин в различных органах, в том числе перенос его через гематоэнцефалический барьер, а также вызывает повреждение апоферментных систем, которым затем требуется больше тиамин для нормальной работы (Pratt et al., 1985; Neap et al., 2002). Нарастающие изменения становятся причиной того, что лечение пероральными формами тиамин неэффективно, поскольку не обеспечивает достаточной его концентрации в крови для прохождения через гематоэнцефалический барьер (Thomson et al., 2002). Это существенно отличается от энцефалопатии Вернике, вызванной только дефицитом тиамин, поскольку у таких пациентов не нарушен транспорт тиамин и имеет место терапевтический ответ даже на небольшие дозы препарата.

### **Дефицит других питательных веществ**

В дополнение к эффектам этанола на кишечный транспорт тиамин, дефицит других питательных веществ у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, может также влиять на всасывание. Дефицит фолиевой кислоты ассоциируется с уменьшением содержания тиамин в крови и печени крыс, что дает возможность предположить сопутствующее нарушение всасывания тиамин. Thomson et al. (1972) обнаружили менее эффективное всасывание тиамин у крыс с дефицитом фолиевой кислоты и таким образом подтвердили, что фолиевая кислота играет важную роль в интеграции систем активного транспорта (Howard et al., 1974). Дефицит витаминов В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> у крыс может привести к нарушению образования запасов тиамин (Nishino, Itokawa, 1977). Кроме того, кинетика тиамин нового транспорта может видоизменяться под влиянием самого тиамин (Нойштра et al., 1976).

Эти открытия подчеркивают необходимость заместительной терапии всех недостающих питательных веществ у данного контингента пациентов. Ограниченное количество исследований при участии людей свидетельствует о том, что при физиологических уровнях поступления тиамин, даже при условии его дополнительного перорального приема, всасывание зависит от систем активного транспорта, на которые могут значительно влиять вышеописанные факторы (Thomson, Leevy, 1972). В отличие от всасывания тиамин дисульфида, которое

происходит путем диффузии, для водорастворимых соединений, таких как тиамин гидрохлорид, этот факт не был доказан (Thomson et al., 1971, 1983; Baker et al., 1974).

Данный механизм может также оказывать воздействие на транспорт тиамин внутрь нейрона. Нарушение транспорта фолиевой кислоты иногда является одним из механизмов, приводящих к когнитивным расстройствам, поскольку фолиевая кислота – стимулятор нейрогенеза, а имеющиеся данные указывают на то, что этот процесс нарушен в гиппокампе в предпатологической стадии синдрома Вернике – Корсакова. Печеночная энцефалопатия и гипогликемия также могут способствовать развитию данной патологии. Acker et al. (1982) продемонстрировали, что изменения топографии головного мозга у лиц, хронически употребляющих алкоголь, становятся более выраженными при усугублении печеночной патологии. Успешные профилактика и лечение синдрома Корсакова зависят от эффективной заместительной терапии всех недостающих питательных веществ и попыток предотвратить или устранить нейроинтоксикацию. Недавние протеомные исследования продемонстрировали значительное снижение активности тиамин-зависимого фермента транскетолазы у зависимых от алкоголя лиц с циррозом печени по сравнению с контрольной группой или алкогольезависимыми без цирроза (Matsumoto, 2009).

### **Эффекты пониженного содержания тиамин в крови**

В многочисленных исследованиях, проводимых в разных странах, был обнаружен сниженный уровень тиамин в крови у алкогольезависимых пациентов (Leevy и соавт., 1965; Thomson et al., 1987; Cook et al., 1998; Mancinelli et al., 2003; Brust, 2010). Тиамин дифосфат также является кофактором для ряда тиамин-зависимых ферментов. Дефицит тиамин приводит к снижению активности этих ферментов, а это в свою очередь – к нарушению митохондриальной активности, расстройствам кислородного метаболизма, снижению энергетического статуса и, в итоге, к гибели отдельных нейронов.

### **Генетика**

Ключевая роль тиамин в метаболизме глюкозы и энергии обуславливает его необходимость для ЦНС. Так, 80% тиамин в головном мозге находится в виде тиамин дифосфата, кофактора для трех тиамин-зависимых ферментов, играющих важную роль в метаболизме клеток головного мозга – α-кетоглутаратдегидрогеназного комплекса, транскетолазы и пируватдегидрогеназы. Butterworth et al. продемонстрировали значительное снижение активности тиамин-зависимых ферментов: пируватдегидрогеназного комплекса, α-кетоглутаратдегидрогеназы и транскетолазы в образцах аутопсии червя мозжечка у пациентов со злоупотреблением алкоголем в анамнезе и диагнозом синдром Вернике-Корсакова, подтвержденным клинически и патоморфологически (Butterworth et al., 1993).

Некоторые авторы отмечают важную роль переносчиков тиамин в патогенезе заболеваний, вызванных



дефицитом тиамин. Тиамин не синтезируется организмом человека, а поступает из экзогенных источников путем всасывания в кишечнике. Клеточный транспорт тиамин опосредован специфическими белками-переносчиками, недавно описанными как переносчик тиамин 1 (THTR1) и переносчик тиамин 2 (THTR2), кодируемыми соответственно SLC19A2- и SLC19A3-генами (Guerrini et al., 2009). Исследования показали усиленную экспрессию переносчиков тиамин в тканях кишечника, плаценты, почек и мозга (Guerrini et al., 2005).

Концепция нарушения функции одного из переносчиков тиамин имеет особое значение при выборе стратегии лечения как энцефалопатии Вернике так и синдрома Корсакова.

Синдром Вернике – Корсакова может быть очень сложным, многофакторным заболеванием, в патогенезе которого важное место занимает взаимодействие нескольких генов и окружающей среды. Однако вполне возможно «мегагенное» действие (резко меняющее фенотип) генов, ответственных за предрасположенность к развитию синдрома Вернике – Корсакова. Гены переносчиков тиамин вполне могут оказывать такой эффект.

### Особенности дозирования тиамин для лечения энцефалопатии Вернике

Головной мозг весит около 1,5 кг, что составляет всего 2% от массы тела, но получает 15% от сердечного выброса и использует 20% от общего кислорода, поступающего в организм. В состоянии покоя все его энергетические потребности обеспечиваются глюкозой. Около половины тиамин, содержащегося в мозге (главным образом в форме тиамин дифосфата), вовлечено в процесс окисления пирувата и от него зависит почти все потребление мозгом кислорода (McIlwain, Bachelard, 1971).

Постоянное поступление тиамин в головной мозг необходимо для синтетических и обменных процессов. При нормальной концентрации тиамин в плазме он поглощается нервной тканью почти исключительно путем процесса, опосредованного высокоаффинным переносчиком. Поглощение тиамин происходит со скоростью 0,3 мкг/ч/г ткани, что немногим отличается от скорости обмена тиамин в головном мозге (0,3-0,5 мкг/ч/г ткани (Greenwood et al., 1980; Greenwood, Pratt, 1982; Rindi et al., 1980). Этого достаточно лишь для обеспечения потребностей мозга, что делает его очень уязвимым для любого снижения уровня тиамин в крови. Может происходить и пассивная диффузия, требующая, однако, высоких концентраций тиамин, которых невозможно достичь путем перорального приема у ослабленных пациентов, употребляющих алкоголь (Thomson et al., 2002). При поражении апоферментных систем возрастает потребность в тиамине и вероятность развития энцефалопатии Вернике или синдрома Корсакова (Pratt et al., 1985; Near et al., 2002). Также есть предположение, что при генетических аномалиях системы транспорта или повреждении ферментных комплексов внутри нейрона так называемый «нормальный» уровень тиамин в крови не является достаточным. Этим можно хотя бы

отчасти объяснить, почему пациенты с алкоголизмом и энцефалопатией Вернике нуждаются в высоких дозах парентерального тиамин.

### Современное лечение энцефалопатии Вернике

В случае если энцефалопатия Вернике вызвана исключительно недостатком тиамин, адекватного терапевтического ответа можно достичь путем назначения небольших пероральных и парентеральных доз (De Wardener, Lennox, 1947). Для лечения пациентов с энцефалопатией Вернике, связанной со злоупотреблением алкоголем, необходимы значительно более высокие дозы парентерального тиамин (до 1 г в течение первых 24 часов), так как в этих случаях предполагается нарушение систем его транспорта.

Парентеральный тиамин в дозировке 100-250 мг не всегда предотвращает летальный исход, и длительное наблюдение за пациентами с данным состоянием позволяет выявить у них синдром Корсакова в 56-84% случаев (Victor et al., 1971; Wood et al., 1986; Thomson et al., 2008). Такой результат не обязательно связан с необратимыми изменениями в головном мозге, имеющими место на момент начала лечения. В других исследованиях показано, что эти дозы являются субоптимальными и не могут удовлетворить потребность в тиамине, уменьшить клинические проявления или предотвратить смертельный исход (Cook et al., 1998). Описаны случаи, когда была потребность ввести до 1 г тиамин в течение первых часов для получения терапевтического ответа (Cook et al., 1998; Nakada, Knight, 1984; Lindberg, Oyler, 1990).

Дозы тиамин, рекомендуемые Британским национальным формуляром и Королевской коллегией врачей в Лондоне и разрешенные для использования в Великобритании Агентством по регулированию лекарственных средств с 1994 г., также соответствуют доказательно обоснованным принципам, опубликованным Британской ассоциацией психофармакологии, Европейской федерацией неврологических обществ, а также руководству Национального института здоровья и клинического совершенствования (Lingford-Hughes et al., 2004; Galvin et al., 2010; NICE 2011).

### Определение риска развития энцефалопатии Вернике

Pitel et al. (2011) использовали критерии, разработанные Caine et al. (1997), для определения индивидуального риска развития энцефалопатии Вернике у 56 пациентов с алкогольной абстиненцией. Контрольную группу составили 38 здоровых добровольцев. В основной группе 15 пациентов (27%) не соответствовали ни одному критерию, 32 (57%) – одному, и 9 (16%) – 2 и более. Так, у алкогользависимых пациентов, которые не отвечали ни одному критерию, показатели были такими же, как и в контрольной группе. Легкие и средней степени тяжести нарушения были выявлены у больных, соответствовавших одному критерию, тяжелые – двум и более. Уровень тиамин дифосфата определялся у 28 пациентов из основной группы и у 22 – из группы контроля. Несмотря на то, что существенных отличий между уровнями тиамин

**Клиническая оценка пациентов с риском дефицита тиамина (Thomson et al., 2009)**

**Ранние признаки и симптомы дефицита тиамина**

- Потеря аппетита
- Тошнота/рвота
- Усталость, слабость, апатия
- Головокружение, диплопия
- Бессонница, тревога, отсутствие концентрации внимания
- Провалы в памяти

**Поздние признаки и симптомы**

- Классическая триада: глазодвигательные нарушения, мозжечковая дисфункция (атаксия) и спутанность сознания
- Полная дезориентация в пространстве/времени
- Конфабуляции/галлюцинации
- Начальные стадии комы

**Критерии для определения энцефалопатии**

**Вернике: 2 из нижеследующих (Caine et al., 1997)**

- Неполноценное питание
- Глазодвигательные нарушения
- Мозжечковая дисфункция
- Измененное психическое состояние или ухудшение памяти легкой степени

дифосфата в обеих группах не наблюдалось, они избирательно соответствовали степени нарушения памяти у пациентов, употреблявших алкоголь. Анализируя данные, можно сделать вывод, что критерии Caine et al. могут успешно применяться для определения риска развития энцефалопатии Вернике у алкоголезависимых пациентов, диагноз у которых был впоследствии подтвержден патоморфологически (Pitel et al., 2011).

Сделанные открытия указывают на необходимость поддерживать нормальный уровень тиамина в крови и вероятность ухудшения памяти у лиц с нарушенным транспортом тиамина. Это должно найти отражение в клинической практике в виде профилактических мероприятий, которые могут быть применимы к алкоголезависимым пациентам при обращении за любой медицинской помощью, а не только при лечении энцефалопатии Вернике.

Необходимость определения оптимальной дозы парентерального тиамина для профилактики и терапии энцефалопатии Вернике также подчеркивалась в двух обзорах (Day et al., 2008; Sechi, Serra, 2007). Galvin et al. (2010) сравнивали клинические признаки заболевания у пациентов, употреблявших и не употреблявших алкоголь, для его определения используя критерии Caine et al., а также МРТ-исследование. Неполноценное питание и рвота чаще наблюдались в группах не употреблявших алкоголь, тогда как глазодвигательные и мозжечковые нарушения, классическая триада и измененное сознание – у алкоголезависимых. Следует предположить, что энцефалопатия Вернике, возникшая вследствие нарушенной диеты, чаще расценивается как «остро возникший синдром». В то же время у лиц, страдающих алкоголизмом, этот синдром протекает скрыто, субклинически, на его проявления часто не обращают внимания или по ошибке принимают за последствия

**Неотложная терапия энцефалопатии Вернике**

Тиамин в дозе 500 мг три раза в день 2-3 дня и 250 мг/сут следующие 3-5 дней: в/в капельно, в течение 30 минут, в 50-100 мл изотонического раствора натрия хлорида

Тиамин 100 мг перорально три раза в день на протяжении всего периода до выписки и амбулаторного наблюдения. При этом абсорбируется < 4,5 мг/сут

Поливитаминовые препараты в/в

Заместительная терапия магнием: средний дефицит – 2 мг-экв/кг; необходим контроль функции почек (Flink, 1969)

Восполнение потери жидкости и электролитов: контроль электролитов, артериального давления и функции почек

приема алкоголя, и таким образом пациенты не получают своевременного лечения.

Изменения в головном мозге могут быть необратимыми еще до начала терапии, однако определить это наверняка можно только пройдя полный курс лечения установленной оптимальной дозой тиамина. Величина дозы для конкретного пациента на сегодняшний день неизвестна. Предпочтение отдается комбинированным препаратам, содержащим ряд питательных веществ.

Вполне вероятно, что терапевтический ответ на применение тиамина может изменяться под влиянием алкоголь-индуцированной нейроинтоксикации. Молодые пациенты, даже находясь в более тяжелом состоянии, могут реагировать быстрее на заместительную терапию тиамином, тогда как у лиц пожилого возраста, давно употребляющих алкоголь, с многочисленными субклиническими эпизодами энцефалопатии Вернике в анамнезе, прогноз менее благоприятный.

**Клинические аспекты синдрома Корсакова**

Синдром Корсакова характеризуется глубокой антероградной и ретроградной амнезией, дезориентацией в пространстве и времени и отсутствием понимания происходящего. Также могут возникать периферическая нейропатия, нистагм и атаксия. Последние два признака характерны также для ранних проявлений энцефалопатии Вернике. К типичным признакам и симптомам относятся также конфабуляции, тревога и апатия.

Пациенты с синдромом Корсакова плохо выполняют тесты на проверку лобных функций, особенно исполнительных (Kopelman, 1989). Помимо этого были продемонстрированы нарушения пространственно-временной ориентации (Kopelman, 1989). IQ чаще всего не страдает, как и оперативная память (Jacobson, Lishman, 1987). Процедурная и семантическая память также могут быть сохранены.

При клинической оценке больных с синдромом Корсакова необходимо обратить внимание на сбор анамнеза и физикальное обследование (Kopelman et al., 2009). Анамнез, собранный у семьи и друзей, может предоставить сведения о жизни пациента до госпитализации, длительности его злоупотребления алкоголем, осложнениях и видимом ухудшении состояния. При физикальном обследовании часто можно выявить

периферическую нейропатию и мозжечковую атаксию. Оценка когнитивных функций должна проводиться только спустя 4 недели после отмены алкоголя.

### Оказание помощи пациентам с синдромом Корсакова

Пациентам с синдромом Корсакова и алкогольным поражением головного мозга необходима комплексная поддержка, хорошо интегрированная медицинская, социальная помощь и уход.

Наряду с рекомендациями по применению тиамин, целесообразно рассмотреть комплексную программу лечения и обеспечить условия для полной алкогольной реабилитации, а также дальнейшее наблюдение специалистами с целью мониторинга улучшения когнитивных функций, психического и физического благополучия (Leenane, 1986).

Таким пациентам, а также их родственникам и опекунам необходимо обеспечить всестороннюю комплексную поддержку с учетом их когнитивных и поведенческих особенностей.

### Выводы

Синдром Корсакова возникает по причине вовремя не поставленного диагноза энцефалопатии Вернике или ее лечения недостаточными дозами тиамин. Иногда у пациентов до начала лечения уже есть стойкое необратимое или полубратимое поражение головного мозга, и это может ограничивать терапевтический ответ. Из этого следует, что необходимо выявлять пациентов, находящихся в группе риска и проводить терапию надлежащими дозами парентерального тиамин. Своевременное вмешательство имеет решающее значение, прежде чем под влиянием изменений, происходящих в мозге, потребность в тиамине увеличится до уровня, который организм больного не в состоянии обеспечить.

Было выдвинуто предположение о том, что существует разница между синдромом Вернике – Корсакова, обусловленным пищевым дефицитом тиамин, и данным синдромом, связанным с дефицитом тиамин на фоне приема алкоголя. Доказательства опираются на тот факт, что синдром Корсакова редко возникает в первом случае, но часто встречается у больных алкоголизмом. Тот факт, что для лечения энцефалопатии Вернике у алкоголезависимых лиц необходимы большие дозы тиамин, также подтверждает различные механизмы возникновения.

Эти две причины энцефалопатии Вернике имеют определенные отличия. Биохимические механизмы заболевания, вызванного недостаточным поступлением тиамин с пищей, относительно простые. В отличие от этого, дефицит тиамин, сочетающийся со злоупотреблением алкоголем (зависимость), вызывает значительные изменения в головном мозге и во всем организме больного. В такой ситуации необходимо увеличить дозы парентерального тиамин. Однако заместительная терапия тиамин не окажет быстрого действия на стойкие, глубокие нарушения, которые, вероятно, появились задолго до начала терапии. Именно поэтому так важно понимать связь между возникающими биохимическими изменениями и нарушением всасывания витаминов, чтобы

предотвратить его до развития энцефалопатии Вернике, а также определить его роль в повреждении головного мозга, связанном с синдромом Корсакова.

Следует принимать во внимание, что нормальный уровень тиамин дифосфата или активность транскетотлазы в эритроцитах не гарантируют достаточного количества тиамин дифосфата или тиамин трифосфата в клетках головного мозга по причине возможного нарушения транспорта внутрь нейрона. Более того, определение активности одного фермента не означает, что все ферментные системы работают нормально. Потребность в тиамине в некоторой мере определяется алкоголь-индуцированным повреждением апоферментов и нарушением работы переносчиков тиамин.

Несмотря на лечение тиамин, синдром Корсакова может развиваться у многих лиц с энцефалопатией Вернике, употребляющих алкоголь. Одной из возможных причин этого может быть тот факт, что тиамин часто назначается перорально и не абсорбируется организмом пациента в количествах, позволяющих создать в крови концентрацию тиамин, достаточную для прохождения его через гематоэнцефалический барьер и обеспечения необходимого количества в клетках мозга. Некоторые люди находятся в группе повышенного риска по причине генетической предрасположенности. Это означает, что их потребность в тиамине повышена, и концентрация его в плазме крови для прохождения в клетки головного мозга тоже должна быть больше. Иногда причиной могут быть стойкие необратимые изменения в ЦНС, произошедшие до начала лечения.

Терапевтический ответ на парентеральное применение тиамин у различных пациентов может быть разным: некоторым достаточно невысоких доз тиамин, другим же необходимо ввести не менее 1 г парентерально в течение первых 24 часов. К сожалению, нет официальных контролируемых плацебо исследований с различными дозировками тиамин, которыми можно было бы руководствоваться при назначении лечения, равно как и по подбору дозы для каждого конкретного пациента. Дефицит других питательных веществ, например фолиевой кислоты и магния, отчасти ограничивает терапевтический ответ на тиамин, и потребуются время для восстановления после повреждения, вызванного сочетанными эффектами дефицита тиамин и алкоголя. Таким образом, целесообразным является применение стабильных высоких доз парентерального тиамин наряду с обеспечением всеми другими питательными веществами, необходимыми для работы головного мозга, и длительное наблюдение за состоянием пациента. Для оптимизации терапии также необходимы полный отказ от приема алкоголя и коррекция диеты.

Выявление, раннее вмешательство и соответствующее лечение с применением тиамин, отказ от приема алкоголя и комплексная всесторонняя реабилитация – все это необходимо для удовлетворения потребностей этого изолированного и стигматизированного контингента пациентов.

*Подготовила Лариса Калашиник*