

# Неврологические проявления алкогольной болезни: роль витаминов группы В в лечении

О.Е. Зиновьева<sup>✉</sup>, А.Ю. Емельянова

ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Хроническая алкогольная интоксикация приводит к развитию специфических соматических и нервно-психических расстройств, объединенных термином «алкогольная болезнь». В статье рассматриваются клиническая картина и ведущие патогенетические механизмы неврологических проявлений алкогольной болезни, к которым относится и дефицит витаминов группы В, в первую очередь, тиамина. Обсуждается роль комплекса нейротропных витаминов в лечении поражений центральной и периферической нервной системы, обусловленных злоупотреблением алкоголем.

**Ключевые слова:** хроническая алкогольная интоксикация, алкогольная болезнь, алкогольная полиневропатия, алкогольная миопатия, алкогольная энцефалопатия, нейротропные витамины группы В, тиамин.

<sup>✉</sup>zinovyevaolga@yandex.ru

**Для цитирования:** Зиновьева О.Е., Емельянова А.Ю. Неврологические проявления алкогольной болезни: роль витаминов группы В в лечении. Consilium Medicum. 2016; 18 (9): 133–138.

## Neurologic manifestations of alcoholic disease: the role of vitamin B in the treatment

О.Е. Zinovyeva<sup>✉</sup>, А.Ю. Emelyanova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

Chronic alcohol intoxication leads to the development of specific somatic and neuropsychiatric disorders, united by the term of alcoholic disease. The article deals with the clinical picture and leading pathogenetic mechanisms of neurological manifestations of alcoholism, which include shortage of B vitamins, especially thiamine. The role of the complex neurotropic vitamins in the treatment of lesions of the central and peripheral nervous system caused by alcohol abuse is also discussed therein.

**Key words:** chronic alcohol intoxication, alcohol disease, alcoholic polyneuropathy, alcoholic myopathy, alcoholic encephalopathy, neurotropic B vitamins, thiamine.

<sup>✉</sup>zinovyevaolga@yandex.ru

**For citation:** Zinovyeva O.E., Emelyanova A.Yu. Neurologic manifestations of alcoholic disease: the role of vitamin B in the treatment. Consilium Medicum. 2016; 18 (№): 133–138.

Злоупотребление алкогольными напитками является одной из наиболее значимых социальных и медицинских проблем во всем мире. Отмечается неуклонный рост числа людей, страдающих алкогольной зависимостью. Не вызывает сомнений негативное влияние алкоголя на физическое и психическое здоровье человека и на генофонд человечества в целом. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в нашей стране потребление алкоголя приводит к преждевременной, предотвратимой смерти около 0,5 млн человек ежегодно [1]. Хроническая алкогольная интоксикация лежит в основе развития алкогольной болезни, рассматриваемой как комплекс психических, неврологических и соматических расстройств, связанных с регулярным употреблением алкоголя [2]. Для объективной оценки содержания алкоголя в употребляемых напитках, было введено понятие стандартная доза – количество алкогольного напитка, в котором содержится этанол в количестве, эквивалентном 10 г чистого спирта. Для женщин опасным для здоровья считается потребление более 2–3 доз в день, или 14 доз в неделю, для мужчин – более 3–4 доз в день, или 21 доза в неделю [3]. В настоящее время доказано, что злоупотребление алкогольными напитками приводит к повреждению практически всех жизненно-важных органов и систем организма: печени и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой и нервной системы, эндокринной, дыхательной системы, нарушению репродуктивной функции и психической сферы.

Как острая, так и хроническая алкогольная интоксикация ассоциирована с широким спектром патологических воздействий на центральную (ЦНС) и периферическую нервную систему [4]. Патогенез поражения разных отделов нервной системы при алкогольной интоксикации сложен и еще не окончательно изучен.

### Механизмы воздействия алкоголя на нервную систему

Нарушения питания, синдром мальабсорбции и другие поражения ЖКТ, развивающиеся при хронической алко-

гольной интоксикации, приводят к дефициту многих питательных веществ и, главным образом, витамина В<sub>1</sub> (тиамина). Дефицит тиамина играет одну из ведущих ролей в патогенезе связанных с алкоголем неврологических заболеваний. Этанол и его метаболит ацетальдегид обладают нейротоксическим дозозависимым эффектом на структуры ЦНС и периферической нервной системы [5]. В частности, этанол приводит к снижению синтеза и нарушению нормальной конфигурации (мисфолдинг) белков цитоскелета нервного волокна и замедлению аксонального транспорта. Ацетальдегид способен образовывать комплексы с нормальными белками клетки, превращая их в цитотоксические вещества, которые, в свою очередь, поражают нейроны ЦНС, а также миоциты, гепатоциты, приводя к развитию цирроза печени и миопатии. Предполагается токсическое действие этанола и его метаболитов на нейроны посредством активации рецепторов глутамата в спинном мозге и индуцирования глутаматной нейротоксичности, усиления процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов, повышения продукции провоспалительных цитокинов [6, 7].

Воздействие этанола на ЦНС, в том числе формирование алкогольной зависимости, происходит за счет нарушения баланса между тормозными и возбуждающими нейромедиаторами [8]. Алкоголь активизирует тормозные ГАМК-ергические системы; помимо этого, его соединения с биогенными моноаминами (норадреналином, адреналином, серотонином) имеют морфиноподобные свойства, что играет роль в формировании алкогольной зависимости и синдрома отмены [9]. Степень повреждения нервной системы в результате действия ацетальдегида, кроме количества алкоголя и длительности его употребления, определяется еще и генетическими факторами – активностью ферментов алкогольдегидрогеназы и ацетальдегиддегидрогеназы. Прогностически неблагоприятным считается сочетание высокой активности алкогольдегидрогеназы и низкой активности ацетальдегиддегидрогеназы, что ведет к накоплению в тканях ацетальдегида [8].

В патогенезе хронического алкоголизма играют роль и иммунологические расстройства. У лиц, страдающих алкоголизмом, обнаруживаются аутоантитела к нейромедиаторам, которые являются посредниками и модуляторами механизмов развития алкогольной зависимости. Существует обратная корреляция между титром аутоантител и уровнем потребления алкоголя. При благоприятном течении алкогольной болезни, характеризующемся продолжительной (до 4–6 лет) ремиссией после лечения, наиболее часто обнаруживают высокие титры аутоантител к серотонину, глутамату и катехоламинам [10]. С течением времени повышается риск развития неврологических осложнений при наличии сопутствующей патологии печени и других внутренних органов алкогольного генеза.

### Осложнения хронической алкогольной интоксикации

Основными клиническими вариантами алкогольного поражения нервной системы являются: острая алкогольная интоксикация, синдром отмены алкоголя, острая и хроническая алкогольная полиневропатия (АПН) и миопатия, энцефалопатия Гая–Вернике, синдром Корсакова, алкогольная деменция, алкогольная церебеллярная дегенерация, а также более редкие состояния, такие как центральный понтинный миелолиз, табачно-алкогольная амблиопия, болезнь Маркьяфавы–Биньями, алкогольная миелопатия [8, 10].

Клинические проявления острой алкогольной интоксикации, главным образом, зависят от дозы и концентрации этанола в крови, варьируя от легкого возбуждения, эйфории до нарушений уровня сознания до степени комы при концентрации более 300 мг на 100 мл крови, и возможного летального исхода при концентрации свыше 400 мг на 100 мл крови [8]. Кроме того, на выраженность алкогольной интоксикации влияют качество алкоголя, его индивидуальная переносимость и сопутствующая соматическая патология.

Разные проявления алкогольной зависимости и синдрома отмены являются преимущественно проблемой психиатрии и поэтому не будут подробно рассмотрены в данной статье.

Наиболее частым осложнением хронической алкогольной интоксикации является алкогольное поражение периферической нервной системы, которое отмечается в 5 раз чаще, чем поражение ЦНС [11, 12]. В литературе встречаются противоречивые сведения относительно частоты АПН. Так, по одним данным, клинические признаки поражения периферических нервов отмечаются в 9–35% случаев. В других исследованиях на основании результатов электромиографии (ЭМГ) установлено, что субклиническое поражение периферической нервной системы встречается в 50–67% случаев [11, 13]. F.Behse и F.Buchthal в 1977 г. высказали предположение, что ежедневный прием 100 мл этилового спирта (3 л пива или 300 мл крепких спиртных напитков) в течение 3 лет является минимальным объемом алкоголя, достаточным для развития полиневропатии [14].

В настоящее время выделяют две основные формы АПН: хроническую и остро-подострую, которые имеют разные клинические проявления и механизмы развития, но могут сочетаться друг с другом [11].

### Хроническая АПН

При хронической АПН ведущим патогенетическим механизмом является прямое токсическое воздействие этанола и его метаболитов, главным образом ацетальдегида, на волокна периферических нервов. Первыми в этих случаях страдают тонкие слабомиелинизированные и немиелинизированные соматические волокна, а также волокна автономной нервной системы. В клинической картине данной формы АПН доминируют сенсорные и автономные рас-

стройства. У большинства пациентов наиболее ранними клиническими проявлениями являются парестезии (ощущения «покалывания», «ползания мурашек»), а также онемение в дистальных отделах ног. Одновременно или несколько позже могут присоединиться чувство «жжения», достаточно часто отмечаются невропатические боли в конечностях, возможно развитие синдрома «беспокойных ног».

Токсическая АПН прогрессирует медленно – в течение нескольких месяцев или лет. Начинаясь с голени и стоп, симптомы распространяются проксимально на область бедер, нижние отделы туловища, а в более тяжелых случаях – и на верхние конечности. В случаях хронической токсической АПН сенсорный дефект преобладает над моторным, а у 1/2 пациентов даже при длительном течении заболевания двигательные нарушения отсутствуют. В большинстве случаев отмечается автономная дисфункция, проявляющаяся гипергидрозом ладоней и стоп, трофическими нарушениями, изменениями окраски кожных покровов, отеками, а также ортостатической гипотензией, тахикардией покоя, запорами, гастропарезом [5, 14–16].

Наряду с хронической АПН отмечаются также случаи полиневропатии с острым или подострым развитием симптоматики. В патогенезе данной формы АПН ведущая роль отводится дефициту витамина В<sub>1</sub> (тиамина). В отличие от токсической, при тиамин-дефицитной полиневропатии, как правило, отмечается острое или подострое развитие симптоматики, хотя возможны и случаи медленного прогрессирования – более 1 года. У большинства пациентов вследствие поражения толстых миелинизированных волокон периферических нервов развиваются выраженные нарушения глубокой чувствительности, проявляющиеся синдромом сенситивной атаксии (ощущением «подушки» под ногами, неустойчивостью при ходьбе, усиливающейся при закрывании глаз). Нарушения разных видов чувствительности отмечаются и в дистальных отделах рук. Особенностью тиамин-дефицитной полиневропатии является также раннее развитие и доминирование в клинической картине двигательных нарушений. Слабость мышц конечностей и сенситивная атаксия могут быть выражены значительно, ограничивая способность больных к самостоятельному передвижению. Болевой синдром и автономная дисфункция в этих случаях встречаются реже и выражены значительно меньше, чем при хронической токсической АПН [14–16].

В настоящее время доказано, что у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией повышен риск развития туннельных невропатий как следствие компрессии периферических нервов конечностей в узких костно-фиброзных каналах в результате патологического сна в неудобной позе [7, 8].

Основным методом инструментальной диагностики невропатии является ЭМГ, позволяющая количественно оценить функциональное состояние миелиновых оболочек и аксонов периферических нервов. В настоящее время для более точной и ранней диагностики полиневропатии с преимущественным поражением тонких слабомиелинизированных нервных волокон используются дополнительные методы исследования: длиннолатентные вызванные потенциалы на термическую стимуляцию тонких волокон (СНЕРPS), количественное сенсорное тестирование, биопсия нерва и/или кожи [17].

### Алкогольная миопатия

Вторым наиболее частым осложнением хронической алкогольной интоксикации является алкогольная миопатия (АМ), которая в настоящее время рассматривается как самостоятельная нозологическая форма и развивается независимо от других проявлений алкогольной болезни, в том числе АПН, но может с ними сочетаться. Выделяют три основные формы поражения мышечной ткани вследствие

интоксикации этанолом – острую (1–5% больных) и хроническую АМ, а также алкогольную кардиомиопатию (15–35%) [18, 19]. Наиболее распространенным клиническим вариантом алкоголь-индуцированного поражения скелетных мышц является хроническая АМ, которая встречается у 40–60% пациентов, злоупотребляющих алкоголем. Несмотря на распространенность, патогенез хронической АМ изучен недостаточно. Клинически хроническая АМ характеризуется прогрессирующей слабостью и гипотрофией проксимальных групп мышц конечностей, затруднениями при ходьбе. Установлено, что поражение скелетных мышц имеет прогрессирующий характер и при тяжелой хронической АМ даже через 5 лет после отмены алкоголя не происходит регресса клинических и морфологических признаков заболевания [18].

В результате ряда экспериментальных исследований было показано, что морфологической основой хронической АМ является атрофия мышечных волокон при отсутствии признаков фиброза, некроза и воспалительной инфильтрации. Установлено также, что основной причиной атрофии мышечных волокон при хроническом злоупотреблении алкоголем является снижение синтеза белка, в то время как активность протеолиза не меняется или повышается незначительно. Обнаружено, что в случаях хронической АМ происходит снижение синтеза не только основного сократительного белка скелетной мышцы – миозина, но и других белков цитоскелета – актина, десмина, тропоина, а также белков саркомерного цитоскелета – титина и небулина, обеспечивающих условия для взаимодействия актина и миозина [18, 20, 21].

Снижение синтеза белка при АМ обусловлено, главным образом, уменьшением интенсивности трансляционных процессов на рибосомах, а также нарушением процессов его системной регуляции. В экспериментальных исследованиях установлено, что хроническое потребление алкоголя снижает уровень циркулирующего в крови инсулиноподобного фактора роста IGF-I, являющегося важным системным регулятором анаболических процессов в мышце. Обсуждается прямое токсическое воздействие этанола и его основного метаболита – ацетальдегида на сократительные белки скелетных мышц и миокарда, на разные структуры мышечной клетки [19, 22]. Установлено, что при хронической алкогольной интоксикации наблюдается уменьшение количества миомера, свидетельствующее о снижении регенераторного потенциала мышцы [23, 24].

Диагностика хронической АМ сопряжена с рядом проблем. Во-первых, данная форма АМ не сопровождается повышением уровня креатинфосфокиназы в плазме крови, во-вторых, при проведении ЭМГ не выявляются характерные для первично-мышечного уровня поражения изменения в виде уменьшения параметров потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) и увеличения числа полифазных ПДЕ. В качестве «золотого стандарта» диагностики хронической АМ в настоящее время используется биопсия проксимальных мышц конечностей (дельтовидная, четырехглавая мышца бедра) с последующим иммуногистохимическим и морфометрическим исследованием биоптата [18].

### Энцефалопатия Гая–Вернике

Поражение ЦНС вследствие острой и хронической алкогольной интоксикации встречается реже (1–10%) и представлено разными проявлениями. Острая энцефалопатия Гая–Вернике – тяжелое состояние, наиболее частой причиной которого является острое отравление алкоголем или длительная тяжелая алкогольная интоксикация, развивающаяся на фоне сопутствующей полиорганной патологии, прежде всего при поражении печени и АПН. Основным этиологическим фактором энцефалопатии Гая–Вернике является дефицит тиамина [10, 25]. Классическая клиническая триада энцефалопатии Гая–Вернике встречается при-

мерно в 30% случаев и представлена глазодвигательными нарушениями (горизонтальный и ротаторный нистагм, парез взора, наружная и внутренняя офтальмоплегия), выраженной туловищной атаксией вплоть до развития синдрома астазии – абазии, а также психическими расстройствами и нарушениями уровня сознания. Отмечаются головная боль, рвота, вестибулярные нарушения, расстройство сознания (вплоть до сопора и комы) и выраженные вегетативные проявления (артериальная гипертензия, ортостатическая гипотензия, гипо- или гипертермия, гипергидроз, тахикардия). Диагноз энцефалопатии Гая–Вернике ввиду сложности дифференциальной диагностики и отсутствия в большинстве случаев классической клинической картины нередко устанавливается посмертно [26, 27]. Важное диагностическое значение имеет магнитно-резонансная томография головы, выявляющая гиперинтенсивный МР-сигнал на T2 и FLAIR-изображениях в сосцевидных телах, медиальном таламусе, покрышке среднего мозга и околосредного сером веществе [28].

В клинической картине острой алкогольной энцефалопатии могут доминировать нарушения памяти по типу синдрома Корсакова, для которого характерны антероградная, ретроградная амнезия, а также конфабуляции и псевдореминисценции. Развитию синдрома Корсакова не всегда предшествует эпизод острой алкогольной энцефалопатии Гая–Вернике [10, 27].

Помимо острых состояний, злоупотребление алкоголем приводит к хроническому прогрессирующему повреждению вещества головного мозга. Существует мнение, что любые проявления поражения головного мозга при хронической алкогольной интоксикации целесообразно рассматривать как варианты энцефалопатии Вернике. В пользу данного утверждения свидетельствует тот факт, что, несмотря на прямое токсическое воздействие этанола на нейроны коры головного мозга, большинство других симптомов могут быть следствием дефицита тиамина [8, 29].

Клинически хроническая алкогольная энцефалопатия проявляется многообразной неврологической симптоматикой с развитием психовегетативных и эмоциональных расстройств, таких как тревога и депрессия, нарушений цикла «сон–бодрствование», а также когнитивных расстройств, вплоть до выраженной деменции. Деменция при длительной алкогольной интоксикации носит смешанный характер и является следствием как прямого воздействия продуктов метаболизма этанола на структуры головного мозга, так и результатом нередких черепно-мозговых травм, печеночной энцефалопатии, сопутствующих сосудистых нарушений. Частота эпилептических приступов у пациентов с хроническим алкоголизмом в 3 раза выше, чем в общей популяции. Отмечаются эпилептические припадки в рамках синдрома отмены, парциальные приступы вследствие повторных черепно-мозговых травм, которые у лиц, злоупотребляющих алкоголем, встречаются часто. Алкоголь является причиной от 9 до 25% случаев эпилептического статуса. Хроническая алкогольная интоксикация относится к факторам риска развития паренхиматозных и субарахноидальных кровоизлияний, субдуральных гематом [8, 10, 29].

Многoletнее злоупотребление алкоголем – наиболее распространенная причина приобретенной прогрессирующей дегенерации мозжечка у взрослых. У мужчин данное состояние встречается в 11 раз чаще, чем у женщин. К клиническим проявлениям прогрессирующей мозжечковой атаксии относятся атактическая походка и туловищная атаксия, тогда как верхние конечности поражаются редко, не характерны также нистагм и дизартрия. При морфологическом исследовании выявляется атрофия коры червя и полушарий мозжечка, особенно клеток Пуркинье, а также оливных ядер. Основным этиопатогенетическим фактором прогрессирующей мозжечковой дегенерации при хронической алкогольной интоксикации

является дефицит витамина В<sub>1</sub> (тиамина). В большинстве случаев данный клинический синдром развивается в течение нескольких недель или месяцев и в дальнейшем плохо поддается терапии [8, 10].

### Принципы терапии

Лечение заболеваний нервной системы, обусловленных злоупотреблением алкоголем, является сложной проблемой, зачастую требующей участия врачей разных специальностей ввиду сочетанного поражения печени, ЖКТ с развитием синдрома мальабсорбции. Основной задачей и залогом успеха терапии является отказ пациента от алкоголя и восстановление полноценного сбалансированного питания. Однако ввиду сложности механизмов патогенеза алкоголь-индуцированного поражения ЦНС и периферической нервной системы только отказа от приема алкоголя и дезинтоксикации недостаточно. Существенное значение приобретает патогенетическая терапия, а также симптоматическое лечение с целью уменьшения выраженности разных симптомов заболевания и улучшения качества жизни пациентов.

Симптоматическая терапия предполагает купирование невропатической боли при АПН, лечение разных проявлений периферической вегетативной недостаточности, синдрома «беспокойных ног», купирование эпилептических приступов, коррекцию психоэмоциональных нарушений. Важное значение имеет также физическая и психологическая реабилитация пациентов.

Учитывая роль активации процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов в патогенезе нейротоксического действия этанола, в качестве патогенетической терапии АПН доказали свою эффективность препараты  $\alpha$ -липоевой кислоты (АЛК). В экспериментальных исследованиях установлено, что АЛК увеличивает активность эндогенных антиоксидантов (глутатиона, витамина Е), подавляет свободнорадикальное перекисное окисление липидов, повышает активность  $K^+-Na^+$ -АТФазы, нормализует соотношение NAD: NADH, улучшает эндоневральный кровоток [30]. Кроме того, получены доказательства прямого детоксикационного воздействия АЛК при этанолобусловленной нейротоксичности *in vivo* [31].

Достаточно широко используются препараты, обладающие метаболическим действием, а также улучшающие микроциркуляцию, хотя их эффективность не была доказана в контролируемых клинических исследованиях. Обсуждается возможный терапевтический эффект лейцинсодержащих аминокислотных смесей и аминокислот – предшественников глутатиона при лечении хронической АМ [32].

Однако, учитывая ведущую роль дефицита тиамина в развитии большинства клинических форм алкогольного поражения ЦНС и периферических нервов, основу патогенетической терапии составляют витамины группы В. В настоящее время доказано, что снижение концентрации тиамина в крови отмечается у 40–80% лиц с хронической алкогольной интоксикацией [8]. Активная форма тиамина – тиамин дифосфат – необходим для окислительного декарбоксилирования кетокислот, синтеза ацетилхолина, принимает участие в метаболизме углеводов и других видах обмена, в обеспечении аксонального транспорта, определяющего регенерацию нервной ткани. Кроме того, тиамин (витамин В<sub>1</sub>) увеличивает внутриклеточные запасы магния, играющего важную роль в энергетических процессах в нервной системе. В результате дефицита витамина В<sub>1</sub> снижается встраивание липидов в миелин, нарушается биосинтез и метаболизм нейромедиаторов, глюкозы, в нейронах образуются зоны с лактат-ацидозом и внутриклеточным накоплением кальция, которые потенцируют нейротоксический эффект алкоголя [33, 34].

Фосфорилированная форма пиридоксина (витамина В<sub>6</sub>) служит кофактором более чем к 100 ферментам, принима-

ет участие в синтезе разных медиаторов: катехоламинов, гистамина и у-аминомасляной кислоты, усиливает действие антиноцицептивных медиаторов (норадреналина и серотонина). Витамин В<sub>12</sub> участвует в синтезе белковых и липидных структур миелиновой оболочки нервного волокна, производстве метионина, необходим для нормального кроветворения и созревания эритроцитов, в составе коферментов способствует репликации и росту клеток, доказаны его анальгетические свойства [35–37].

В целом витамины группы В и их коферменты участвуют в биохимических процессах, обеспечивающих нормальную функциональную активность структур ЦНС и периферической нервной системы, что позволяет рассматривать их как нейротрофические препараты, применение которых является патогенетически обоснованным как при полидефицитарных состояниях разной этиологии, так и при отсутствии абсолютного дефицита витаминов.

В клинических исследованиях доказана целесообразность использования витаминов группы В у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией при наличии полиневропатии независимо от ведущего патогенетического механизма – токсического или дефицитарного, так как в большинстве случаев имеет место сочетание обоих факторов [15, 16].

Необходимо парентеральное введение высоких доз витамина В<sub>1</sub> при энцефалопатии Гая–Вернике и синдроме Корсакова, так как отсутствие своевременной адекватной витаминотерапии может привести к летальному исходу, который отмечается в 10–20% случаев [8, 35].

Исследования последних лет создали серьезную теоретическую базу, подтверждающую анальгетический эффект витаминов группы В при ноцицептивной и невропатической боли. В эксперименте с тактильной аллодинией показано, что витамины группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин) значительно уменьшают аллодинию, причем наиболее выраженный дозозависимый эффект наблюдался при введении В<sub>1</sub> и В<sub>12</sub> [38]. Полагают, что анальгетический эффект нейротропных витаминов может быть обусловлен угнетением синтеза и/или блокированием действия воспалительных медиаторов. Установлено также, что комплекс витаминов группы В усиливает действие антиноцицептивных нейромедиаторов – норадреналина и серотонина [39]. Учитывая значительную распространенность невропатической боли у пациентов с АПН, анальгетический эффект витаминов группы В имеет важное терапевтическое значение.

В клинической практике для лечения неврологических проявлений алкогольной болезни наиболее часто используют комбинированные препараты витаминов группы В, содержащие тиамин, пиридоксин и цианокобаламин, так как компоненты, входящие в их состав, потенцируют действие друг друга. Одним из перспективных препаратов витаминов группы В является Нейробион (Германия), который успешно применяется для лечения широкого спектра заболеваний нервной системы более чем в 70 странах мира. Нейробион – комплексный препарат, содержащий комбинацию нейротропных витаминов: тиамин (витамин В<sub>1</sub>), цианокобаламина (витамин В<sub>12</sub>) и пиридоксина (витамин В<sub>6</sub>). Важным преимуществом Нейробиона является наличие пероральной (таблетки) и парентеральной (раствор для инъекций) лекарственных форм, что дает возможность эффективно комбинировать относительно кратковременные курсы парентерального введения и длительный пероральный прием лекарственного средства. Другим преимуществом препарата является оптимально сбалансированное соотношение доз его ингредиентов. Одна таблетка Нейробиона содержит тиамин дисульфид (липофильная соль тиамин) – 100 мг, пиридоксин гидрохлорид – 200 мг и цианокобаламин – 240 мкг. Таким образом, Нейробион содержит максимальную по сравнению с аналогичными

лекарственными средствами дозу пиридоксина в сочетании с высокими дозами тиамина и цианокобаламина. Одна ампула препарата Нейробион также содержит 3 витамина группы В: тиамин – 100 мг, пиридоксин – 100 мг и цианокобаламин – 1 мг, что обеспечивает максимальный нейропротективный эффект. Отличительной особенностью раствора для инъекций препарата Нейробион от других витаминных комплексов является отсутствие лидокаина, что делает его более безопасным с точки зрения развития аллергических и кардиотоксических реакций.

Учитывая наличие у большинства пациентов с хронической алкогольной интоксикацией сопутствующих поражений ЖКТ, приводящих к нарушению всасывания, лечение тяжелых форм поражения ЦНС и периферической нервной системы целесообразно начинать с парентерального введения комплекса витаминов группы В. Нейробион назначают глубоко внутримышечно по 3 мл (1 ампула) в течение 9–12 дней. Затем в качестве поддерживающей терапии препарат рекомендуется использовать в таблетированной форме. Стандартным лечебным курсом является прием 1 таблетки 3 раза в сутки на протяжении 1–3 мес в зависимости от тяжести клинических проявлений у конкретного пациента.

В настоящее время доказана клиническая эффективность и безопасность препарата Нейробион в лечении неврологических осложнений хронической алкогольной интоксикации. Комбинированные препараты нейротропных витаминов группы В составляют основу патогенетической терапии большинства неврологических проявлений алкогольной болезни.

#### Литература/References

- Евтушенко С.К., Грищенко А.Б. Алкогольные поражения нервной системы. *Международ. неврологический журн.* 2012; 2 (48): 210–4. / Evtushenko S.K., Grishchenko A.B. *Alkohol'nye porazheniia nervnoi sistemy. Mezhdunar. neurologicheskii zhurn.* 2012; 2 (48): 210–4. [in Russian]
- Пауков В.С., Беляева Н.Ю., Воронина Т.М. Алкоголизм и алкогольная болезнь. *Терапевт. архив.* 2001; 73 (2): 65–7. / Paukov V.S., Beliaeva N.Yu., Voronina T.M. *Alkoholizm i alkohol'naiia bolezn'. Terapevt. arkhiv.* 2001; 73 (2): 65–7. [in Russian]
- Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). *Международное руководство по мониторингу употребления алкоголя и связанного ущерба.* 2000. / *Vsemirnaiia organizatsiia zdравоохранeniia (VOZ). Mezhdunarodnoe rukovodstvo po monitoringu upotrebleniia alkogolia i sviazannogo ushcherba.* 2000. [in Russian]
- Barclay GA, Barbour J. Adverse physical effects of alcohol misuse. *Advances In Psychiatric Treatment* 2008; 14: 139–51.
- Казанцева Ю.В., Зиновьева О.Е. Алкогольная полиневропатия: патогенез, клиника, лечение. Эффективная фармакотерапия. *Неврология и психиатрия.* 2012; 1: 26–31. / Kazantseva Yu.V., Zinov'eva O.E. *Alkohol'naiia polinevropatiia: patogenez, klinika, lechenie. Effektivnaia farmakoterapiia. Nevrologiia i psikhiatriia.* 2012; 1: 26–31. [in Russian]
- Guru SC, Shetty KT, Shankar SK. Effect of chronic ethanol ingestion on phosphate content of neurofilament proteins and neurofilament associated protein phosphatase in rat spinal cord. *Neurochem Res* 1991; 16 (11): 1193–7.
- Chopra K, Tiwari V. Alcoholic neuropathy: Possible mechanisms and future treatment possibilities. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73: 348–62.
- McIntosh C, J Chick J. Alcohol and the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 (Suppl. III): 16–21.
- Евсеев В.А., Давыдова Т.В., Ветрилэ Л.А. Общность нейроиммунологических механизмов наркомании, алкоголизма, эпилепсии, неврогенных болевых синдромов. *Вестн. РАМН.* 2006; 7: 38–42. / Evseev V.A., Davydova T.V., Vetrile L.A. *Obshchnost' neuroimmunologicheskikh mekhanizmov narkomanii, alkogolizma, epilepsii, nevrogennykh bolevykh sindromov. Vestn. RAMN.* 2006; 7: 38–42. [in Russian]
- Мироненко Т.В., Чумак Е.В., Лозовой Е.В. Неврологические синдромы хронического алкоголизма. *Международ. неврологический журн.* 2010; 6 (36): 166–73. / Mironenko T.V., Chumak E.V., Lozovoi E.V. *Nevrologicheskie sindromy khronicheskogo alkogolizma. Mezhdunar. neurologicheskii zhurn.* 2010; 6 (36): 166–73. [in Russian]
- Ангельчева О.И., Зиновьева О.Е. Вопросы патогенеза и лечения алкогольной полиневропатии. Эффективная фармакотерапия. *Неврология и психиатрия.* 2005; 3: 73–6. / Angel'cheva O.I., Zinov'eva O.E. *Voprosy patogeneza i lecheniia alkohol'noi polinevropatii. Effektivnaia farmakoterapiia. Nevrologiia i psikhiatriia.* 2005; 3: 73–6. [in Russian]
- Vittadini G, Buonocore M, Colli G et al. Alcoholic polyneuropathy: a clinical and epidemiological study. *Alcohol Alcohol* 2001; 36 (5): 393–400.
- Kucera P, Balaz M, Varsik P, Kurca E. Pathogenesis of alcoholic neuropathy. *Bratislav Lek Listy* 2002; 103 (1): 26–9.
- Behse F, Buchthal F. Alcoholic neuropathy: clinical, electrophysiological, and biopsy findings. *Ann Neurol* 1977; 2: 95–110.
- Koike H, Mori K, Misu K et al. Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status. *Neurology* 2001; 56 (12): 1727–32.
- Koike H, Iijima M, Sugiura M et al. Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy. *Ann Neurol* 2003; 54 (1): 9–29.
- Ангельчева О.И., Зиновьева О.Е., Яхно Н.Н. *Нервно-мышечные нарушения при хроническом алкоголизме. Учебное пособие.* М.: МЕДпресс-Информ, 2009. / Angel'cheva O.I., Zinov'eva O.E., Iakhno N.N. *Nervno-myshechnye narusheniia pri khronicheskom alkogolizme. Uchebnoe posobie.* М.: MEDpress-Inform, 2009. [in Russian]
- Зиновьева О.Е., Шенкман Б.С. Алкогольная миопатия. *Неврол. журн.* 2007; 5: 4–8. / Zinov'eva O.E., Shenkman B.S. *Alkohol'naiia miopatiia. Nevrol. zhurn.* 2007; 5: 4–8. [in Russian]
- Preedy V.R., Crabb D.W., Farres J., Emery P.W. Alcoholic myopathy and acetaldehyde. *Novartis Found Symp.* 2007; 285: 158–77.
- Sharma SC, Ray RC, Banerjee AK, Lakshmanan C. Chronic muscle wasting in alcoholics – a histochemical and biochemical study. *Indian J Pathol Microbiol* 1990; 33: 244–9.
- Hunter RJ, Neagoe C, Jarvelainen HA et al. Alcohol affects the skeletal muscle proteins, titin and nebulin in male and female rats. *J Nutr* 2003; 133: 1154–7.
- Lang CH, Frost RA. Role of growth hormone, insulin-like growth factor-I, and insulin-like growth factor binding proteins in the catabolic response to injury and infection. *Anabolic and catabolic signals. Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 271–9.
- Preedy VR, Adachi J, Ueno Y et al. Alcoholic skeletal muscle myopathy: definitions, features, contribution of neuropathy, impact and diagnosis. *Eur J Neurology* 2001; 8: 677–87.
- Sacarella E, Fern3ndez-Sol1 J, Cofan M et al. Chronic alcoholic myopathy: diagnostic clues and relationship with other ethanol-related diseases. *QJM* 1995; 88 (11): 811–7.
- Day E, Bentham P, Callaghan R et al. Thiamine for Wernicke Korsakoff Syndrome in people at risk from alcohol abuse (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 1: 2004. CD004033
- Galvin R, Brathenb G, Ivashynka A et al. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurology* 2010; 17: 1408–18.
- Chick J. Alcohol and the brain. *Curr Opin Psychiatry* 1997; 10: 205–10.
- Manzo G, Gennaro A, Cozzolino A et al. MR Imaging Findings in Alcoholic and Nonalcoholic Acute Wernicke's Encephalopathy: A Review. *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International.* 2014. Article ID 503596
- Hillbom M, Pieninkeroinen I, Leone M. Seizures in alcohol-dependent patients. *Epidemiology, pathophysiology and management. CNS Drugs* 2003; 17: 1013–30.
- Haak E, Usadel KH, Kusterer K et al. Effects of alpha-lipoic acid on microcirculation in patients with peripheral diabetic neuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108: 168–74.
- Бустаманте Д., Лодж Д., Маркоччи Л., Тришлер Г. Метаболизм а-липоевой кислоты в печени при различных формах патологии. *Международ. медицинский журн.* 2001; 2: 133–42. / Bustamante D., Lodzh D., Markochchi L., Trishler G. *Metabolizm -lipoevoi kisloty v pecheni pri razlichnykh formakh patologii. Mezhdunar. meditsinskii zhurn.* 2001; 2: 133–42. [in Russian]
- Lang CH, Frost RA, Deshpande N et al. Alcohol impairs leucine-mediated phosphorylation of 4E-BP1, S6K1, eIF4G, and mTOR in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285 (6): 1205–15.
- Ba A. Metabolic and structural role of thiamine in nervous tissues. *Cell Mol Neurobiol* 2008; 28: 923–31.
- McLane JA. Retrograde axonal transport in chronic ethanol-fed and thiamine-deficient rats. *Alcohol* 1990; 7 (2): 103–6.
- Луцкий И.С., Лютикова Л.В., Луцкий Е.И. Витамины группы В в неврологической практике. *Международ. неврол. журн.* 2008; 2: 89–93. / Lutski1 I.S., Liutikova L.V., Lutski1 E.I. *Vitaminy gruppy V v neurologicheskoi praktike. Mezhdunar. neurolog. zhurn.* 2008; 2: 89–93. [in Russian]
- Ахмеджанова Л.Т., Солоха О.А., Строчков И.А. Витамины группы В в лечении неврологических заболеваний. *Рус. мед. журн.* 2009; 17 (11): 776–83. / Akhmedzhanova L.T., Solokha O.A., Strovok I.A. *Vitaminy gruppy V v lechenii neurologicheskikh zabolovani1. Rus. med. zhurn.* 2009; 17 (11): 776–83. [in Russian]
- Mooney S, Leuendorf J-E, Hendrickson C, Hellmann H. Vitamin B6: a long known compound of surprising complexity. *Molecules* 2009; 14 (1): 329–51.
- Franca DS, Souza AL, Almeida KR et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetate acid and formaldehyde models of nociception in mice. *Eur J Pharmacol* 2001; 421 (3): 157–64.
- Данилов А.Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? *Рус. мед. журн.* 2008; 16: 35–9.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ольга Евгеньевна Зиновьева – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: zinovyevalga@yandex.ru  
Емельянова Анна Юрьевна – врач-невролог клиники нервных болезней ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова