



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ. Амнестический синдром.

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **F 10.6, F 11.6, F 12.6, F 13.6, F 14.6, F 15.6, F 16.6, F 18.6, F 19.6**

Год утверждения (частота пересмотра): **2018 (пересмотр каждые 3 года)**

Возрастная категория: **Взрослые**

Год окончания действия: **NaN**

ID: **146**

Разработчик клинической рекомендации

- **Ассоциация наркологов**
-

Оглавление

- Ключевые слова
- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация
- 2. Диагностика
- 3. Лечение
- 4. Реабилитация
- 5. Профилактика
- 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Связанные документы
- Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента
- Приложение В. Информация для пациентов
- Приложение Г.

Ключевые слова

- Алкоголь
- Амнестический синдром
- Когнитивное расстройство
- Корсаковский психоз и/ или синдром
- Психоактивные вещества (ПАВ)
- Синдром Вернике-Корсакова

Список сокращений

АД – артериальное давление

АС – амнестический синдром

АлАТ – аланинаминотрансфераза (alanine aminotransferase)

АсАТ – аспаратаминотрансфераза (aspartate aminotransferase)

ВКС – синдром Вернике-Корсакова

ГТТ – гамма-глутамилтрансфераза (gamma glutamiltransferase)

КС – Корсаковский синдром

КПТ – когнитивно-поведенческая терапия

МКБ-10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра

НЯ – нежелательные явления

ПАВ – психоактивное вещество

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ЭКГ – электрокардиограмма

Эхо-ЭГ – эхоэнцефалография

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

GPP – goodpracticepoint(сложившаяся клиническая практика)

Rg – рентгенография

Термины и определения

- Амнезия — расстройство памяти, характеризующееся утратой способности сохранять и воспроизводить ранее приобретенные знания.
- Амнезия антероградная — утрата воспоминаний о событиях, имевших место после начала заболевания.
- Амнезия ретроградная — выпадение из памяти событий, непосредственно предшествующих заболеванию.
- Амнезия антероретроградная — сочетание антероградной и ретроградной амнезий.
- Амнезия прогрессирующая — постепенное ослабление, а со временем полное и необратимое опустошение всех запасов памяти и приобретенных знаний.
- Амнезия фиксационная — потеря способности запоминать, фиксировать текущие события при относительной сохранности памяти на приобретенные в прошлом знания.
- Деменция — глубокое обеднение всей психической деятельности, в первую очередь интеллекта, эмоционально-волевой сферы и индивидуальных личностных особенностей с одновременным ухудшением (вплоть до полной утраты) способности к приобретению новых знаний, их практическому использованию и приспособлению к окружающему.
- Дисмнезия — расстройство памяти, характеризующееся снижением возможности запоминания, уменьшением запасов памяти и ухудшением воспроизведения.
- Когнитивные функции — высшие психические функции: память, внимание, психомоторная координация, речь, гнозис, праксис, счет, мышление, ориентация, планирование и контроль высшей психической деятельности;
- Когнитивные нарушения — снижение памяти, умственной работоспособности и других когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем (индивидуальной нормой).
- Конфабуляции — патологический вымысел, принявший форму воспоминаний («галлюцинации памяти»).
- Конфабуляции мнемонические (конфабуляции замещающие, конфабуляции памяти) — возникают при выраженных расстройствах памяти, например, фиксационной амнезии, и как бы «замещают» ее пробелы вымышленными фактами, относящимся преимущественно к событиям повседневной жизни.
- Криптомнезии — форма парамнезий, при которой исчезают различия между событиями бывшими в действительности и теми, которые были услышаны, прочитаны или увидены во сне.
- Парамнезии — группа качественных расстройств памяти, при которых возникают ложные или искаженные воспоминания, а также происходит смешение настоящего и прошлого, реального и воображаемого. Включают: псевдореминисценции, конфабуляции и криптомнезии.
- Полинейропатия — множественное поражение периферических нервов, проявляющееся периферически вялыми параличами, нарушениями чувствительности, трофическими и вегетосудистыми расстройствами преимущественно в дистальных отделах конечностей.
- Псевдореминисценции — ошибочные воспоминания о действительно происходивших событиях, смещенных во времени («иллюзии памяти»).

1. Краткая информация

1.1 Определение

Амнестический синдром (АС), обусловленный употреблением психоактивных веществ (ПАВ) - синдром, связанный с хроническим выраженным нарушением памяти на недавние события: память на отдаленные события иногда нарушается, в то время как непосредственное воспроизведение может сохраняться. Обычно присутствует нарушение чувства времени и порядка событий, в тяжелых случаях ведущее к амнестической дезориентировке, а также способности к усвоению нового материала. Конфабуляции возможны, но не обязательны. Другие познавательные функции обычно сохранены, а дефекты памяти непропорционально велики относительно других нарушений [1].

Включаются:

- АС, обусловленный алкоголем или другим ПАВ;
- Корсаковский психоз и/ или синдром, вызванный алкоголем или другим ПАВ.

Исключаются:

- Органический амнестический синдром, не обусловленный алкоголем и другими ПАВ, в том числе неалкогольный и не вызванный другими ПАВ корсаковский психоз и/ или синдром (МКБ-10 F04.-);
- Деменции, не связанные с употреблением алкоголя и других ПАВ (F00-F03);
- Деменция вследствие употребления алкоголя и других ПАВ (F1x.73);
- Другое стойкое когнитивное нарушение вследствие употребления алкоголя и других ПАВ (F1x74) [1].

Синдром Корсакова (корсаковский психоз, корсаковский синдром - КС) — разновидность амнестического синдрома, основой которого является сочетание фиксационной амнезии; дезориентировки во времени, месте и окружающей действительности; парамнезий, главным образом в виде [конфабуляций](#) или [псевдореминисценций](#), но могут наблюдаться и [криптомнезии](#) [2]. Развитие КС, вызванного алкоголем, помимо указанного выше, облигатно сопровождается полинейропатией.

1.2.Этиология и патогенез

В настоящее время нет единого понимания этиологии и патогенеза амнестического синдрома, что, в частности, связано с различиями в методологии проводимых исследований [3] и трудностями рубрикации когнитивных нарушений, обусловленных потреблением ПАВ [4,5,6,7]. Были предприняты попытки описать уникальность этиологии и патогенеза алкогольной деменции [8], однако специфичность данного расстройства до сих пор не доказана.

Основа патогенеза АС – нарушения структуры и функции клеток нервной ткани вследствие прямого токсического действия ПАВ (в случае с этанолом присоединяется его опосредованное влияние через токсические эффекты ацетальдегида) на клеточные мембраны, синтез белка и энергетические процессы в митохондриях [9-12]. Возникают метаболические нарушения (ацидоз, накопление кетоновых тел и др.), что ведет к множеству вторичных изменений на клеточном и органном уровнях.

Помимо прямого токсического действия ПАВ, существенная роль придается дефициту тиамин (витамин В1) [4, 13-19, 98, 100, 102, 103] как следствию не только нарушению его утилизации, но также гастродуоденита и алиментарной недостаточности [20-22, 45, 98, 103, 106]. В совокупности с прямыми токсическими эффектами ПАВ [3, 4, 23, 24] это приводит к дегенерации (в более тяжелых случаях – демиелинизация и глиоз) нервных клеток. АС развивается, если прямые и опосредованные токсические эффекты ПАВ обуславливают билатеральное повреждение коры, гипоталамуса, гиппокампа и таламуса, а также

ретикулярной формации, миндалина, мамиллярных (сосцевидных) тел, третьего желудочка и септума [23, 25-34].

Специфичными для КС в настоящее время считаются расширение третьего желудочка [23, 34-36], повреждение таламуса [23, 26,31, 32, 34-41], мамиллярных тел [19, 23, 31, 32, 39, 42] и гиппокампа [32-34, 39].

В последние десятилетия КС рассматривается преимущественно в рамках единого расстройства Вернике-Корсакова (ВКС) как остаточный симптомокомплекс у пациентов, страдающих энцефалопатией Вернике [16], но не получивших незамедлительного и адекватного лечения тиаминзамещающей терапией [25, 43-45]. Следует отметить, что по некоторым данным переход энцефалопатии Вернике в КС не превышает 28% [60].

Существует мнение, что КС следует отличать от АС, поскольку в первом случае состояние развивается вследствие дефицита тиамина, в то время как термин "амнестический синдром" имеет иную этиологию [46, 47], однако в международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) КС включен в рубрику «Амнестический синдром, вызванный употреблением ПАВ».

1.3. Эпидемиология

Сравнительная эпидемиологическая оценка распространенности АС в Российской Федерации и в мире затруднена в силу различных подходов к классификации психических расстройств, и, как следствие, из-за сложностей, возникающих при рубрикации психоорганических расстройств [7, 48, 66].

Помимо этого, официальная статистика заболеваемости Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации, Министерства здравоохранения Российской Федерации и Всемирной организации здравоохранения учитывает лишь психотические расстройства, связанные с употреблением алкоголя, в общее число которых попадает и КС [49-51].

В целом, снижение когнитивных способностей в той или иной степени обнаруживается у 50-80% лиц с зависимостью от алкоголя [52], тогда как деменция у данного контингента отмечена в диапазоне от 10% до 20% [56]. В США на деменцию вследствие употребления алкоголя приходится 20% случаев госпитализации в психиатрические стационары [57]. Следует отметить и высокую распространенность злоупотребления алкоголем среди больных с деменцией (от 9% до 22%) [56].

Оценка распространенности ВКС по результатам зарубежных исследований составляет 1% - 2% от общей численности населения и 10% среди лиц, злоупотребляющих алкоголем [18, 53], в то же время неврологические признаки КС обнаруживаются у 15% данного контингента больных на отдаленном этапе болезни [35]. Показатели распространенности ВКС в разных регионах различаются: к примеру, в Нидерландах – 48 на 100000 [54], тогда как в Шотландии - 8 на 100000 [55].

1.4. Кодирование по МКБ-10

1. Формализация диагноза осуществляется с использованием МКБ-10.

F10.6 – АС, вызванный употреблением алкоголя

F11.6– АС, вызванный употреблением опиоидов

F12.6– АС, вызванный употреблением каннабиноидов

F13.6 –АС, вызванный употреблением седативных или снотворных веществ

F14.6–АС, вызванный употреблением кокаина

F15.6–АС, вызванный употреблением других стимуляторов (включая кофеин)

F16.6–АС, вызванный употреблением галлюциногенов

F18.6 – АС, вызванный употреблением летучих растворителей

F19.6 – АС, вызванный одновременным употреблением нескольких наркотических средств и использованием других психоактивных веществ

Диагностические группы различаются по психоактивному веществу (ПАВ), вследствие употребления которого развивается амнестический синдром.

1.5. Классификация

Общепринятой классификации АС не существует. Определению объема медицинской помощи в клинической практике может способствовать условное деление АС по степени тяжести.

АС легкой степени тяжести - нарушения памяти на недавние события, связанные с ними нестойкие ложные воспоминания, дезориентировка во времени при сохранности ориентировки в месте и окружающем.

АС средней степени тяжести: нарушения памяти на события прошлого и настоящего, дезориентировка в месте и во времени, признаки ретроградной и антероградной амнезии.

АС тяжелой степени: беспомощность и опасность для жизни, связанная с амнестической дезориентировкой, неспособность к самообслуживанию; ложные воспоминания.

Таблица 1. – Клинические проявления амнестического синдрома, вызванного употреблением психоактивных веществ (ПАВ) в зависимости от степени тяжести

Признаки	Степень тяжести		
	легкая	средняя	тяжелая
<i>Память</i>			
на события настоящего	нарушена	нарушена	нарушена
на недавние события	нарушена	нарушена	нарушена
на события прошлого	сохранена	нарушена	нарушена
ложные воспоминания	нестойкие	стойкие	стойкие
<i>Ориентировка</i>			
во времени	нарушена	нарушена	нарушена
в месте	сохранена	нарушена	нарушена
Окружающем	сохранена	нарушена	нарушена
в собственной личности	сохранена	сохранена	сохранена
Способность к самообслуживанию	сохранена	сохранена/частичная	отсутствует

2. Диагностика

В диагностике АС основное значение имеют:

- данные анамнеза;
- клинико-психопатологическое обследование.

Лабораторно-инструментальные методы обследования и консультации специалистов - психиатра, медицинского психолога, невролога, терапевта - имеют вспомогательное значение.

2.1. Анамнез и клинико-психопатологическое обследование.

- Рекомендуется сбор анамнеза для выяснения длительности злоупотребления пациентом ПАВ, подтверждения наличия у него синдрома зависимости от ПАВ, а также с целью получения сведений об имевших место психотических состояниях и расстройствах сознания, предшествующих нарушению памяти [2, 4, 9, 16, 23, 24, 26, 58, 59, 60].

Уровень GPP (сложившаяся клиническая практика).

Комментарии: АС, как правило, развивается в результате длительного и систематического злоупотребления ПАВ, преимущественно в конечной стадии зависимости от ПАВ [1]. Следует учитывать возможность органического (неалкогольного) происхождения АС (F04.-): необходимо убедиться в отсутствии анамнестических данных о заболевании мозга (кроме алкогольной энцефалопатии), которые могли бы обоснованно считаться причиной клинических проявлений нарушений памяти (черепно-мозговая травма - ЧМТ, опухоли мозга, инфекционные заболевания, острая гипоксия, сенильно-атрофические и сосудистые процессы). КС, как правило, возникает остро вслед за состояниями помрачения сознания, чаще всего за делирием, обычно тяжелым [2], что обязательно учитывается при диагностике данного расстройства.

- Рекомендуется проведение детального клинико-психопатологического обследования для оценки психического состояния больного, включая определение вида интеллектуально-мнестических нарушений, глубины (степени) когнитивных расстройств, а также наличия коморбидных психических расстройств [1, 4, 7, 12, 30, 45, 73, 74, 75].

Уровень GPP (сложившаяся клиническая практика).

Комментарии: При АС у пациента имеют место нарушения памяти в виде трудностей запоминания (усвоение нового материала) и дефекта памяти на недавние события, которые сочетаются с дезориентировкой (в месте, времени, окружающем). Аффективная память (на события, связанные с отрицательными переживаниями) страдает в меньшей степени. Могут наблюдаться признаки ретроградной амнезии, хотя в целом память на события прошлой жизни может быть сохранена удовлетворительно. Сохраняются навыки и знания из прошлого: профессиональные знания, способность решать сложные задачи, логически рассуждать о вопросах, связанных с прежним опытом и знаниями [2]. Больной, неплохо ориентирующийся в своем прошлом и довольно связно излагающий анамнестические сведения, вместе с тем затрудняется объяснить, как он оказался здесь, чем был занят на протяжении минувших часов, кто его окружает, как зовут врача, о чем они только что беседовали; выслушав напоминания, немедленно их забывает. Значительно выражена дезориентировка во времени и месте. Конфабуляции и псевдореминисценции могут быть выраженными, но не должны рассматриваться необходимой предпосылкой диагноза [1]. Отсутствуют следующие признаки: нарушение сознания, грубое интеллектуальное снижение (деменция). Ориентировка в собственной личности сохранена.

2.2. Физикальное обследование.

Методы физикального обследования не являются специфическими при АС. Могут рассматриваться в качестве дополнительного метода для определения мишенной фармакологического воздействия и объема терапевтического вмешательства.

- Рекомендуется обследование соматического состояния: определение состояния кожных покровов, мышечного тонуса; пальпация/перкуссия печени, почек; аускультация сердца; измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) [10, 12, 68, 69, 70, 71, 72].

Уровень GPP (сложившаяся клиническая практика).

Комментарии: Наличие сопутствующей соматической патологии [10, 12, 62, 63, 64, 65], может оказывать влияние на выраженность симптомов АС. Печеночная энцефалопатия, вследствие хронической интоксикации, усиливает проявления церебрастении: истоцаемость, раздражительность и расстройства памяти [10, 12, 67].

- Рекомендуется обследование неврологического состояния: определение состояния периферической нервной системы (тактильная и болевая чувствительность); оценка сухожильных рефлексов; исследование статической и динамической координации [10, 12, 68, 69, 70, 71, 72].

Уровень GPP (сложившаяся клиническая практика).

Комментарии: Поражение периферической нервной системы является следствием длительного злоупотребления алкоголем. В начальных стадиях имеется болевой синдром в стопах и икроножных мышцах, чувство онемения в стопах и кистях. Постепенно развивается снижение чувствительности по дистальному типу в виде «носков» и «перчаток». Снижаются или выпадают сухожильные рефлексы, развивается сенситивная атаксия. Нижние конечности поражаются чаще. Характерна болезненность при сдавлении икроножных мышц [61].

2.3. Лабораторная диагностика.

Методы лабораторной диагностики АС отсутствуют.

Могут рассматриваться только в качестве дополнительного метода для подтверждения хронической интоксикации ПАВ (при дифференциальной диагностике с целью определения этиологического фактора АС).

- Рекомендуется определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови (ГГТ) [10, 12, 76-84, 86, 154].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Среди больных алкогольной зависимостью, продолжающих употреблять алкоголь, у 50-90% обнаруживают изменение активности ГГТ. Аналогичные сдвиги отмечают и у 10% здоровых лиц. Чувствительность и специфичность метода - 80% [12].

- Рекомендуется определение активности аспартатаминотрансферазы в крови (АсАТ) и определение активности аланинаминотрансферазы в крови (АлАТ) [10, 12, 76-81, 83, 84, 86, 87, 155, 156].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: АсАТ может быть умеренно чувствительным и специфичным тестом для определения лиц, злоупотребляющих алкоголем. Чувствительность метода достигает 56%, а специфичность - 80% [12]. В клинической практике большее диагностическое значение имеют не абсолютные величины аминаз, а их соотношение (АсАТ/АлАТ) [85]. В целом, колебания активности комплекса ферментов (ГГТ, АсАТ, АлАТ) свидетельствуют в пользу интоксикационной природы биохимических изменений.

- Рекомендуется выполнение анализа крови биохимического общетерапевтического, общего (клинического) анализа крови развернутого, анализа мочи общего до начала лечения для оценки безопасности лечения [10, 12, 70, 71].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5).

2.4. Инструментальная диагностика.

Инструментальные методы исследования, такие как УЗИ, Эхо-ЭГ, ЭКГ, ЭЭГ, МРТ, Rg черепа и др. проводятся по клиническим показаниям и могут быть использованы в качестве дополнительных методов для выявления и оценки количественной сопутствующей соматоневрологической патологии, а также в случае затруднений при дифференциальной диагностике (например, исключение органического амнестического синдрома, не обусловленного алкоголем и другими ПАВ (F04- в МКБ-10).

- Рекомендуется регистрация электрокардиограммы с расшифровкой, описанием, интерпретации данных не позднее 24 часов от поступления в стационар для оценки безопасности лечения [9, 10,12].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5).

2.5. Иные методы диагностики, дифференциальная диагностика.

Иные методы диагностики назначаются специалистами исходя из конкретной клинической ситуации.

Ниже приведены критерии для первичной диагностики АС, вызванного употреблением психоактивных веществ (Таблица 2.)

Таблица 2. Первичная диагностика амнестического синдрома, вызванного употреблением ПАВ.

Критерий	Пояснения
Нарушение памяти	1.Нарушение запоминания (усвоения нового материала) и дефект памяти на недавние события, снижение способности к воспроизведению прошлого опыта. 2. Отсутствие прогрессирования когнитивных расстройств (стабилизация состояния) и потенциальная возможность редукции некоторых мнестических нарушений при условии длительного воздержания от употребления ПАВ [4].
Помрачение сознания	Отсутствует
Грубое интеллектуальное снижение	Отсутствует
Заболевания мозга, подтвержденные анамнезом и/или объективным обследованием	Отсутствуют (исключение - алкогольная энцефалопатия)
Связь с употреблением ПАВ	1. Является обязательным условием. 2. АС, как правило, встречается в конечной стадии зависимости от ПАВ, как исход острых энцефалопатий и тяжелых алкогольных делириев.

АС – амнестический синдром

ПАВ – психоактивные вещества

Комментарии: *Следует учитывать возможность наличия у пациента органического (не вследствие употребления ПАВ) АС (смотри F04.-); других органических синдромов, включающих выраженные нарушения памяти (например, деменция или делирий) (F00-F03, F05-); депрессивное расстройство (F31-F33), деменции вследствие употребления алкоголя и других ПАВ (F1x.73); другого стойкого когнитивного нарушения вследствие употребления алкоголя и других ПАВ (F1x74).*

В отличие от пациентов с деменцией, у пациентов с КС наблюдаются нормальные показатели на семантических тестах памяти [45, 88], т.е. способность извлекать информацию сохраняется [40, 89, 90].

КС, как правило, имеет позднее начало, тогда как алкогольная деменция (F1x.73) развивается в более молодом возрасте [56].

3. Лечение

3.1. Консервативное лечение.

В настоящее время можно говорить об отсутствии единого подхода в лечении АС, связанного с употреблением ПАВ [46], прежде всего в связи со значительной гетерогенностью в представлении данного расстройства [57, 91], а также отсутствием единого понимания этиологии и патогенеза АС [4]. В то же время в лечении АС признается важность воздержания от приема ПАВ [93] и необходимость психосоциальной поддержки пациентов в повседневной жизни [57].

Задачи терапии:

- Коррекция мнестических расстройств.
- Стабилизация эмоциональной сферы.

Тактика терапии: проведение медикаментозного лечения и последующей реабилитации с акцентом на восстановлении когнитивных функций.

Стационарное лечение рекомендуется в случае наличия у пациента АС средней степени тяжести (нарушения памяти на события прошлого и настоящего, дезориентировка в месте и во времени, признаки ретроградной и антероградной амнезии) и тяжелой степени тяжести (беспомощность и опасность для жизни, связанная с амнестической дезориентировкой, неспособность к самообслуживанию; ложные воспоминания). В длительном лечении в стационаре нуждаются 20% больных с АС [102].

При АС легкой степени тяжести (имеются нарушения памяти на недавние события, связанные с ними нестойкие ложные воспоминания и дезориентировка во времени при сохранности ориентировки в месте и окружающем) лечебные мероприятия могут проводиться в амбулаторных условиях.

3.2. Медикаментозные средства для лечения ведущих проявлений АС.

Коррекция мнестических расстройств

- Рекомендуется назначение мемантина^{**#} при наличии показаний и при отсутствии противопоказаний к конкретному препарату в соответствии с инструкцией [92-96].

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: Использование блокаторов глутаматных NMDA-рецепторов (мемантина) у лиц с нарушениями памяти вследствие злоупотребления алкоголя способствует улучшению познавательных функций [92-94], а также улучшению качества жизни и поведенческих симптомов [93, 95, 96].

Осуществление коррекции когнитивных функций у больных с АС не меняет того факта, что в каждом данном случае сохраняется зависимость от ПАВ, которая требует продолжения специальной наркологической терапии – соответственно протоколу лечения синдрома зависимости.

- Рекомендуется назначение тиамина^{**} (витамин В1) при наличии показаний и при отсутствии противопоказаний к конкретному препарату в соответствии с инструкцией [18, 25, 96-98, 101, 102].

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: Лечение тиамином многими авторами признается патогенетически направленным [4, 13-19, 98, 100, 102, 103]. Поскольку АС чаще развивается после делириозных состояний, а КС, в частности, рассматривается в рамках второго этапа ВКС, в том числе как следствие недостаточного объема тиамина, назначенного пациенту при лечении энцефалопатии Гайе-Вернике [25, 43-45, 101], высока вероятность того, что парентеральное введение тиамина уже включено в схему лечения [12, 98-101]. Оральный прием тиамина не достигает адекватной концентрации в плазме, в связи с чем, не является эффективным [91,

99]. Лечение тиамином тяжелых, хронических форм АС не имеет положительного влияния на когнитивные функции пациента [104, 105].

Доказательных рекомендации в отношении доз тиамина при лечении АС в настоящее время не существует [59, 97].

В комплексной терапии АС также используются другие витамины и микроэлементы, имеющие значение в нормализации окислительно-восстановительных процессов, деятельности центральной и периферической нервной системы; наиболее значимыми из них являются другие витамины группы В [3, 10, 12, 69, 91, 117, 118, 120], витамин Е [10, 12, 119], магний [3, 10, 12, 91].

- Рекомендуется назначение препаратов из группы «Другие психостимуляторы и ноотропные препараты» при наличии показаний и отсутствии противопоказаний к конкретным препаратам в соответствии с инструкцией [9,10,12, 69].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: В зависимости от исходного состояния больного, ноотропные препараты могут оказывать психотонизирующее, антиастеническое, седативное, эугипническое, антиэпилептическое, собственно ноотропное, мнемотропное, адаптогенное, вазовегетативное, антипаркинсоническое, антидискинетическое действие, повышают уровень бодрствования и ясность сознания. В клинической практике используются, к примеру, пирацетам** (1200-1400 мг/сут), гамма-аминомасляная кислота (3000-3750 мг/сут.), деанола ацеглумат (4000-6000 мг/сут.), никотиноил гамма-аминомасляная кислота (40-150 мг/сут.), винпоцетин** (5-30 мг/сут.) и др. (Приложение Г).

- Рекомендуется назначение антидепрессантов в комплексной терапии АС при наличии показаний и при отсутствии противопоказаний к конкретным препаратам в соответствии с инструкцией [24, 107, 108].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: Влияние антидепрессантов на улучшение когнитивных характеристик больных с АС подтверждается некоторыми исследованиями [107, 108]. При этом эффективность терапии антидепрессантами выше на ранних этапах АС (продолжительность заболевания менее 1 года) [107]. Предпочтение отдается селективным ингибиторам обратного захвата серотонина (СИОЗС) как наиболее безопасным тимоаналептикам. К типичным представителям относятся сертралин** (25-200 мг/сут.), флуоксетин** (20-80 мг/сут.), пароксетин** (10-50 мг/сут.), флувоксамин (50-300 мг/сут.), циталопрам (20-40 мг/сут.) Антидепрессанты могут использоваться также для коррекции аффективных расстройств, которые наблюдаются у лиц с когнитивными расстройствами, в том числе злоупотребляющих ПАВ [9, 10, 12, 45,73,109-112].

3.3 Психотерапия в лечении АС

Использование психотерапевтических методов затруднено в течение первых недель лечения, т.к. в силу выраженных когнитивных нарушений больные с АС не могут в полной мере использовать предлагаемые терапевтические стратегии [121, 122]. Восстановление когнитивного профиля возможно после 1-2 лет воздержания от употребления ПАВ [91, 123]; кроме того, оно во многом зависит от уровня образования больного, а также количества и тяжести ранее перенесенных им психотических состояний, связанных со злоупотреблением ПАВ [123].

3.4. Иное лечение

Назначается специалистами, исходя из конкретной терапевтической ситуации, направлено на коррекцию соматоневрологического и/или психического состояния пациента.

3.5. Оценка эффективности и безопасности лечения

- Для оценки эффективности терапии рекомендуется использовать клинический метод [10, 12].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии:

Клинический метод позволяет определить динамику показателей психопатологических, соматовегетативных и неврологических нарушений и на основании полученных данных оценить эффективность проведенного лечения. Критерий эффективности медикаментозного лечения: восстановление и стабилизация жизненно-важных функций.

- Оценку безопасности терапии рекомендуется проводить по частоте возникновения и развития нежелательных явлений [10, 12].[\[1\]](#)

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии:

Оценка безопасности и переносимости терапии проводится на всем протяжении лечения.

Нежелательные явления (НЯ) регистрируются по данным:

- спонтанных сообщений пациентов;
- физического осмотра и клинически значимых изменений жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела) от исходных значений;
- клинически значимых отклонениям показателей лабораторных анализов и инструментальных методов диагностики от исходных значений.

Связь НЯ с лекарственными средствами (ЛС) оценивается по алгоритму Наранжо (Приложение Д). Степень достоверности взаимосвязи "ЛС-НЯ" по алгоритму Наранжо определяется как:

определенная, если 9 и более баллов;

вероятная, если 5-8 баллов;

возможная, если 1-4 балла;

сомнительная, если 0 баллов и меньше.

При возникновении НЯ врачу необходимо зарегистрировать свои действия в первичной документации, к примеру, назначить дополнительные препараты (какие, в какой дозе, на какой период) и др., а также заполнить следующую форму.[\[2\]](#)

4. Реабилитация

Потенциал реабилитационной работы при АС ограничен. Эффективность реабилитационных мероприятий зависит от спектра когнитивных расстройств, обнаруживаемых у пациента, и степени их выраженности [124], следовательно, лучшего результата можно ожидать у больных с легким АС.

- Рекомендуется включение психотерапевтических интервенций в программы реабилитации больных с АС [45, 91, 124-126, 130, 134-139].

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: *По некоторым данным, реабилитационные психотерапевтические техники обладают лучшим терапевтическим потенциалом по сравнению с фармакотерапией в работе с данным контингентом больных [45, 124-126]. Однако их эффективность зависит от степени выраженности АС. Так, в случае выраженного расстройства памяти и исполнительных функций (при АС средней и тяжелой степени тяжести) когнитивно-поведенческие техники являются малорезультативными [127-129].*

- Рекомендуются техники когнитивной реабилитации, направленные на тренировку когнитивных функций, а также обучение повседневным навыкам с целью реадaptации и повышения социальной активности больных с АС [45, 124-126].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: *Когнитивная реабилитация представляет собой систематически применяемый комплекс терапевтических воздействий в рамках поведенческой терапии, который помогает улучшить когнитивные характеристики, либо позволяет адаптироваться к когнитивным нарушениям [130]. Программа реабилитации больного с АС должна быть адаптирована к конкретным потребностям пациента, а ее результативность в значительной степени зависит от поставленных задач. Задания, которые даются пациенту с АС, должны быть четко сформулированы (конкретны), просты и понятны больному, ограничены в плане вариантов ответа [124]. Пациент с АС должен иметь достаточное количество времени на выполнение задания [45, 124, 131, 132] и обратную связь о результатах своей работы от терапевта [124, 132]. Чаще всего у больных с АС возникают трудности в выполнении задач, требующих навыков планирования и когнитивной гибкости [133, 134]. Когнитивная стимуляция положительно влияет на познание [135], которое улучшает рабочую и эпизодическую память, общее психическое состояние, снижает влечение к ПАВ [136]. Следует отметить, что когнитивные методики требуют больших затрат, при этом не всегда являются эффективными по сравнению с обучением навыкам [124], которые, в свою очередь, у больных с АС, после обучения закрепляются [142, 143]. Хороший результат показывают методики, направленные на безошибочное обучение, когда больной может овладеть только правильной и продуктивной стратегией [137-141].*

Перспективным направлением когнитивной реабилитации больных с АС считается использование электронных технологий, например, персональный цифровой помощник [124-125] и электронный дневник [144], которые могут быть использованы в образовательных целях [145], для тренировки памяти, компенсации некоторых утерянных когнитивных способностей [124, 125, 145], а также в качестве социальной поддержки [145].

- Рекомендуется проведение консультативной работы с семьей больного с АС (семейное консультирование и/или семейная психотерапия) [152, 153].

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: *Консультативная работа с семьей пациента направлена на информирование родственников о характере течения и возможных вариантах исхода АС, обучение методам эмоциональной поддержки и когнитивной реабилитации больного, а также тактике ухода за ним. Особое внимание уделяется комплексу мер, способствующих полному отказу больного от употребления ПАВ, с акцентом на участие родственника в поддержании больным трезвости.*

- Рекомендуется воздержание от употребления ПАВ [4, 26, 57, 130, 151].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: При условии длительного (на протяжении нескольких лет) воздержания от употребления ПАВ, некоторое улучшение когнитивных функций наблюдается примерно в 75% случаев [26]. У части больных с АС при прекращении употребления ПАВ когнитивные функции с течением времени могут восстанавливаться [146].

- Рекомендуется включение в реабилитационную программу больных с АС занятий физическими упражнениями [135, 147, 148, 149, 150].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: Физические нагрузки положительно влияют на познавательную деятельность [135, 147, 148, 149, 150] и, наряду с когнитивными техниками, определяются как поведенческие вмешательства в рамках когнитивной реабилитации [130].

- Рекомендуется проведение организационных мероприятий, направленных на социальную поддержку больного с АС, а в случае ограничения его жизнедеятельности – помощь в получении инвалидности [157].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Для поддержки пациентов в повседневной жизни необходимы психосоциальные вмешательства [57]. По своему состоянию около 25 % больных с АС нуждаются в долгосрочной стационарной помощи, а в случае АС средней и тяжелой степени тяжести рекомендуется 24-часовое наблюдение и уход за пациентом [151]. Среда, в которой находится пациент, должна быть адаптирована для людей с когнитивными нарушениями [26]. Родственникам больного необходимо постоянно мотивировать его к соблюдению трезвости [151].

Больного с АС следует направлять на медико-социальную экспертизу для решения вопроса о признании его инвалидом в случаях:

- а) нарушения здоровья со стойким расстройством функций организма, обусловленного заболеваниями, последствиями травм или дефектами;
- б) ограничения жизнедеятельности (полная или частичная утрата способности или возможности осуществлять самообслуживание, самостоятельно передвигаться, ориентироваться, общаться, контролировать свое поведение, обучаться или заниматься трудовой деятельностью);
- в) необходимости в мерах социальной защиты, включая реабилитацию и абилитацию [3].

5. Профилактика

5.1. Профилактика АС заключается в своевременных и качественных лечебно-реабилитационных мероприятиях, проводимых на всех этапах медицинской помощи больным с зависимостью от ПАВ.

5.2. Пациентам с АС могут помочь следующие рекомендации:

- Рекомендуется отказ от употребления ПАВ [4, 26, 57, 130, 151].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 2).

- Рекомендуется полноценное питание с целью предупреждение дефицита витаминов (особенно витамина В1) и минералов [22, 45, 103].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5).

- Рекомендуются занятия физическими упражнениями [135, 147-150].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 2).

5.3. Диспансерное наблюдение осуществляется в соответствии с Порядком диспансерного наблюдения за лицами с психическими расстройствами и/или расстройствами поведения, связанными с употреблением ПАВ [4].

6. Организация медицинской помощи

- Рекомендуется госпитализация в плановом порядке для подтверждения/ исключения диагноза АС.

Уровень GPP (сложившаяся клиническая практика).

Комментарии: Длительное лечение в стационаре требуется 20% больных с АС [102].

- Рекомендуется консультация психиатра/ психиатра-нарколога при развитии у больного АС в условиях лечебного учреждения. При подтверждении диагноза АС осуществляется перевод больного в наркологическое отделение/ психиатрическое отделение/ психосоматическое отделение.

Уровень GPP (сложившаяся клиническая практика).

- Рекомендуется считать медицинскими показаниями к выписке пациента из стационара положительную динамику мнестических расстройств, а в случае ее отсутствия - улучшение функционирования больного в быту, облегчение ухода за ним.

Уровень GPP (сложившаяся клиническая практика).

Комментарии: Исход АС не предсказуем. В тяжелых случаях пациент не может в полной мере себя обслуживать и нуждается в длительном уходе.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Нет.

[1] ФЗ 61 «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 (статья 64); Приказ МЗ РФ от 26 августа 2010 г. N 757н «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения»

[2] http://www.rosminzdravnadzor.ru/medicines/monitor_bezопасnosti/

[3] [Постановление Правительства РФ от 20.02.2006 N 95 \(ред. от 24.01.2018\) "О порядке и условиях признания лица инвалидом"](#)

[4] Приказ МЗ РФ от 30 декабря 2015 года N° 1034 (зарегистрировано в Минюсте России 22.03.2016 г. N° 41495) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «психиатрия-наркология» и порядка диспансерного наблюдения за лицами с психическими расстройствами и/или расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Выполнен осмотр врачом-психиатром-наркологом не позднее 2 часов от момента поступления в стационар		GPP
2	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый	55	C
3	Выполнен общий (клинический) анализ мочи	5	C
4	Выполнена регистрация электрокардиограммы не позднее 24 часов от момента поступления в стационар	55	C
5	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (общий билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза, общий белок, общий билирубин, мочевины, креатинин, глюкоза)	5	C
6	Проведена терапия лекарственными препаратами группы «другие психостимуляторы и ноотропные препараты» и/или тиамин (в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний)	4	C

Список литературы

Список литературы

1. Психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99) (Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации). - М.: Минздрав России, 1998.-511с.
2. Морозов Г.В., Шумский Н.Г. Введение в клиническую психиатрию (пропедевтика в психиатрии). — Н. Новгород: Изд-во НГМА, 1998 г.— 426 с.
3. Le Berre A.P., Pitel A.L., Chanraud S., Beaulieu H., Eustache F., Martinot J.L., Reynaud M., Martelli C., Rohlfing T., Sullivan E.V, Pfefferbaum A. Chronic alcohol consumption and its effect on nodes of frontocerebellar and limbic circuitry: comparison of effects in France and the United States. [Hum Brain Mapp.](#) 2014 Sep; 35 (9):4635-53. Epub 2014 Mar 17. [Электронный ресурс].- doi: 10.1002/hbm.22500.
4. Ridley N.J., Draper B., Withall A. Alcohol-related dementia: an update of the evidence [Alzheimers. Res Ther.](#) 2013; 5(1): 3 Epub 2013 Jan 25. [Электронный ресурс].- doi: [10.1186/alzrt157](#) PMID: PMC3580328.
5. Zahr N.M., Kaufman K.L., Harper C.G. Clinical and pathological features of alcohol-related brain damage. *Nat.Rev.Neurol.* 2011; 7:284–294. [Электронный ресурс].- doi: 10.1038/nrneurol.2011.42.
6. Mc Murtray A., Clark D.G., Christine D., Mendez M.F. Early-onset dementia: frequency and causes compared to late-onset dementia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2006; 21:59–64. [Электронный ресурс]. - doi: 10.1159/000089546.
7. Гофман А.Г., Кожина Т.А., Яшкина И.В. К вопросу о классификации и неточностях обозначения психических расстройств при болезнях зависимости.// Социальная и клиническая психиатрия. 2008; №2(18): с.91-95.
8. Oslin D.W., Cary M.S. Alcohol-related dementia: validation of diagnostic criteria. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2003;11(4):441–447. [Электронный ресурс].- PMID: [12837673](#).
9. Иванец Н.Н., Анохина И.П., Винникова М.А., редакторы. Наркология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 720с.
10. Иванец Н.Н., Винникова М.А., редакторы. Алкоголизм. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство; 2011.856 с.
11. Тиганов А.С, редактор. Руководство по психиатрии: в 2 т. Т.1. М.: Медицина; 1999. 784с.
12. Иванец Н.Н., Анохина И.П., Винникова М.А., редакторы. Наркология: национальное руководство. 2-е издание, переработанное и дополненное. М.:ГЭОТАР-Медиа; 2016. 944с.
13. Isenberg-Grzeda E., Kutner H.E., Nicolson S.E. Wernicke-Korsakoff syndrome: Under-recognized and under-treated. *Psychosomatics.* 2012; Nov.-Dec.; 53(6):507-16. [Электронный ресурс].- doi: 10.1016/j.psym.2012.04.008.
14. Nahum L., Pignat J.M., Bouzerda-Wahlen A., Gabriel D. Liverani M.C., Lazeyras F., et al. Neural correlate of anterograde amnesia in Wernicke–Korsakoff syndrome. *Brain topography.* 2015; Sep; 28(5):760-770. Epub 2014 Aug 23. [Электронный ресурс].- doi: 10.1007/s10548-014-0391-5. PMID: 25148770.
15. Scalzo S.J., Bowden S.C., Ambrose M.L., Whelan G., Cook M.J. Wernicke-Korsakoff syndrome not related to alcohol use: A systematic review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2015; Dec; 86(12):1362-8. Epub 2015 Jan 14. [Электронный ресурс].- doi: 10.1136/jnnp-2014-309598.
16. Victor M., Adams R.D., Collins G. The Wernicke-Korsakoff Syndrome. A Clinical and Pathological Study of 245 Patients, 82 with Post-Mortem Examinations. [Contemp Neurol Ser.](#) 1971;7:1-206. [Электронный ресурс].- PMID: [5162155](#)
17. [Oscar-Berman M., Zola-Morgan S.M., Oberg R.G., Bonner R.T. Comparative neuropsychology and Korsakoff's syndrome. III-delayed response, delayed alternation and DRL performance. Neuropsychologia.](#) 1982; 20:187–202. [Электронный ресурс].-doi: [10.1016/0028-3932\(82\)90009-4](#).

18. Sechi G.P., Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2007; 6:442–455. [Электронный ресурс].- doi: 10.1016/S1474-4422(07)70104-7.
19. Oudman E., Van der Stigchel S., Postma A., Wijnia J.W., Nijboer T.C.W. A case of chronic Wernicke's encephalopathy: a neuropsychological study. *Frontiers in Psychiatry.* 2014;5:59. [Электронный ресурс].- doi: 10.3389/fpsy.2014.00059.
20. Bentham P., Callaghan R. Kuruvilla T. et al. Thiamine for prevention and treatment of Wernicke-Korsakoff Syndrome in people who abuse alcohol. //Cochrane Library 01 July 2013. [Электронный ресурс] URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004033.pub3/full>.
21. Wernicke-Korsakoff syndrome. US National Library of Medicine. Medline Plus [Электронный ресурс].-URL:<https://medlineplus.gov/ency/article/000771.htm>.
22. Bubko I., Gruber B.M., Anuszewska E.L. The role of thiamine in neurodegenerative diseases. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2015 Sep 21.-V.69.-p.1096-106. Review. Polish. [Электронный ресурс].-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26400895>.
23. Krabbendam L., Visser P.J., Derix M.M., Verhey F., Hofman P., Verhoeven W., Tuinier S., Jolles J. Normal cognitive performance in patients with chronic alcoholism in contrast to patients with Korsakoff's syndrome. *J. Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2000 Winter;12(1):44-50. [Электронный ресурс].- PMID:10678512
24. Homewood J., Bond N.W. Thiamin deficiency and Korsakoff's syndrome: failure to find memory impairments following nonalcoholic Wernicke's encephalopathy. *Alcohol.* 1999; 19:75–84. [Электронный ресурс].- doi: 10.1016/S0741-8329(99)00027-0.
25. Сиволап Ю.П., Дамулин И.В. Синдром Вернике–Корсакова. [Электронный ресурс].- URL: <http://elibrary.ru/item.asp?id=22703928>.
26. Kopelman M., Thomson A., Guerrini I., et al. The Korsakoff Syndrome: Clinical Aspects, Psychology and Treatment. *Alcohol and Alcoholism.* 2009; №2 (44): p.148–154. [Электронный ресурс].- URL: <http://alcalc.oxfordjournals.org/content/44/2/148>.
27. Vedder L., Hall J., Jabrouin K., Savage L. Interactions between chronic ethanol consumption and thiamine deficiency on neural plasticity, spatial memory, and cognitive flexibility. [Электронный ресурс].- URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26419807>.
28. Wijnia, J.W, Oudman, E, Bresser, E.L, Gerridzen, I.J, van de Wiel, A, Beuman, C, & Mulder, C.L. (2014). Need for early diagnosis of mental and mobility changes in wernicke encephalopathy. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 27(4), 215–221. [Электронный ресурс].- doi:10.1097/WNN.0000000000000041
29. Pitel A., Segobin S., Ritz L. et al. Thalamic abnormalities are a cardinal feature of alcohol-related brain dysfunction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2015; V.54: July P.38–45. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763414001882-cor0005>.
30. Vetreno R.P., Hall J.M., Savage L.M. Alcohol-related amnesia and dementia: Animal models have revealed the contributions of different etiological factors on neuropathology, neurochemical dysfunction and cognitive impairment. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2011; 96:596–608. [Электронный ресурс].- doi: 10.1016/j.nlm.2011.01.003.
31. Sullivan E.V., Pfefferbaum A. Neuroimaging of the Wernicke-Korsakoff Syndrome. *Alcohol Alcohol.* 2009; 44:155–165. [Электронный ресурс] doi:10.1093/alcalc/agn103.
32. Pitel A.L, Aupée A.M, Chételat G, Mézenge F, Beaunieux H, de la Sayette V, Viader F, Baron J.C, Eustache F., Desgranges B. Morphological and glucose metabolism abnormalities in alcoholic Korsakoff's syndrome: group comparisons and individual analyses. *PLoS One.* 2009;4(11):e7748. URL: <https://www.oalibrary.org/papers2/950a7ddf-b63d-41d9-9afa-1dbb2832ab1f/>
33. Pitel A.L, Chételat G., Le Berre A.P, Desgranges B., Eustache F., Beaunieux H. Macrostructural abnormalities in Korsakoff syndrome compared with uncomplicated alcoholism. *Neurology.* 2012;78(17):1330–3. [Электронный ресурс].- doi: 10.1212/WNL.0b013e318251834e.
34. Matsui T., Sakurai H., Toyama T., Yoshimura A., Matsushita S., Higuchi S. Clinical application of neuroimaging to alcohol-related dementia. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi.* 2012 Jun;47(3):125-34. Review. Japanese. [Электронный ресурс].-PMID: 22894053
35. Kril J.J., Harper C.G. Neuroanatomy and neuropathology associated with Korsakoff's syndrome. *Neuropsychol. Rev.* 2012;22(2):72–80. [Электронный ресурс].- doi: 10.1007/s11065-012-9195-0. Epub 2012 Apr 14.
36. Jung Y.C., Chanraud S., Sullivan E.V. Neuroimaging of Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's syndrome. *Neuropsychol. Rev.* 2012; 22(2):170–80. [Электронный ресурс].- doi: 10.1007/s11065-012-9203-4.

37. [Aupée A.M., Desgranges B., Eustache F., Lalevée C., de la Sayette V., Viader F., Baron J.C. Voxel-based mapping of brain hypometabolism in permanent amnesia with PET. Neuroimage. 2001;13\(6 Pt 1\):1164–73. \[Электронный ресурс\].- doi: 10.1006/nimg.2001.0762.](#)
38. [Harding A.J., Halliday G., Caine D., Kril J.J. Degeneration of anterior thalamic nuclei differentiates alcoholics with amnesia. Brain. 2000; 123:141–154. \[Электронный ресурс\].- PMID: 10611128.](#)
39. Bilici R., Saridogan G.E, Turan C., Goncu T., Akdur O., Citak S., Domac F.M. A Case of Wernicke-Korsakoff Syndrome Treated 1 Year After the Onset of Symptoms/ Prim Care Companion CNS Disord. 2015; 17(6): [Электронный ресурс].- doi: 10.4088/PCC.15101801.
40. Kopelman M.D. The Korsakoff syndrome. British Journal of Psychiatry. 1995; 166:154–173. [Электронный ресурс].- doi: 10.1192/bjp.166.2.154.
41. Paller K.A., Acharya A., Richardson B.C, Plaisant O., Shimamura A.P, Reed B.R, Jagust W.J. Functional neuroimaging of cortical dysfunction in alcoholic Korsakoff's syndrome. Journal of Cognitive Neuroscience. 1997; 9:277–293. [Электронный ресурс].- doi: 10.1162/jocn.1997.9.2.277.
42. Savage L.M., Hall J.M., Resende L.S. Translational Rodent Models of Korsakoff Syndrome Reveal the Critical Neuroanatomical Substrates of Memory Dysfunction and Recovery. Neuropsychol. Rev. 2012 Jun; 22(2): 195–209. [Электронный ресурс].- doi: 10.1007/s11065-012-9194-1.
43. Manzo L., Locatelli C., Candura S.M, Costa L.G. Nutrition and alcohol neurotoxicity. Neurotoxicology (1994) 15:555–65 PMID: 7854589.
44. Harper C. The neuropathology of alcohol-related brain damage. Alcohol Alcohol. 2009;44(2):136–40. [Электронный ресурс].- doi: 10.1093/alcalc/agn102.
45. Arts N.J, Walvoort S.J, Kessels R.P. Korsakoff's syndrome: a critical review. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2017 Nov 27;13:2875-2890. [Электронный ресурс].- doi: 10.2147/NDT.S130078. eCollection 2017. eview. PMID: 29225466.
46. Kopelman M.D. Disorders of memory. Brain (2002) 125:2152–90 [Электронный ресурс].- PMID: 12244076.
47. Bowden S.C. In: Dementia. 4. Ames D, Burns A, O'Brien J, editor. London: Edward Arnold; 2010. Alcohol-related dementia and Wernicke-Korsakoff syndrome; pp. 730–737.
48. Съезд психиатров России XV. Материалы съезда.– М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2010.– 409с.
49. Федеральная служба государственной статистики. Российский статистический ежегодник 2015. URL: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2015/year/ejegod-15.pdf.
50. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Социально значимые заболевания населения России в 2014 году (Статистические материалы) URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9479-statisticheskaya-informatsiya-za-2014>.
51. Global status report on alcohol and health 2014. World Health Organization. URL: http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msb_gsr_2014_1.pdf
52. Bates M.E., Bowden S.C, Barry D. Neurocognitive impairment associated with alcohol use disorders: implications for treatment. Exp. Clin. Psychopharmacol. 2002; 10 (3):193–212. [Электронный ресурс].- PMID: 12233981 [PubMed]
53. Galvin R., Brathen G., Ivashynka A., Hillbom M., Tanasescu R., Leone M.A., et al. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. Eur. J. Neurol. 2010; 17(12):1408–18. [Электронный ресурс].- doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03153.x.
54. Blansjaar B.A., Horjus M.C, Nijhuis H.G. Prevalence of the Korsakoff syndrome in The Hague, The Netherlands. Acta Psychiatr. Scand. 1987; 75(6):604–7. [Электронный ресурс].- <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb02843.x>
55. Ramayya A., Jauhar P. Increasing incidence of Korsakoff's psychosis in the east end of Glasgow. Alcohol Alcohol. 1997;32(3):281–5. [Электронный ресурс] PMID: 9199729.
56. Ritchie K., Villebrun D. Epidemiology of alcohol-related dementia. Hand Clin. Neurol. 2008;89:845–850.
57. Pierucci-Lagha A., Derouesne C. Alcoholism and aging. 2. Alcoholic dementia or alcoholic cognitive impairment? Psychol. Neuropsychiatr. Vieil. 2003 Dec; 1(4): 237–249. [Электронный ресурс].- PMID: 15683959.

58. Zubaran C., Fernandez J.G., Rodnight R. Wernicke-Korsakoff syndrome. *Postgrad Med J.* 1997 Jan; 73(855):27-31. [Электронный ресурс].- PMID: 9039406 PMID: PMC2431190 [PubMed]
59. Latt N., Dore G. Thiamine in the treatment of Wernicke encephalopathy in patients with alcohol use disorders. *Intern. Med. J.* 2014 Sep; 44(9):911-5. [Электронный ресурс].- doi: 10.1111/imj.12522. PMID: 25201422.
60. Lough M.E. Wernicke's encephalopathy: expanding the diagnostic toolbox. *Neuropsychol. Rev.* 2012; Jun; 22(2):181-194. [Электронный ресурс].- doi: 10.1007/s11065-012-9200-7.
61. Справочник по неврологии/ Верещагин Н.В., Брагина Л.К., Благовещенская Н.С. и др.: Под ред. Е.В. Шмидта, Н.В. Верещагина. – 3-е изд., перераб. И доп. – М.: Медицина, 1989.–496 с.
62. Gerridzen I.J., Goossensen M.A. Patients with Korsakoff syndrome in nursing homes: characteristics, comorbidity, and use of psychotropic drugs. *Int. Psychogeriatr.* 2014 Jan; 26(1):115-21. [Электронный ресурс].- doi: 10.1017/S1041610213001543.
63. Wijnia J.W., van de Wetering B.J., Zwart E., Nieuwenhuis K.G., Goossensen M.A. Evolution of Wernicke-Korsakoff syndrome in self-neglecting alcoholics: preliminary results of relation with Wernicke-delirium and diabetes mellitus. *Am. J. Addict.* 2012 Mar-Apr; 21(2):104-10. [Электронный ресурс].- doi: 10.1111/j.1521-0391.2011.00199.x.
64. Draper B., Karmel R., Gibson D., Peut A., Anderson P. Alcohol-related cognitive impairment in New South Wales hospital patients aged 50 years and over. *Aust. N Z J. Psychiatry.* 2011 Nov; 45(11):985-92. [Электронный ресурс].- doi: 10.3109/00048674.2011.610297.
65. Schepers J.P., Koopmans R.T., Bor J.H. Patients with Korsakoff's syndrome in a nursing home: characteristics and comorbidity. *Tijdschr. Gerontol. Geriatr.* 2000 Jun; 31(3):113-8. [Электронный ресурс].- PMID: 10900664.
66. Walvoort SJ, Wester AJ, Doorackers MC, Kessels RP, Egger JI. Alcohol-related cognitive impairment and the DSM-5. *TijdschrPsychiatr.* 2016;58(5):397-401. [Электронный ресурс].- PMID: 27213639.
67. Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Ивашкин В.Т. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия /Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2016; 26(1):44-53.
68. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. 2. Mental Disorders – classification. 3. Mental Disorders—diagnosis. WM 15
69. Иванец Н.Н., Винникова М.А. Психические и поведенческие расстройства вследствие злоупотребления психоактивными веществами. Рациональная фармакотерапия в психиатрической практике. Руководство для практикующих врачей. /под общей редакцией чл.-корр. РАМН Ю.А. Александровского, проф. Н.Г. Незнанова: М. – Изд. «Литера». 2014. - С. 582-692.
70. Малин Д.И., Медведев В.Д. Клиническая наркология в схемах, таблицах и рисунках. Справочное пособие. М. – 2003. – 103 с.
71. Гофман А.Г. Клиническая наркология. М.: Миклош. – 2003. – 215 с.
72. NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence (2010c) Alcohol-use disorder: physical complications. NICE clinical guideline 100. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. [Электронный ресурс]. – www.nice.org.uk/guidance/CG100.
73. Gerridzen I.J., Moerman-van den Brink W.G., Depla M.F., Verschuur E.M., Veenhuizen R.B., van der Wouden J.C., Hertogh C.M., Joling K.J.. Prevalence and severity of behavioural symptoms in patients with Korsakoff syndrome and other alcohol-related cognitive disorders: a systematic review. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2017 Mar; 32(3):256-273. [Электронный ресурс]. – doi: 10.1002/gps.4636.
74. Kopelman M.D. What does a comparison of the alcoholic Korsakoff syndrome and thalamic infarction tell us about thalamic amnesia? *Neurosci Biobehav. Rev.* 2015;54:46–56. [Электронный ресурс]. – doi: [10.1016/j.neubiorev.2014.08.014](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.08.014).
75. Talland G. Psychological studies of Korsakoff's psychosis: V. Spontaneity and activity rate. *J. Nerv.Ment. Dis.* 1960; 130:16–25. [Электронный ресурс]. – PMID: 13836738.
76. Alcoholism Workup. Laboratory Studies. [Электронный ресурс]. – <http://emedicine.medscape.com/article/285913-workup#c6>.
77. Muñoz-Hernández S., Velázquez-Fernández J.B., Díaz-Chávez J., López-Sánchez R.C., Hernández J.A., et al. (2014) Alcoholism: Common and Oxidative Damage Biomarkers. *J. Clin.Toxicol.* S7: 006. [Электронный ресурс]. – doi:10.4172/2161-0495.S7-006 <https://www.omicsonline.org/open-access/alcoholism-common-and-oxidative-damage-biomarkers-2161-0495.1000-S7-006.pdf>
78. Niemelä O. Biomarcers in alcoholism. /*Clin. Chim. Acta.* 2007. – Feb. 377 (1-2). P. 39-49 [Электронный ресурс]. – doi: [10.1016/j.cca.2006.08.035](https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.08.035).
79. Topic A., Djukic M. Diagnostic characteristics and application of alcohol biomarkers. *Clin. Lab.* 2013; 59(3-4):233-45 [Электронный ресурс]. – PMID: 23724610.

80. Liisanankanta M.L., Liisanankanta M.K., Nissinen A.E., Savolainen M.J. Biomarkers of alcoholism. /Clin. Chem. Lab. Med. 2007. 45 (8). P. 953-961. [Электронный ресурс]. – doi: [10.1515/CCLM.2007.190](https://doi.org/10.1515/CCLM.2007.190).
81. Whitfield J.B., Masson S., Liangpunsakul S., Hyman J., Mueller S., Aithal G., Eyer F., Gleeson D., Thompson A., Stickel F., Soyka M., Daly A.K., Cordell H.J., Liang T., Foroud T., Lumeng L., Pirmohamed M., Nalpas B., Bence C., Jacquet J.M., Louvet A., Moirand R., Nahon P., Naveau S., Perney P., Podevin P., Haber P.S., Seitz H.K., Day C.P., Mathurin P., Morgan T.M., Seth D.; Genom A.L.C. Consortium. Evaluation of laboratory tests for cirrhosis and for alcohol use, in the context of alcoholic cirrhosis. Alcohol. 2018 Feb; 66:1-7. [Электронный ресурс]. – doi: 10.1016/j.alcohol.2017.07.006.
82. Lid T.G., Eide G.E., Dalen I., Meland E. Can routine information from electronic patient records predict a future diagnosis of alcohol use disorder? Scand. J. Prim. Health Care. 2016 Sep; 34(3):215-23. [Электронный ресурс]. – doi: 10.1080/02813432.2016.1207138.
83. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Center for Substance Abuse Treatment. The role of biomarkers in the Treatment of Alcohol Use Disorders. US Department of Health and Human Services. September. 2006 [Электронный ресурс]. – <http://kap.samsha.gov/>.
84. Sommers M.S. Savage C., Wray J., Dyehouse J.M., Laboratory measures of alcohol (ethanol) consumption: strategies of assess drinking patterns with biochemical measures./Biol. Res. Nurs. 2003. Jun. 4(3). P 203-207. [Электронный ресурс]. – doi: [10.1177/1099800402239624](https://doi.org/10.1177/1099800402239624).
85. Востриков В.В., Зеленцов К.Е., Майорова О.В., Востриков М.В., Павленко В.П., Шабанов П.Д. Методы диагностики алкогольной зависимости/ Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.- Издательство: ООО "Эко-Вектор" (Санкт-Петербург), Т: 6, №4, 2008.- С. 26-52.
86. Zheng J.S., Sharp S.J., Imamura F., Koulman A., Schulze M.B., Ye Z., Griffin J., Guevara M., Huerta J.M., Kröger J., Sluijs I., Agudo A., Barricarte A., Boeing H., Colorado-Yohar S., Dow C., Dorronsoro M., Dinesen P.T., Fagherazzi G., Franks P.W., Feskens E.J.M., Kühn T., Katzke V.A., Key T.J., Khaw K.T., de Magistris M.S., Mancini F.R., Molina-Portillo E., Nilsson P.M., Olsen A., Overvad K., Palli D., Quirós J.R., Rolandsson O., Ricceri F., Spijkerman A.M.W., Slimani N., Tagliabue G., Tjonneland A., Tumino R., van der Schouw Y.T., Langenberg C., Riboli E., Forouhi N.G., Wareham N.J. Association between plasma phospholipid saturated fatty acids and metabolic markers of lipid, hepatic, inflammation and glycaemic pathways in eight European countries: a cross-sectional analysis in the EPIC-InterAct study. BMC Med. 2017 Nov. 17; 15(1):203. [Электронный ресурс]. – doi: 10.1186/s12916-017-0968-4.
87. Howlett H., Abernethy S., Brown N.W., Rankin J., Gray W.K.. How strong is the evidence for using blood biomarkers alone to screen for alcohol consumption during pregnancy? A systematic review. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2017 Jun; 213:45-52. . [Электронный ресурс]. – doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.04.005. Epub 2017 Apr 5.
88. Weingartner H., Grafman J., Boutelle W., Kaye W., Martin P.R. Forms of memory failure. Science. 1983 Jul 22; 221(4608):380-2. [Электронный ресурс]. – PMID: 6867715.
89. Smith M.E., Oscar-Berman M. Repetition priming of words and pseudowords in divided attention and in amnesia. J Exp Psychol Learn Mem Cogn. 1990; 16(6):1033–1042. [Электронный ресурс]. – PMID: 2148577.
90. Verfaellie M., Cermak L.S. Blackford S.P., Weiss S. Strategic and automatic priming of semantic memory in alcoholic Korsakoff patients. Brain Cogn. 1990; 13(2):178–192.
91. Sachdeva A., Chandra M., Choudhary M., Dayal P., Anand K.S. Alcohol-Related Dementia and Neurocognitive Impairment: A Review Study. Int J High Risk Behav Addict. 2016 Sep; 5(3): e27976. Published online 2016 Feb 7. [Электронный ресурс]. – doi: 10.5812/ijhrba.27976.
92. Bonnet U., Taazimi B., Borda T., Grabbe H.D. Improvement of a woman's alcohol-related dementia via off-label memantine treatment: a 16-month clinical observation. Ann Pharmacother. 2014 Oct; 48(10):1371-5. [Электронный ресурс]. – doi: 10.1177/1060028014542270.
93. Cheon Y., Park J., Joe K.H., Kim D.J. The effect of 12-week open-label memantine treatment on cognitive function improvement in patients with alcohol-related dementia. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2008 Nov; 11(7):971-83. [Электронный ресурс]. – doi: 10.1017/S1461145708008663.
94. Rustembegovic A., Kundurovic Z., Sapcanin A., Sofic E. A placebo-controlled study of memantine (Ebixa) in dementia of Wernicke-Korsakoff syndrome. Med Arh. 2003; 57(3): 149-50. [Электронный ресурс]. – PMID: 12858653.
95. Muhonen L.H., Lönnqvist J., Juva K., Alho H. Double-blind, randomized comparison of memantine and escitalopram for the treatment of major depressive disorder comorbid with

- alcohol dependence. *J. Clin. Psychiatry*. 2008 Mar; 69(3):392-399. [Электронный ресурс]. – PMID: 18348597.
96. Nespor K. Alcohol-related amnesia ("blackout") in broader perspective. *Cas LekCesk*. 2004; 143(12):861-2. [Электронный ресурс]. – PMID: 15730221.
97. Day E., Bentham P.W., Callaghan R., Kuruvilla T., George S. Thiamine for prevention and treatment of Wernicke-Korsakoff syndrome in people who abuse alcohol. In: Day E, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013 Jul 1; (7) : CD004033. [Электронный ресурс]. – doi: 10.1002/14651858.CD004033.pub3.
98. Thomson A.D., Marshall E.J. The natural history and pathophysiology of Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's psychosis. *Alcohol Alcohol*. 2006; 41(2):151–158. [Электронный ресурс]. – doi: [10.1093/alcalc/agh249](https://doi.org/10.1093/alcalc/agh249).
99. Thomson A.D., Marshall E.J. The treatment of patients at risk of developing Wernicke's encephalopathy in the community. *Alcohol Alcohol*. 2006; 41(2):159–167. [Электронный ресурс]. – doi: [10.1093/alcalc/agh250](https://doi.org/10.1093/alcalc/agh250).
100. Thomson A.D., Cook C.C., Touquet R., Henry J.A. The Royal College of Physicians report on alcohol: guidelines for the managing Wernicke's encephalopathy in the accident and emergency department. *Alcohol Alcohol* 2002; 37: 513–521. [Электронный ресурс]. – PMID: 12414541.
101. Victor M.V., Adams R.C., Collins G.H. *The Wernicke Korsakoff Syndrome and Related Neurological Disorders Due to Alcoholism and Malnutrition*. Philadelphia, PA: FA Davis; 1989.
102. Cook C.C., Hallwood P.M., Thomson A.D. B Vitamin deficiency and neuropsychiatric syndromes in alcohol misuse. *Alcohol Alcohol*. 1998 Jul-Aug; 33(4):317-36. [Электронный ресурс]. – PMID: 9719389.
103. Martin P.E.R, Singleton C.K, Hiller-Sturmhofel S. The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. *Alcohol Res Health* 2003; 27: 134–142. [Электронный ресурс]. – PMID: 15303623.
104. Oudman E., Nijboer T.C., Postma A., Wijnia J.W, Van der Stigchel S. Procedural Learning and Memory Rehabilitation in Korsakoff's Syndrome - a Review of the Literature. *Neuropsychol. Rev.*, 2015; 25(2): 134-148. [Электронный ресурс]. – doi: 10.1007/s11065-015-9288-7.
105. Smith, I., Hilman, A. (1999). Management of alcohol Korsakoff syndrome. *Advances in Psychiatric Treatment*, 5, 271–278. [Электронный ресурс]. – doi:10.1192/apt.5.4.271.
106. Ambrose M.L, Bowden S.C, Whelan G. Thiamine deficiency and working memory function of alcohol dependent people: preliminary findings. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001; 25: (1): 112–116. [Электронный ресурс] – PMID: 11198705.
107. [Reuster T.](#), [Buechler J.](#), [Winiecki P.](#), [Oehler J.](#) Influence of reboxetine on salivary MHPG concentration and cognitive symptoms among patients with alcohol-related Korsakoff's syndrome. *Neuropsychopharmacology*. 2003 May; 28(5):974-8. [Электронный ресурс] – doi: 10.1038/sj.npp.1300118.
108. Martin P.R., Adinoff B., Eckardt M.J., Stapleton J.M., Bone G.A., Rubinow D.R., Lane E.A., Linnoila M. Effective pharmacotherapy of alcoholic amnestic disorder with fluvoxamine. Preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*. 1989 Jul; 46(7):617-21. [Электронный ресурс] – PMID: 2472126.
109. Monastero R., Mangialasche F., Camarda C., et al. A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. *J. Alzheimers Dis*. 2009; 18(1):11-30. [Электронный ресурс] – doi: 10.3233/JAD-2009-1120.
110. Lee R.S., Dore G., Juckes L., De Regt T., Naismith S.L., Lagopoulos J., Tickell A., Hickie I.B., Hermens D.F. Cognitive dysfunction and functional disability in alcohol-dependent adults with or without a comorbid affective disorder. *Cogn Neuropsychiatry*. 2015;20(3):222-31. [Электронный ресурс] – doi: 10.1080/13546805.2015.1014031.
111. Tipps M.E., Raybuck J.D., Lattal K.M. Substance abuse, memory, and post-traumatic stress disorder. *Neurobiol Learn Mem*. 2014 Jul;112:87-100. [Электронный ресурс] – doi: 10.1016/j.nlm.2013.12.002.
112. Cohn A.M., Cobb C., Hagman B.T., Cameron A., Ehlke S., Mitchell J.N. Implicit alcohol cognitions in risky drinking nicotine users with and without co-morbid major depressive disorder. *Addict Behav*. 2014 Apr;39(4):797-802. [Электронный ресурс] – doi: 10.1016/j.addbeh.2013.12.012.
113. Иванец Н.Н., Даренский И.Д., Стрелец Н.В., Уткин С.И. Лечение алкоголизма, наркоманий. Токсикоманий (в таблицах). – М., 2000. – 57 с.
114. Винникова М.А., Усманова Н.Н., Ненастьева А.Ю., Пинская Н.В. Эффективность и безопасность препарата «Фосфоглив» при алкогольной болезни печени: предварительные результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого

- плацебоконтролируемого исследования «Ягуар» (PHG-M2/P03-12). //Ж. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. № 4. – 2015. – с. 23-28.
115. Иванец Н.Н., Винникова М.А., Жиров Н.Н. Эспалипон (а-липовая кислота) в комплексном лечении алкогольной зависимости. Результаты сравнительного исследования //Ж. Вопросы наркологии. - 2004. - №3. – С.17-27.
116. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволап Ю.П., Луньков В.Д., Жаркова М.С., Масленников Р.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени/Рос. Журн. гастроэнтерол. гепатолокопроктол 2017; 27(6). С.20-40.
117. Badawy A.A. Pellagra and alcoholism: a biochemical perspective. *Alcohol Alcohol*. 2014 May-Jun; 49(3):238-50. [Электронный ресурс] – doi: 10.1093/alcalc/agu010.
118. Sharma B., Sannegowda R.B., Jain R., Dubey P., Prakash S. A rare case of alcoholic pellagra encephalopathy with startle myoclonus and marked response to niacin therapy: time for a new dictum? *BMJ Case Rep*. 2013 Apr 22; 2013. [Электронный ресурс] – doi: 10.1136/bcr-2013-008906.
119. Tiwari V., Kuhad A., Chopra K. Suppression of neuro-inflammatory signaling cascade by tocotrienol can prevent chronic alcohol-induced cognitive dysfunction in rats. *Behav Brain Res*. 2009 Nov 5; 203(2):296-303. [Электронный ресурс] – PMID: 19464322.
120. Cook C.C., Thomson A.D. B-complex vitamins in the prophylaxis and treatment of Wernicke-Korsakoff syndrome. *Br J Hosp Med*. 1997; 57: p. 461-465.
121. Allen D.N.; Goldstein G.; Seaton B.E. Cognitive rehabilitation of chronic alcohol abusers. *Neuropsych Review*/ 1997; 7(1):21-39. [Электронный ресурс] – PMID: 9243529.
122. McCrady, B.S., Smith, D.E. Implications of cognitive impairment for the treatment of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 1986;10(2):145-149. [Электронный ресурс] – PMID: 3521371.
123. Fujiwara E., Brand M., Borsutzky S., Steingass H.P., Markowitsch H.J. Cognitive performance of detoxified alcoholic Korsakoff syndrome patients remains stable over two years. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2008; 30:576-587. [Электронный ресурс] – doi: 10.1080/13803390701557271.
124. Oudman E., Nijboer T.C.W., Postma A., Wijnia J.W., Van der Stigchel S. Procedural learning and memory rehabilitation in Korsakoff's syndrome – a review of the Literature. *Neuropsychol Rev*. 2015; 25(2):134-148. [Электронный ресурс] – doi: 10.1007/s11065-015-9288-7.
125. de Joode E.A., van Boxtel M.P.J., Hartjes P., Verhey F.R.J., van Heugten C.M. Use of an electronic cognitive aid by a person with Korsakoff syndrome. *Scand J Occup Ther*. 2013;20(6):446-453. [Электронный ресурс] – doi: 10.3109/11038128.2013.821161.
126. Svanberg J, Evans JJ. Neuropsychological rehabilitation in alcohol-related brain damage: a systematic review. *Alcohol Alcohol*. 2013;48(6):704-711. [Электронный ресурс] – doi: 10.1093/alcalc/agt131.
127. Hunt S.A., Baker A.L., Michie P.T., Kavanagh D.J. Neurocognitive profiles of people with comorbid depression and alcohol use: implications for psychological interventions. *Addict Behav*. 2009;34(10):878-86. doi: 10.1016/j.addbeh.2009.03.036.
128. Allen D.N.; Goldstein G.; Seaton B.E. Cognitive rehabilitation of chronic alcohol abusers. *Neuropsych Review*/ 1997; 7(1):21-39. [Электронный ресурс] – PMID: 9243529.
129. Goldstein G, Haas GL, Shemansky W.J., Barnett B., Salmon-Cox S. Rehabilitation during alcohol detoxication in comorbid neuropsychiatric patients. *J Rehabil Res Dev*. 2005;42(2):225-34. [Электронный ресурс] – PMID: 15944887.
130. Huckans M., Hutson L., Twamley E., Jak A., Kaye J., Storzbach D. Efficacy of cognitive rehabilitation therapies for mild cognitive impairment (MCI) in older adults: Working toward a theoretical model and evidence-based interventions. *Neuropsychology Review*. 2013; 23(1), 63-80. [Электронный ресурс] – doi: 10.1007/s11065-013-9230-9.
131. Morrison F., Pestell S. The application of cognitive behavioural therapy to individuals with comorbid depression and alcohol related brain damage, *Clin Psychol Forum*, 2010, vol. 206: 13-18.
132. Van Damme I., d'Ydewalle G. Elaborative processing in the Korsakoff syndrome: context versus habit, *Brain Cogn*, 2008; 67 (2): 212-24. [Электронный ресурс] – doi: 10.1016/j.bandc.2008.01.004.
133. Van Oort R., Kessels R.P. Executive dysfunction in Korsakoff's syndrome: time to revise DSM criteria for alcohol-induced persisting amnesic disorder? *Int J Psychiatry Clin Prac*. 2009; 13:78-81. [Электронный ресурс] – doi: 10.1080/13651500802308290.
134. Dirksen C.L., Howard J.A., Cronin-Golomb A., Oscar-Berman M. Patterns of prefrontal dysfunction in alcoholics with and without Korsakoff's syndrome, patients with Parkinson's disease, and patients with rupture and repair of the anterior communicating

- artery. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2006; 2:327–339. [Электронный ресурс] – doi: 10.2147/ndt.2006.2.3.327.
135. Jak A.J. The impact of physical and mental activity on cognitive aging. *Current Topics in Behavioral Neurosciences.* 2012; 10:273–291. [Электронный ресурс] – doi: 10.1007/7854_2011_141.
136. Rupp C.I., Kemmler G., Kurz M., Hinterhuber H., Fleischhacker W.W. Cognitive remediation therapy during treatment for alcohol dependence. *J Stud Alcohol Drugs.* 2012;73(4):625–34. [Электронный ресурс] – PMID: 22630801.
137. Clare L., Jones R.S.P. Errorless learning in the rehabilitation of memory impairment: a critical review. *Neuropsychol Rev.* 2008;18(1):1–23. [Электронный ресурс] – doi: 10.1007/s11065-008-9051-4.
138. Haslam C., Kessels R.P.C. *Errorless Learning in Neuropsychological Rehabilitation: Mechanisms, Efficacy and Application.* Oxon, UK: Routledge; 2018; 212p.
139. Baddeley A., Wilson B.A. When implicit learning fails: amnesia and the problem of error elimination, *Neuropsychologia*, 1994; 32 (1): 53-68. [Электронный ресурс] – PMID: 8818154.
140. Evans J.J., Wilson B.A., Schuri U., et al. A comparison of 'errorless' and 'trial-and-error' learning methods for teaching individuals with acquired memory deficits, *Neuropsychol Rehabil* , 2000; 10 (1), 67-101.
141. Kessels R.P.C., van Loon E., Wester A.J. Route learning in amnesia: a comparison of trial-and-error and errorless learning in patients with the Korsakoff syndrome, *Clin Rehabil* , 2007; 21 (10): 905-911. [Электронный ресурс] – doi: [10.1177/0269215507077309](https://doi.org/10.1177/0269215507077309).
142. Heindel W. C., Butters N., Salmon, D.P. (1988). Impaired learning of a motor skill in patients with Huntington's disease. *Behavioral Neuroscience*, 1988; 102 (1): 141–147. [Электронный ресурс] – doi:10.1037/0735-7044.102.1.141.
143. Nissen M.J., Bullemer P. Attentional requirements of learning: evidence from performance measures. *Cognitive Psychology*, 1987; 19(1): 1–32. [Электронный ресурс] – doi:10.1016/0010-0285(87)90002-8.
144. Morgan J., McSharry K., Sireling L. Comparison of a system of staff prompting with a programmable electronic diary in a patient with Korsakoff's syndrome, *Int J Soc Psychiatry* , 1990; 36(3): 225-229. [Электронный ресурс] – doi: [10.1177/002076409003600308](https://doi.org/10.1177/002076409003600308).
145. Monteiro M.F.A., Bolognani S.A.P., Rivero T.S. et al. Neuropsychological intervention in a case of Korsakoff's amnesia, *Brain Impair* , 2011, 12: 231-238. [Электронный ресурс] – doi: 10.1375/brim.12.3.231
146. Volkow N.; Wang G.J.; Doria J.J. Monitoring the brain's response to alcohol with positron emission tomography. *Alcohol Health Res World*, 1995; 19(4):296-299.
147. Scherder E.J.A, Van Paaschen J., Deijen J.B., Van Der Knokke S., Orlebeke K., Burgers I. et al. Physical activity and executive functions in the elderly with mild cognitive impairment. *Aging & Mental Health.* 2005;9(3):272–280. [Электронный ресурс] – doi: [10.1080/13607860500089930](https://doi.org/10.1080/13607860500089930).
148. Baker L.D., Frank L.L., Foster-Schubert K., Green P.S., Wilkinson C.W., Mc Tiernan A., et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment. *Archives of Neurology.* 2010;67(1):71–79. [Электронный ресурс] – doi: [10.1001/archneurol.2009.307](https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.307).
149. Lam L.C.W., Chau R.C.M., Wong B.M.L., Fung A.W.T., Lui V.W.C., Tam C.C.W. et al. Interim follow-up of a randomized controlled trial comparing Chinese style mind body (Tai Chi) and stretching exercises on cognitive function in subjects at risk of progressive cognitive decline. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 2011; 26(7):733–740. [Электронный ресурс] – doi: 10.1002/gps.2602.
150. Nagamatsu L.S, Handy T.C, Hsu C.L, Voss M., Liu-Ambrose T. Resistance training promotes cognitive and functional brain plasticity in seniors with probable mild cognitive impairment. *Archives of Internal Medicine.* 2012; [PubMed]172(8):666–668. [Электронный ресурс] – doi: 10.1001/archinternmed.2012.379.
151. NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence (2011) Alcohol-use disorder: Diagnosis, Assessment and Management of Harmful Drinking and Alcohol Dependence. *NICE Clinical Guidelines, No. 115.* Leicester (UK): National Collaborating Centre for Mental Health (UK). [British Psychological Society](https://www.nice.org.uk/guidance/CG115); ISBN-13: 978-1-904671-26-8.
152. Stanton M.D., Shadish W.R. Outcome, attrition, and family-couples treatment for drug abuse: a meta-analysis and review of the controlled, comparative studies. *Psychol. Bull.* 1997 Sep;122(2):170-91. PMID: 9283299.
153. O'Farrell T.J., Clements K. Review of outcome research on marital and family therapy in treatment for alcoholism. *J. Marital. Fam. Ther.* 2012 Jan;38(1):122-44. doi: 10.1111/j.1752-0606.2011.00242.x.

154. Hietala J., Puukka K., Koivisto H., Anttila P., Niemel O. Serum gamma-glutamyl transferase in alcoholics, moderate drinkers and abstainers: effect on GT reference intervals at population level. Alcohol and Alcoholism. 2005;40(6): 511-514.
155. [Maenhout T.M., Poll A., Vermassen T., De Buyzere M.L., Delanghe J.R.; ROAD Study Group. Usefulness of indirect alcohol biomarkers for predicting recidivism of drunk-driving among previously convicted drunk-driving offenders: results from the recidivism of alcohol-impaired driving \(ROAD\) study. Addiction. 2014 Jan;109\(1\):71-78. doi: 10.1111/add.12372. Epub 2013 Nov 20. URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24438112. Дата обращения: 06.09.2018.](#)
156. [Conigrave K.M., Davies P., Haber P., Whitfield J.B. Traditional markers of excessive alcohol use. Addiction. 2003 Dec; 98\(2\):31-43. URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17579567. Дата обращения: 06.09.2018.](#)
157. [Брюн Е.А., Агибалова Т.В., Бедина И.А., Бузык О.Ж., Винникова М.А., Кошкина Е.А., Михайлов М.А., Надеждин А.В., Поплевченков К.Н., Тетенова Е.Ю. Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ. Амнестический синдром \(клинические рекомендации\). Проект./ Ж. Наркология. № 7. – с. 3-20.](#)

Приложение А1. Состав рабочей группы

Председатель: Брюн Евгений Алексеевич д.м.н., проф.

Секретарь: Поплевченков Константин Николаевич к.м.н.

Состав рабочей группы:

Агибалова Татьяна Васильевна д.м.н.

Бедина Инесса Александровна к.м.н.

Бузик Олег Жанович д.м.н.

Винникова Мария Алексеевна д.м.н.

Кошкина Евгения Анатольевна д.м.н., проф.

Михайлов Михаил Альбертович к.м.н

Наждедин Алексей Валентинович к.м.н

Тетенова Елена Юрьевна к.м.н

Авторы:

1. Бедина Инесса Александровна, кандидат медицинских наук. Ассоциация наркологов России (Профессиональное сообщество врачей-наркологов). Российское общество психиатров (Профессиональное сообщество врачей-психиатров).
2. Винникова Мария Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор. Ассоциация наркологов России (Профессиональное сообщество врачей-наркологов). Национальное наркологическое общество.
3. Застрожин Михаил Сергеевич, кандидат медицинских наук. Ассоциация наркологов России (Профессиональное сообщество врачей-наркологов). European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics.
4. Шипицин Валерий Валерьевич. Ассоциация наркологов России (Профессиональное сообщество врачей-наркологов).

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач психиатр-нарколог
2. Врач-психиатр-нарколог участковый
3. Врач психиатр
4. Врач-психиатр участковый
5. Врач-невролог
6. Врач психотерапевт
7. Медицинский психолог

При разработке настоящих клинических рекомендаций использованы следующие информационные средства:

- «Требования к оформлению клинических рекомендаций для размещения в Рубрикаторе». Письмо Первого заместителя министра здравоохранения И.Н. Каграманяна от 01 сентября 2016г. №17-4/10/1-4939.
- Анализ источников научной литературы и других данных, а также интернет-ресурсов за последние 10 лет:
 - отечественные: руководства для врачей, научные публикации в периодических изданиях, научная электронная библиотека e-library, Государственный Реестр Лекарственных Средств, Регистр лекарственных средств, Федеральная служба государственной статистики Российской Федерации;
 - зарубежные: Cocrane Library, Medline, PubMed, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism.
- Регламентирующие документы Правительства Российской Федерации и Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

При разработке настоящих клинических рекомендаций использовались рейтинговые схемы для оценки уровня достоверности доказательств (1,2,3,4,5) (Приложение А2.2., А2.4.) и уровня убедительности рекомендаций (А,В,С) (Приложение А2.1., А2.3.).

Уровень GPP - сложившаяся клиническая практика.

Уровень GPP используется в случае, если для данного тезиса-рекомендации отсутствуют доказательства, полученные на основании результатов систематического поиска и отбора клинических исследований.

Уровень GPP используется для тезис-рекомендаций, относящихся к: сбору жалоб и анамнеза пациента; физикальному осмотру пациента; организации медицинской помощи (медицинского процесса); а также для медицинских вмешательств, для оценки эффективности и/или безопасности которых в силу этических причин (например, экстренная терапия и др.) невозможно выполнение клинических исследований более высокого дизайна, чем несравнимые исследования, описания клинических случаев или серии случаев.

Приложение А2.1. Рейтинговая схема оценки уровня убедительности рекомендаций для диагностических вмешательств

уур	Расшифровка
А	Однозначная (сильная) рекомендация (все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Неоднозначная (условная) рекомендация (не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Низкая (слабая) рекомендация – отсутствие доказательств надлежащего качества (все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Примечание:

УУР - уровень убедительности рекомендаций

Приложение А2.2. Рейтинговая схема оценки уровня достоверности доказательств для диагностических вмешательств

УДД	Иерархия дизайнов клинических исследований
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом ^[1]
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Примечание:

УДД – уровень достоверности доказательств

Приложение А2.3. Рейтинговая схема оценки уровня убедительности рекомендаций для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств

УУР	Расшифровка
А	Однозначная (сильная) рекомендация (все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Неоднозначная (условная) рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Низкая (слабая) рекомендация – отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Примечание:

УУР - уровень убедительности рекомендаций

Приложение А2.4. Рейтинговая схема оценки уровня достоверности доказательств для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств

УДД	Иерархия дизайнов клинических исследований
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо РКИ) с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Примечание:

УДД – уровень достоверности доказательств

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

Порядок обновления клинических рекомендаций – пересмотр 1 раз в 3 года.

¹Общепринятым стандартом КИ диагностических вмешательств является одномоментный дизайн исследования, в котором к каждому включенному пациенту параллельно и в одинаковых условиях применяются исследуемый диагностический метод и референсный метод, являющийся «золотым стандартом» диагностики изучаемого заболевания или состояния, при

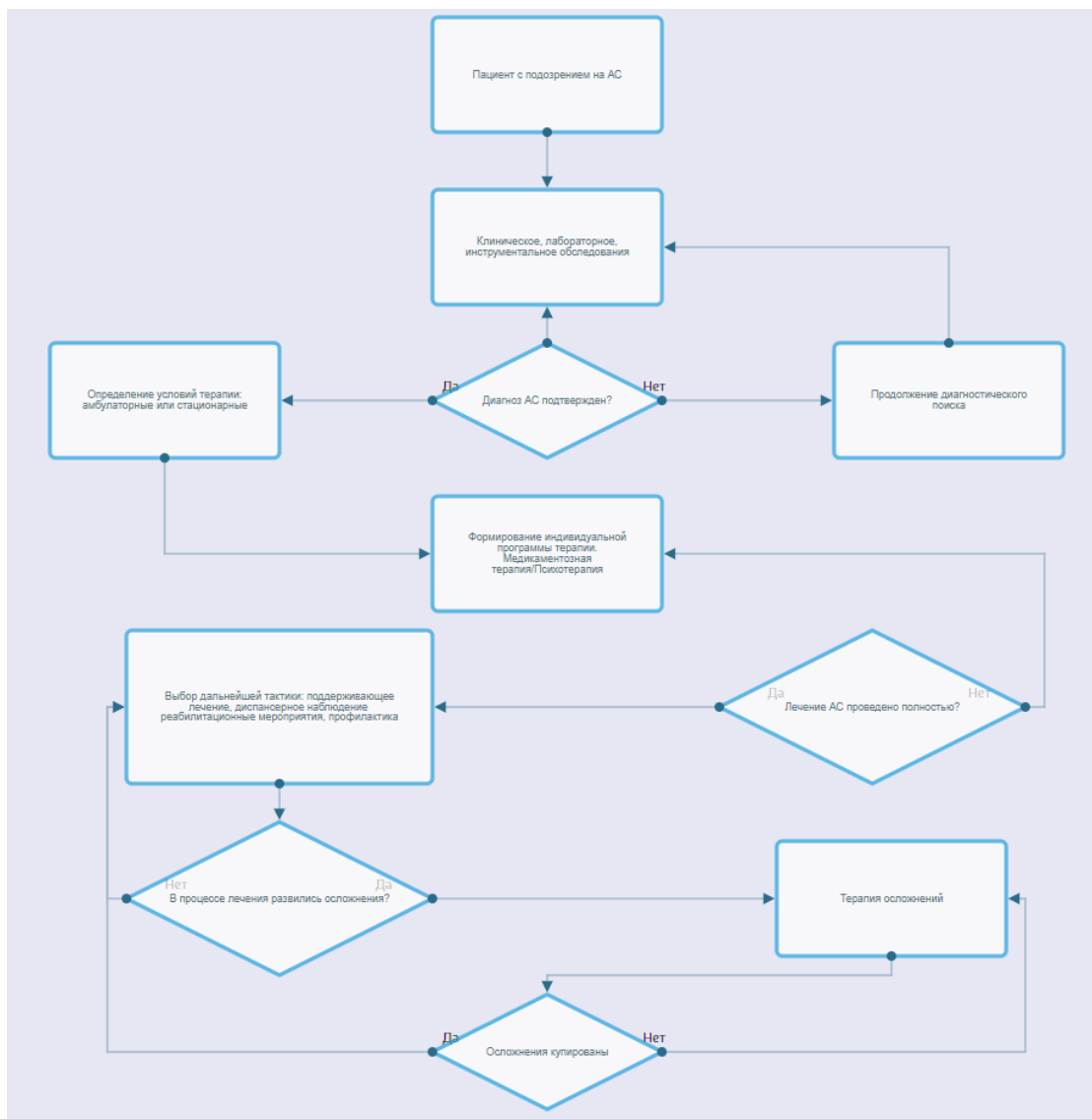
этом исследуемый и референсный методы должны применяться независимо друг от друга и должны интерпретироваться исследователем без знания результатов применения другого метода

Приложение А3. Связанные документы

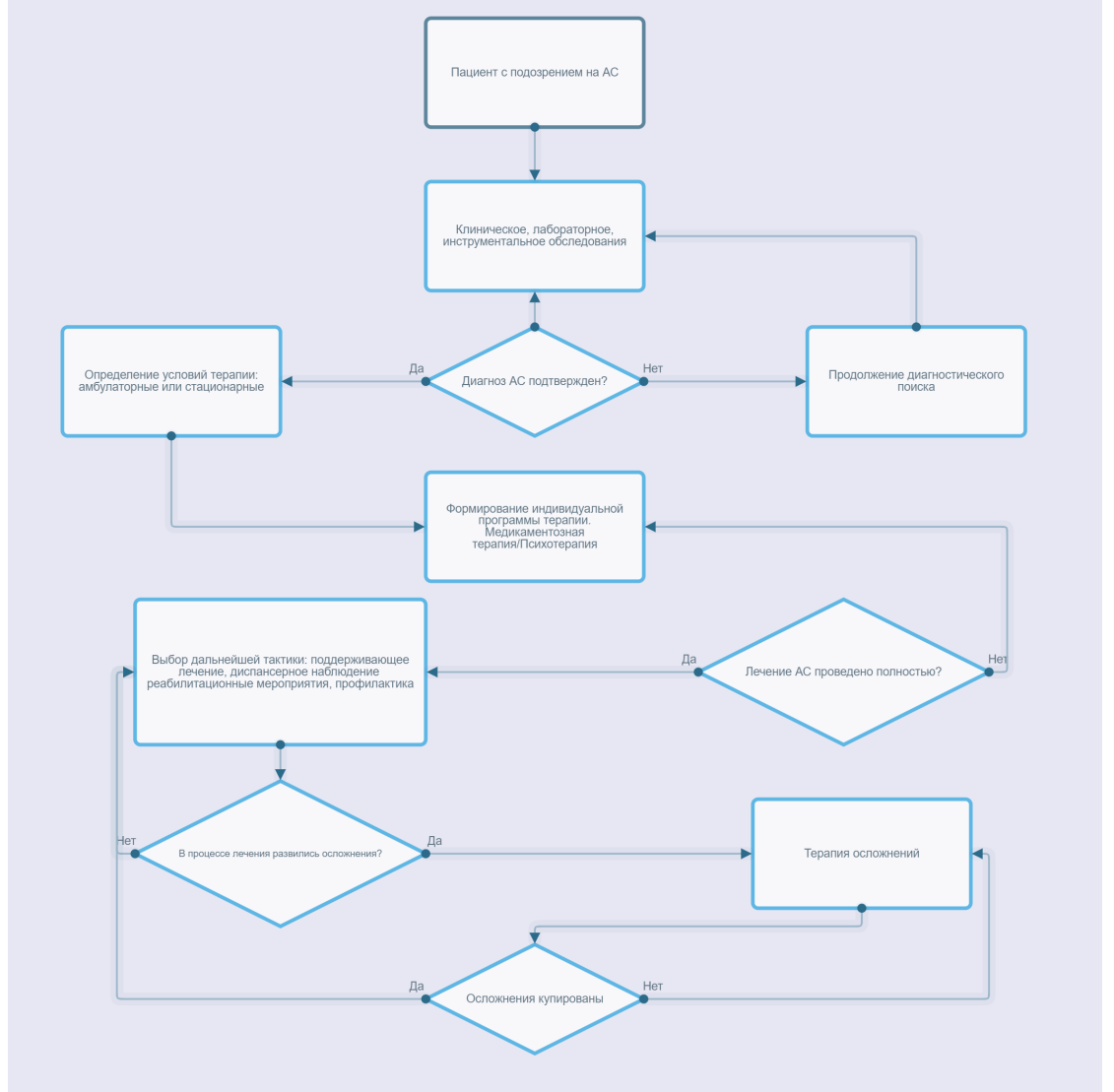
Нет.

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Алгоритм ведения пациента.



Алгоритм ведения пациента



Приложение В. Информация для пациентов

Амнестический синдром – это психическое расстройство, возникающее у людей, которые регулярно, и, в некоторых случаях, длительно употребляют психоактивные вещества, включая алкоголь.

Какие факторы провоцируют развитие амнестического синдрома?

- Длительное и/или систематическое употребление психоактивных веществ.
- Заболевания печени, вследствие употребления психоактивных веществ.
- Перенесенный психоз (белая горячка) вследствие употребления психоактивных веществ.
- Недостаточное потребление минералов, витаминов (особенно витамина В1), в результате:
 - недоедания,
 - плохого, неполноценного питания,
 - рвоты;
 - поноса.
- Изменение образа жизни (бездомность).

Каковы симптомы амнестического синдрома?

- невозможность вспомнить недавние события: что ел на завтрак, с кем познакомился, как зовут лечащего врача, где находится палата и т.п.
- в тяжелых случаях возникают трудности назвать текущую дату и день недели, определить продолжительность беседы и т.п.
- может беспокоить боль в конечностях, особенно ногах; иногда отмечается снижение чувствительности в области кистей и стоп.
- могут наблюдаться раздражительность, утомляемость, истощаемость; отсутствует желание что-либо делать.

Кто может поставить диагноз?

Диагностикой и лечением амнестического синдрома занимаются врачи: психиатры и психиатры-наркологи. Диагностика основывается на выявлении характерных признаков заболевания. Следует обратиться за медицинской помощью, т.к. для подтверждения диагноза необходимо исключить наличие других серьезных заболеваний, которые могут вызывать подобные симптомы.

Амнестический синдром условно делится на степени тяжести:

- при легкой показано амбулаторное лечение;
- при средней и тяжелой – госпитализация.

Лечение и прогноз.

Задачи лечебных мероприятий:

- коррекция расстройств памяти;
- улучшение соматического и неврологического состояния, эмоциональной сферы.

Лечение амнестического синдрома не всегда эффективно. Исход не предсказуем, т.к. является следствием длительного злоупотребления психоактивных веществ, и, во многом, зависит от степени тяжести имеющихся расстройств. В тяжелых случаях пациент не может в полной мере сам себя обслуживать и нуждается в длительном уходе, в связи с чем может встать вопрос об оформлении над ним опеки.

Как я могу помочь самому себе?

1. Полностью отказаться от приема психоактивных веществ. Доказано, что воздержание от употребления психоактивных веществ, в том числе алкоголя, может способствовать улучшению памяти, а в некоторых случаях и ее восстановлению.
2. Вести здоровый образ жизни, соблюдать режим, правильно (полноценно) и регулярно питаться, заниматься физическими упражнениями (возможны пешие прогулки - 2 часа в день) – все это играет большую роль в восстановлении памяти.
3. Выполнять все предписания и рекомендации лечащего врача, не пропускать назначенные лечебные процедуры.
4. При наличии хронических заболеваний сердца, печени, желудка, поджелудочной железы и др. периодически посещать врача с целью проведения необходимых мероприятий по профилактике возможных обострений.

Приложение Г.

Рекомендуемые препараты для лечения АС

Препараты группы «Другие психостимуляторы и ноотропные препараты» для лечения больных с АС¹.

Лекарственное средство (МНН)	Показания	Дозы
Гамма-аминомасляная кислота	Алкогольные энцефалопатия и полинейропатия; нарушение памяти, внимания, речи, головокружение и головная боль. Повышает продуктивность мышления.	Средняя суточная доза 3000-3750 мг
Деанола ацеглумат	Психоорганический синдром, интеллектуально-мнестические нарушения, астенические и сомато-вегетативные расстройства при синдроме зависимости. Эффективен при печеночной патологии разной степени тяжести. Повышает концентрацию внимания.	Средняя суточная доза 4000-6000 мг
Никотиноил гамма-аминомасляная кислота	Алкогольная энцефалопатия. Состояния тревоги, страха, повышенной раздражительности у больных с алкогольной зависимостью.	40-150 мг в сутки
N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон	Заболевания ЦНС различного генеза, связанные с нарушениями обменных процессов в мозге, сопровождающиеся ухудшением интеллектуально-мнестических функций, психоорганические синдромы, проявляющиеся интеллектуально-мнестическими нарушениями и апатико-абулическими явлениями, хронический алкоголизм (с целью уменьшения явлений астении, депрессии, интеллектуально-мнестических нарушений).	100-200 мг в сутки
Пирацетам **	Интеллектуально-мнестические нарушения различного генеза.	1200-2400 мг в сутки
Холина альфосцерат	Психоорганический синдром, когнитивные расстройства	400 мг 3 раза в день
Глицин **	Различные функциональные и органические заболевания нервной системы с повышенной возбудимостью, эмоциональной нестабильностью, сниженной умственной работоспособностью различные формы энцефалопатий, в т.ч. алкогольного генеза.	200-300 мг в день
Винпоцетин **	Применяют, в т.ч., при энцефалопатиях различного генеза, хронической сосудистой церебральной недостаточности.	5-10 мг 3 раза в сутки

Примечание.

¹ – все препараты входят в Формулярную систему

** – препарат входит в перечень ЖНВЛП

Алгоритм Наранжо

№№	Вопросы	Да	Нет	Неизвестно
1	Были ли ранее достоверные сообщения об этом НЯ?	1	0	0
2	НЯ возникло после введения (приема) подозреваемого лекарства?	2	-1	0
3	Улучшилось ли состояние испытуемого (проявления НЯ) после прекращения приема препарата или после введения специфического антидота?	1	0	0
4	Возобновилось ли НЯ после повторного введения препарата?	2	-1	0
5	Есть ли еще причины (кроме подозреваемого лекарства), которые могли вызвать НЯ?	-1	2	0
6	Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические?	1	0	0
7	Было ли НЯ более тяжелым после увеличения дозы и менее тяжелым после ее уменьшения?	1	0	0
8	Отмечал ли испытуемый аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство при прежних его приемах?	1	0	0
9	Было ли НЯ подтверждено объективно?	1	0	0
10	Отмечалось ли повторение НЯ после назначения плацебо?	-1	1	0

Примечание. НЯ – нежелательные явления.

