

ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ ВЕРНИКЕ

Г.Р. Рамазанов, Э.А. Ковалева, С.С. Петриков, С.Б. Айдиева, Ю.М. Вахромычев, Я.Ю. Иотова,
Х.Р. Махмудова, А.Ю. Николаева, С.А. Яхьяева

Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия

Резюме

Введение. Энцефалопатия Вернике (ЭВ) — жизнеугрожающее заболевание, вызванное дефицитом тиамина с развитием общемозговых и/или очаговых симптомов повреждения центральной нервной системы.

Цель исследования: провести анализ этиологических факторов, клинической картины, лабораторных и инструментальных данных, а также клинических исходов ЭВ.

Материал и методы. В исследование включены 36 пациентов, средний возраст составил $54,5 \pm 15,9$ года; женщин было 52,8%, мужчин — 47,2%.

Результаты. Наиболее частыми причинами развития ЭВ были длительное злоупотребление алкоголем и заболевания желудочно-кишечного тракта или печени. Снижение уровня бодрствования выявлено у 63,9% пациентов в дебюте заболевания и у 72,2% — за все время госпитализации. У всех пациентов при МРТ головного мозга выявлены симметричные участки повышенного сигнала в режимах T2 FLAIR и DWI в медиальных отделах обоих зрительных бугров, а в некоторых случаях также в области четверохолмной пластинки и/или перивентрикулярного пространства среднего мозга.

Заключение. Оценка уровня тиамина крови не является обязательной перед стартом терапии, введение тиамина необходимо начинать без лабораторного подтверждения дефицита. Превентивное назначение тиамина в дозе 1000 мг в сутки оправдано при любом клиническом подозрении на энцефалопатию Вернике.

Ключевые слова: энцефалопатия Вернике, злоупотребление алкоголем, тиаминовая недостаточность, заболевания желудочно-кишечного тракта, снижение уровня бодрствования

Для цитирования: Рамазанов Г.Р., Ковалева Э.А., Петриков С.С., Айдиева С.Б., Вахромычев Ю.М., Иотова Я.Ю., Махмудова Х.Р., Николаева А.Ю., Яхьяева С.А. Энцефалопатия Вернике. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(2):34–42. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-2-34-42

Для корреспонденции: Ковалева Э.А., e-mail: kovalevaea@sklif.mos.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Информация об авторах

Рамазанов Г.Р., <https://orcid.org/0000-0001-6824-4114>; e-mail: ramazanovgr@sklif.mos.ru

Ковалева Э.А., <https://orcid.org/0000-0002-8490-1417>; e-mail: kovalevaea@sklif.mos.ru

Петриков С.С., <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>; e-mail: petrikovss@sklif.mos.ru

Айдиева С.Б., <https://orcid.org/0009-0008-1210-7370>; e-mail: saidaajdieva11@gmail.com

Вахромычев Ю.М., <https://orcid.org/0009-0005-8338-0647>; e-mail: van.gasvan@yandex.ru

Иотова Я.Ю., <https://orcid.org/0009-0009-2718-8676>; e-mail: iotova_yana@mail.ru

Махмудова Х.Р., <https://orcid.org/0009-0008-2087-393X>; e-mail: makhmudova.khayrat@mail.ru

Николаева А.Ю., <https://orcid.org/0009-0000-8687-6203>; e-mail: nik.ann.ur@yandex.ru

Яхьяева С.А., <https://orcid.org/0000-0002-4177-5078>; e-mail: Sabiyat30@mail.ru

WERNICKE ENCEPHALOPATHY

G.R. Ramazanov, E.A. Kovaleva, S.S. Petrikov, S.B. Aydieva, Yu.M. Vakhromychev, Ya.Yu. Iotova,
Kh.R. Makhmudova, A.Yu. Nikolaeva, S.A. Yakhyaeva

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department, Moscow, Russia

Abstract

Introduction: Wernicke's encephalopathy is a life-threatening disease caused by thiamine deficiency with the development of damage to brain. **Objective:** to analyze the etiological factors, clinical, laboratory and instrumental data, as well as clinical outcomes of Wernicke's encephalopathy.

Material and methods: the study included 36 patients with Wernicke's encephalopathy. the average age of patients was 54.5 ± 15.9 years, women were 52.8%, men — 47.2%.

Results: the most common causes of Wernicke's encephalopathy were long-term alcohol abuse and diseases of the gastrointestinal tract or liver. A decrease in the level of wakefulness was detected in 63.9% of patients at the onset of the disease and in 72.2% during the entire period of hospitalization. In all patients, MRI of the brain revealed symmetrical areas of increased signal in the T2 FLAIR and DWI modes in the medial parts of both thalami, and in some cases also in the area of the quadrigeminal plate and/or periaqueductal space of the midbrain.

Conclusion. Assessment of blood thiamine levels is not mandatory before starting therapy; thiamine administration should be started without laboratory confirmation of deficiency. Preventive administration of thiamine at a dose of 1000 mg per day is justified for any clinical suspicion of Wernicke's encephalopathy.

Key words: Wernicke's encephalopathy, alcohol abuse, thiamine deficiency, diseases of the gastrointestinal tract, decreased level of wakefulness

For citation: Ramazanov G.R., Kovaleva E.A., Petrikov S.S., Aydieva S.B., Vakhromychev Yu.M., Iotova Ya.Yu., Makhmudova Kh.R., Nikolaeva A.Yu., Yakhyayeva S.A. Wernicke encephalopathy. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(2):34–42. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-2-34-42

For correspondence: Kovaleva E.A., e-mail: kovalevaea@sklif.mos.ru

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Ramazanov G.R., <https://orcid.org/0000-0001-6824-4114>; e-mail: ramazanovgr@sklif.mos.ru

Kovaleva E.A., <https://orcid.org/0000-0002-8490-1417>; e-mail: kovalevaea@sklif.mos.ru

Petrikov S.S., <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>; e-mail: petrikovss@sklif.mos.ru

Aydieva S.B., <https://orcid.org/0009-0008-1210-7370>; e-mail: saidaajdieva11@gmail.com

Vakhromychev Yu.M., <https://orcid.org/0009-0005-8338-0647>; e-mail: van.gasvan@yandex.ru

Iotova Ya.Yu., <https://orcid.org/0009-0009-2718-8676>; e-mail: iotova_yana@mail.ru

Makhmudova Kh.R., <https://orcid.org/0009-0008-2087-393X>; e-mail: makhmudova.khayrat@mail.ru

Nikolaeva A.Yu., <https://orcid.org/0009-0000-8687-6203>; e-mail: nik.ann.ur@yandex.ru

Yakhyayeva S.A., <https://orcid.org/0000-0002-4177-5078>; e-mail: Sabiyat30@mail.ru

Received 27.01.2024

Accepted 18.03.2024

Сокращения: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ИБ — индекс активности повседневной жизни Бартел (Barthel Activities of Daily Living Index); ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ИМР — индекс мобильности Ривермид (Rivermead Mobility Index); КШОПС — краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination); МРТ — магнитно-резонансная томография; МШР — модифицированная шкала Рэнкина (Modified Rankin Scale); ШКТ — шкала комы Глазго; ЭВ — энцефалопатия Вернике; DWI — Diffusion weighted imaging (диффузионно-взвешенные изображения).

Введение. Энцефалопатия Вернике (ЭВ) — острое жизнеугрожающее состояние, вызванное дефицитом тиамина. Клиническими признаками ЭВ являются расстройство сознания, глазодвигательные нарушения и атаксия. ЭВ — острый период синдрома Вернике–Корсакова, в хронической стадии которого у большинства пациентов возникает синдром Корсакова, описан в 1887 г. С.С. Корсаковым как нарушение памяти на происходящие события (фиксационная амнезия), сопровождающееся дезориентацией в пространстве и времени, в сочетании с полиневропатией [1]. Со времени первого описания этого состояния К. Вернике в 1881 г. установлено свыше 20 его причин и сформулированы клинические и нейровизуализационные диагностические критерии [2–8]. Однако до сих пор ЭВ остается сложным диагнозом, летальность при котором может достигать 20% [9]. Распространенность ЭВ в общей популяции варьирует от 0,4 до 2,8%, у пациентов после бариатрических операций составляет примерно 8%, а у лиц, злоупотребляющих алкоголем, достигает 12,5% [9, 10]. ЭВ является причиной летального исхода у 59% пациентов, длительно злоупотребляющих алкоголем [9, 11]. Причинами развития ЭВ при алкоголизме являются недоедание и алкогольный цирроз печени, который приводит к нарушению хранения в ней тиамина [12]. Пациенты после бариатрической операции

подвержены повышенному риску развития тиаминовой недостаточности и, как следствие, ЭВ из-за ограничения потребления питательных веществ и несоблюдения режима приема витаминных добавок [13]. Кроме того, комбинированные бариатрические операции, такие как шунтирование желудка по Ру, увеличивают риск развития дефицита тиамина из-за обхода двенадцатиперстной и тощей кишки, которые являются основными местами всасывания тиамина В1 [14]. Для лечения ЭВ применяют высокие дозы тиамина (≥ 500 мг/сут) парентерально в течение 4–7 дней с последующим переходом на пероральный прием в дозе от 100 до 1000 мг/сут [15, 16].

При своевременной диагностике и раннем начале терапии клинические и нейровизуализационные признаки ЭВ обратимы, вплоть до полного восстановления: регресс глазодвигательных симптомов происходит в течение нескольких часов или дней, атаксии — в течение 8–14 дней, восстановление уровня бодрствования — в течение нескольких дней или недель [17].

Цель исследования: определить этиологические факторы, проанализировать клиническую картину, лабораторные и инструментальные данные, а также клинические исходы ЭВ.

Материал и методы. В исследование включены 36 пациентов с ЭВ. Критерий включения: диагноз «Энцефалопатия Вернике», подтвержденный результатами МРТ головного мозга. Уровень бодрствования оценивали по шкале комы Глазго (ШКТ), когнитивный статус — по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) (Mini-Mental State Examination (MMSE)). Магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга проводили в режимах T2 FLAIR и диффузионно-взвешенных изображений (DWI). Функциональные и клинические исходы заболевания оценивали при помощи индекса активности повседневной жизни Бартел (ИБ) (Barthel Activities of Daily Living Index (BI)), модифицированной шкалы Рэнкина (МШР) (Modified Rankin

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов

Показатель	Значение
Средний возраст, лет	54,6 ± 15,7 (min 27, max 87)
Пол, n (%)	
– мужской	17 (47,2)
– женский	19 (52,8)
Канал госпитализации, n (%)	
– скорая медицинская помощь	20 (55,6)
– самообращение	16 (44,4)
Внутригоспитальные случаи, n (%)	21 (58,3)
Внегоспитальные случаи, n (%)	15 (41,7)
Продолжительность госпитализации после установления диагноза ЭВ, дни	25,5 ± 23,8 (min 4, max 125)
Фоновые заболевания:	
Сахарный диабет, n (%)	5 (13,9)
Хроническая болезнь почек, n (%)	2 (5,6)
Хронический гепатит, n (%)	6 (16,2)
Острый панкреатит, n (%)	3 (8,1)
Хронический панкреатит, n (%)	1 (2,7)
Заболевание щитовидной железы, n (%)	
– гипотиреоз	2 (5,6)
– гипертиреоз	1 (2,8)
Ожирение, n (%)	7 (19,4)
Неукротимая рвота в анамнезе, n (%)	4 (11,1)
7-дневная летальность, n (%)	4 (11,1)
30-дневная летальность, n (%)	10 (27,8)
90-дневная летальность, n (%)	13 (36,1)
Общая летальность, n (%)	14 (38,9)

Table 1

Characteristics of the patients

Values	Indicator value
Age, years	54.6 ± 15.7 (min 27, max 87)
Gender, n (%)	
– male	17 (47.2)
– female	19 (52.8)
Hospitalization channel, n (%)	
– emergency	20 (55.6)
– self-reversal	16 (44.4)
In-hospital cases, n (%)	21 (58.3)
Out-of-hospital cases, n (%)	15 (41.7)
Duration of hospitalization, days	25.5 ± 23.8 (min 4, max 125)
Diabetes mellitus, n (%)	5 (13.9)
Chronic kidney disease, n (%)	2 (5.6)
Chronic hepatitis, n (%)	6 (16.2)
Acute pancreatitis, n (%)	3 (8.1)
Chronic pancreatitis, n (%)	1 (2.7)
Thyroid disease, n (%)	
– hypothyroidism	2 (5.6)
– hyperthyroidism	1 (2.8)
Obesity, n (%)	7 (19.4)
History of intractable vomiting, n (%)	4 (11.1)
7-day mortality, n (%)	4 (11.1)
30-day mortality, n (%)	10 (27.8)
90-day mortality, n (%)	13 (36.1)
All mortality, n (%)	14 (38.9)

Таблица 2

Госпитальные случаи энцефалопатии Вернике

Профиль отделения	Значение
Хирургический — оперативное лечение по поводу заболеваний желудочно-кишечного тракта или печени, n (%)	8 (38,0)
Токсикологический — хроническое злоупотребление алкоголем, n (%)	5 (24,0)
Трансплантация поджелудочной железы и печени, n (%)	4 (19,0)
Терапевтический — декомпенсация заболеваний желудочно-кишечного тракта или печени, n (%)	4 (19,0)

Table 2

Hospital cases of Wernicke's encephalopathy

Department profile	Indicator value
Surgical (surgical treatment for diseases of the gastrointestinal tract or liver), n (%)	8 (38.0)
Toxicological — chronic alcohol abuse, n (%)	5 (24.0)
Transplantation of the pancreas and liver, n (%)	4 (19.0)
Therapeutic — decompensation of diseases of the gastrointestinal tract or liver, n (%)	4 (19.0)

Scale (mRS)), а степень ограничения подвижности пациента — при помощи индекса мобильности Ривермид (ИМР) (Rivermead Mobility Index (RMI)).

Статистический анализ. Использовали критерий Манна–Уитни для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [Me (Q25; Q75)] или средней величины и стандартного отклонения ($M \pm SD$).

Результаты. С января 2018 г. по декабрь 2022 г. в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского находились на лечении 197 926 пациентов, у 36 (0,02%) из них на основании клинических признаков и данных МРТ головного мозга диагностирована ЭВ. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

У 21 пациента диагноз был установлен во время нахождения в стационаре (внутригоспитальная ЭВ) вследствие основного заболевания, по поводу которого он/она были госпитализированы; у 15 — при поступлении — внегоспитальная ЭВ (табл. 1). Из 21 внутригоспитального случая ЭВ 8 (38%) диагностировано у пациентов отделений хирургического профиля, 5 (24%) — в отделениях острых отравлений и экстренной детоксикации, по 4 (19%) — в отделении трансплантации поджелудочной железы и печени и терапевтических отделениях (табл. 2).

Наиболее частой причиной развития ЭВ явилось длительное злоупотребление алкоголем — у 18 больных (50%), у 13 пациентов (36,1%) выявлены заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или печени, у 1 (2,8%) причину развития тиаминовой недостаточности установить не удалось. Этиология ЭВ представлена в табл. 3.

Из 36 пациентов у 23 (63,9%) первым симптомом заболевания было снижение уровня бодрствования, у 5 (13,8%) ЭВ дебютировала глазодвигательными нарушениями, у 2 (5,6%) — атаксией, у 2

Таблица 3

Этиология энцефалопатии Вернике

Причина	Значение
Хроническое злоупотребление алкоголем, <i>n</i> (%)	18 (50,0)
Онкологические заболевания желудочно-кишечного тракта, <i>n</i> (%)	6 (16,7)
Заболевания печени, <i>n</i> (%)	5 (13,8)
– цирроз печени	4 (11,0)
– дисфункция трансплантата печени	1 (2,8)
Заболевания желудочно-кишечного тракта, <i>n</i> (%)	2 (5,6)
– множественные острые язвы антрального отдела желудка, эрозивный антрум-гастрит	1 (2,8)
– дивертикулярная болезнь толстой кишки, перфорация дивертикула, каловый перитонит	1 (2,8)
Алиментарная недостаточность вследствие психогенной анорексии, <i>n</i> (%)	2 (5,6)
Неукротимая рвота после бариатрической операции, <i>n</i> (%)	1 (2,8)
Хроническая болезнь почек, 4-я стадия, <i>n</i> (%)	1 (2,8)
Не установлена, <i>n</i> (%)	1 (2,8)

Table 3

Etiology of Wernicke's encephalopathy

Cause	Indicator value
Chronic alcohol abuse, <i>n</i> (%)	18 (50.0)
Oncological diseases of the gastrointestinal tract, <i>n</i> (%)	6 (16.7)
Liver disease, <i>n</i> (%)	5 (13.8)
– cirrhosis of the liver	4 (11.0)
– liver transplant dysfunction	1 (2.8)
Diseases of the gastrointestinal tract, <i>n</i> (%)	2 (5.6)
– multiple acute ulcers of the antrum of the stomach, erosive antrum-gastritis	1 (2.8)
– diverticular disease of the colon, diverticulum perforation, fecal peritonitis	1 (2.8)
Nutritional insufficiency due to psychogenic anorexia, <i>n</i> (%)	2 (5.6)
Uncontrollable vomiting after bariatric surgery, <i>n</i> (%)	1 (2.8)
Chronic kidney disease stage 4, <i>n</i> (%)	1 (2.8)
Not installed, <i>n</i> (%)	1 (2.8)

(5,6%) — психомоторным возбуждением, у 4 (11,1%) пациентов в дебюте заболевания отмечали снижение уровня бодрствования и глазодвигательные нарушения. Снижение уровня бодрствования за все время госпитализации отмечено у 26 (72,2%) обследованных. Средний балл по ШКГ в дебюте заболевания составил 13 ± 3 балла.

За время госпитализации глазодвигательные нарушения отмечены у 8 пациентов (22,2%), дезориентация — у 22 (61,1%), атаксия — в 5 (13,8%) случаях. Классическая триада симптомов (глазодвигательные нарушения, атаксия, дезориентация или снижение уровня бодрствования) выявлена в 11,1% случаев (4 пациента). Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 4.

Лабораторные показатели у обследованных пациентов представлены в табл. 5. Отклонения лабораторных показателей неспецифичны и, вероятнее всего, связаны с тяжелой сопутствующей соматической патологией (табл. 5). Оценку уровня тиамина мы не проводили, так как учитывая то, что ЭВ является жизнеугрожающим заболеванием, лечение необходимо начинать, основываясь только на клинических данных без лабораторного подтверждения дефицита.

Таблица 4

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Значение
ШКГ в дебюте заболевания, балл	13 ± 3
Дезориентация, <i>n</i> (%)	22 (61,1)
– во времени	6 (16,7)
– в месте и времени	9 (25,0)
– в месте, времени, собственной личности	7 (19,4)
Глазодвигательные нарушения, <i>n</i> (%)	8 (22,2)
– страбизм	4 (11,1)
– частичный горизонтальный парез взора	4 (11,1)
Нистагм, <i>n</i> (%)	7 (19,4)
Диплопия, <i>n</i> (%)	2 (5,6)
Гемианопсия, <i>n</i> (%)	3 (8,3)
Атаксия, <i>n</i> (%)	5 (13,8)
Дисфагия, <i>n</i> (%)	6 (16,7)
Дизартрия, <i>n</i> (%)	9 (25,0)

Примечание: ШКГ — шкала комы Глазго.

Table 4

Clinical characteristics of the patients

Values	Indicator value
GCS at the onset of the disease, score	13 ± 3
Disorientation, <i>n</i> (%)	22 (61.1)
– in time	6 (16.7)
– in place and time	9 (25.0)
– place, time, self	7 (19.4)
Oculomotor disorders, <i>n</i> (%)	8 (22.2)
– strabismus	4 (11.1)
– partial paresis of the gaze	4 (11.1)
Nystagmus, <i>n</i> (%)	7 (19.4)
Diplopia, <i>n</i> (%)	2 (5.6)
Hemianopsia, <i>n</i> (%)	3 (8.3)
Ataxia, <i>n</i> (%)	5 (13.8)
Dysphagia, <i>n</i> (%)	6 (16.7)
Dysarthria, <i>n</i> (%)	9 (25.0)

Note: GCS — Glasgow Coma Scale.

С целью верификации диагноза была выполнена МРТ головного мозга в режимах DWI и T2 FLAIR. У всех пациентов были выявлены симметричные участки повышенного сигнала при исследовании в режиме T2 FLAIR в медиальных отделах обоих зрительных бугров, а в некоторых случаях также в области четверохолмной пластинки и/или околотоварного пространства среднего мозга. В режиме DWI также выявлен симметричный высокий сигнал от данных участков, что является характерным для ЭВ (рис. 1).

Внутривенная инфузия раствора тиамина в суточной дозе 1000 мг проводилась всем пациентам. На фоне терапии тиамином на $4,6 \pm 2,4$ сутки отмечена положительная динамика в виде регресса неврологического дефицита и/или улучшения уровня бодрствования. Динамика уровня бодрствования выживших пациентов (*n* = 22) на фоне терапии тиамином представлена на рис. 2.

Динамика восстановления когнитивных функций (средний балл по КШОПС) 22 выживших пациентов на фоне терапии витамином В1 представлена на рис. 3. Оценка когнитивных функций проводилась с первых дней заболевания у пациентов,

Таблица 5

Лабораторные показатели пациентов

Показатель	Значение
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$3,7 \pm 1,2^*$
Гемоглобин, г/л	$112,9 \pm 32,9^*$
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	$10,5 \pm 6,6^*$
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	$224,8 \pm 137,6$
Общий белок, г/л	$60,7 \pm 12,2^*$
Креатинин, ммоль/л	$128,1 \pm 95,2^*$
Мочевина, ммоль/л	$9,2 \pm 6,9^*$
Билирубин общий, ммоль/л, М [25; 75]	$22,2 [11,1; 34,0]^*$
Холестерин, ммоль/л	$4,9 \pm 2,0$
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л, М [25; 75]	$44,7 [28,4; 72,7]^*$
Аспаргатаминотрансфераза, ЕД/л, М [25; 75]	$55 [29,0; 100,3]^*$
Глюкоза, ммоль/л	$7,0 \pm 2,3^*$
Калий, ммоль/л	$3,8 \pm 1,4$
Натрий, ммоль/л	$140,3 \pm 8,4$
С-реактивный белок	$132,6 \pm 96,8^*$
Международное нормализованное отношение	$1,4 \pm 0,4^*$
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	$30,8 \pm 9,2$
D-димер, мкг/мл	$8,7 \pm 8,5^*$

Примечание: * — отклонение от нормы.

не нуждавшихся в искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Длительность терапии витамином В1 составила $14,1 \pm 7,1$ дня.

Вследствие расстройства дыхания ИВЛ потребовалась 16 пациентам (44,4%). Длительность ИВЛ составила 6 [3,0; 24,5] дней. Трахеостомию выполнили 14 больным (38,9%), зондовое питание проводили 17 пациентам (47,2%), 2 (5,6%) — накладывали гастростому, уретральный и центральный венозный катетеры устанавливали 26 (72,2%) и 16 (44,4%) больным соответственно (табл. 6).

Нецеребральные осложнения, выявленные за время госпитализации, представлены в табл. 7.

Table 5

Laboratory parameters of the patients

Values	Indicator value
Erythrocytes, $\times 10^{12}/l$	$3.7 \pm 1.2^*$
Hemoglobin, g/l	$112.9 \pm 32.9^*$
Leukocytes, $\times 10^9/l$	$10.5 \pm 6.6^*$
Platelets, $\times 10^9/l$	224.8 ± 137.6
Total protein, g/l	$60.7 \pm 12.2^*$
Creatinine, mmol/l	$128.1 \pm 95.2^*$
Urea, mmol/l	$9.2 \pm 6.9^*$
Bilirubin total, mmol/l, M [25; 75]	$22.2 [11.1; 34.0]^*$
Cholesterol, mmol/l	4.9 ± 2.0
Alanine aminotransferase, U/L, M [25; 75]	$44.7 [28.4; 72.7]^*$
Aspartate aminotransferase, U/l, M [25; 75]	$55 [29.0; 100.3]^*$
Glucose, mmol/l	$7.0 \pm 2.3^*$
Potassium, mmol/l	3.8 ± 1.4
Sodium, mmol/l	140.3 ± 8.4
C-reactive protein	$132.6 \pm 96.8^*$
International normalized ratio	$1.4 \pm 0.4^*$
Activated partial thromboplastin time, s	30.8 ± 9.2
D-dimer, $\mu g/ml$	$8.7 \pm 8.5^*$

Note: * — deviation from the norm.

Несмотря на то что всем пациентам с ограничением подвижности проводили мероприятия, направленные на профилактику венозотромботических и трофических осложнений, пневмония диагностирована в 33,3% случаев (12 пациентов), тромбоз глубоких вен нижних конечностей — у 9 пациентов (25,0%), тромбоз легочной артерии — в 11,1% случаев (4 пациента), в том числе фатальная — у 2 пациентов (5,6%).

Хорошие клинические исходы к 30-м суткам от начала заболевания (оценка по МШР 0–2 балла) отмечены у 8 пациентов (22,2%). Способность к передвижению к 30-м суткам от начала заболевания

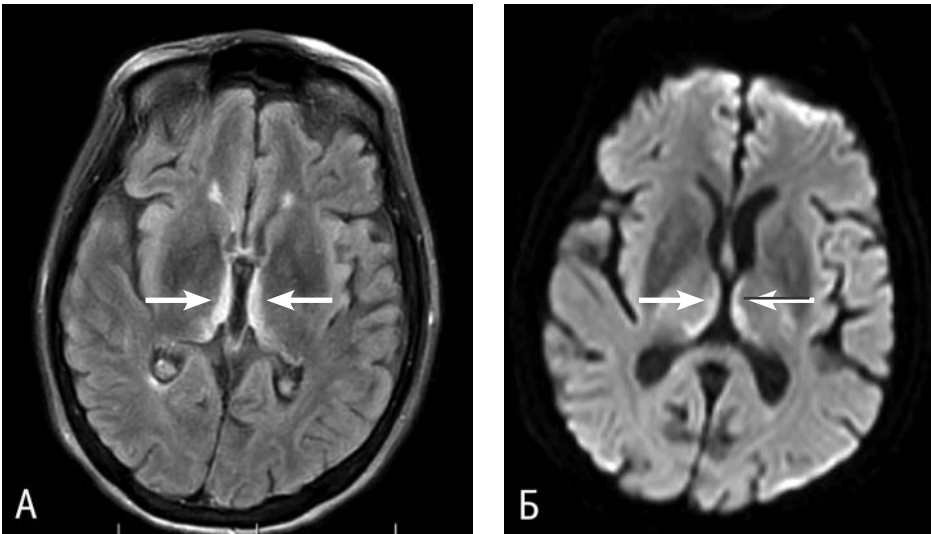


Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга пациента 42 лет с энцефалопатией Вернике, аксиальные срезы: А — в режиме T2 FLAIR; Б — в режиме DWI. Стрелками указаны симметричные участки повышенного сигнала в медиальных отделах обоих зрительных бугров
Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the brain of a patient with Wernicke's encephalopathy, axial section: А — T2 FLAIR; Б — DWI. Arrows indicate symmetrical areas of increased signal in the medial parts of both thalami

Таблица 6

Table 6

Интенсивная терапия у обследованных пациентов

Интенсивная терапия	Значение
Количество больных, которым потребовалась ИВЛ в течение госпитализации, <i>n</i> (%)	16 (44,4)
Длительность ИВЛ, дни, М [25; 75]	6 [3,0; 24,5]
Трахеостомия, <i>n</i> (%)	14 (38,9)
Зондовое питание, <i>n</i> (%)	17 (47,2)
Гастростомия, <i>n</i> (%)	2 (5,6)
Эпистомия, <i>n</i> (%)	1 (2,8)
Дренаж плевральной полости, <i>n</i> (%)	7 (19,4)
Установка уретрального катетера, <i>n</i> (%)	26 (72,2)
Установка центрального венозного катетера, <i>n</i> (%)	16 (44,4)

Примечание: ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

по ИМР оценена на 7 баллов [3; 14] баллов. Функциональные исходы у пациентов к 30-м суткам заболевания по ИБ составили 60 [15; 100] баллов (табл. 8).

Летальность к 90-м суткам составила 36,1% (13 пациентов), общая летальность (1 пациент умер на 125-е сутки госпитализации) — 38,9% (14 пациентов). Во всех 14 случаях причиной летального исхода была декомпенсация тяжелой сопутствующей соматической патологии (табл. 9).

Intensive care in examined patients

Intensive therapy	Indicator value
Number of patients requiring mechanical ventilation during hospitalization, <i>n</i> (%)	16 (44.4)
Mechanical ventilation duration, days, M [25; 75]	6 [3.0; 24.5]
Tracheostomy, <i>n</i> (%)	14 (38.9)
Probe feeding, <i>n</i> (%)	17 (47.2)
Gastrostomy, <i>n</i> (%)	2 (5.6)
Epicystostomy, <i>n</i> (%)	1 (2.8)
Pleural cavity drainage, <i>n</i> (%)	7 (19.4)
Insertion of a urethral catheter, <i>n</i> (%)	26 (72.2)
Insertion of a central venous catheter, <i>n</i> (%)	16 (44.4)

Достоверных различий по клиническим и функциональным исходам к 30-м суткам от дебюта заболевания, а также по частоте наступления летального исхода у пациентов с вне- и внутригоспитальной ЭВ не выявлено (табл. 10).

Для выявления предикторов исходов у пациентов с ЭВ оценены демографические, клинические и радиологические показатели.

Достоверных различий клинических исходов заболевания у мужчин и женщин выявлено не было:

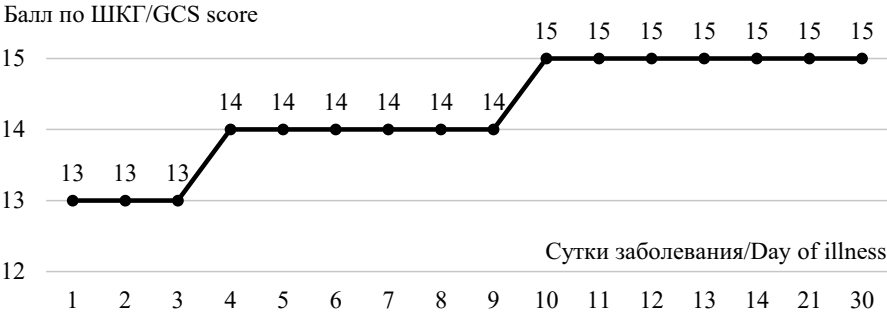


Рис. 2. Динамика восстановления уровня бодрствования по шкале комы Глазго выживших пациентов на фоне терапии тиамин

Примечание: ШКТГ — шкала комы Глазго

Fig. 2. Dynamics of the recovery of the level of wakefulness of surviving patients during thiamine therapy

Note: GCS — Glasgow Coma Scale



Рис. 3. Динамика восстановления когнитивных функций выживших пациентов на фоне терапии витамином В1

Примечание: КШОПС — краткая шкала оценки психического статуса

Fig. 3. Dynamics of recovery of cognitive functions of surviving patients on the background of vitamin B1 therapy

Note: MMSE — Mini-mental State Examination

Таблица 7

Нецеребральные осложнения у пациентов

Осложнение	Значение
Пневмония, <i>n</i> (%)	12 (33,3)
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей, <i>n</i> (%)	9 (25,0)
Тромбоэмболия легочной артерии, <i>n</i> (%)	4 (11,1)
Фатальная тромбоэмболия легочной артерии, <i>n</i> (%)	2 (5,6)
Острая задержка мочи, <i>n</i> (%)	2 (5,6)
Мезентериальный тромбоз, <i>n</i> (%)	1 (2,8)
Парез кишечника, <i>n</i> (%)	1 (2,8)
Сепсис, <i>n</i> (%)	2 (5,6)
Желудочно-кишечное кровотечение, <i>n</i> (%)	3 (8,3)
Гидроторакс, <i>n</i> (%)	9 (25)
Мочевая инфекция, <i>n</i> (%)	1 (2,8)

Table 7

Non-cerebral complications in the patients (*n* = 36)

Complication	Indicator value
Pneumonia, <i>n</i> (%)	12 (33.3)
Deep vein thrombosis of the lower extremities, <i>n</i> (%)	9 (25.0)
Pulmonary embolism, <i>n</i> (%)	4 (11.1)
Fatal pulmonary embolism, <i>n</i> (%)	2 (5.6)
Acute urinary retention, <i>n</i> (%)	2 (5.6)
Mesenteric thrombosis, <i>n</i> (%)	1 (2.8)
Intestinal paresis, <i>n</i> (%)	1 (2.8)
Sepsis, <i>n</i> (%)	2 (5.6)
Gastrointestinal bleeding, <i>n</i> (%)	3 (8.3)
Hydrothorax, <i>n</i> (%)	9 (25)
Urinary infection, <i>n</i> (%)	1 (2.8)

МРШ 0–2 балла на 30-е сутки у 23,5% мужчин и 21% женщин ($p > 0,05$).

Анализ влияния возраста на клинические исходы ЭВ выявил, что у пациентов в возрасте 55 лет и старше неблагоприятный исход наступал достоверно чаще, чем у более молодых пациентов: летальность 47,6% (10 пациентов) против 26,7% (4 случая) соответственно, $p < 0,05$.

В качестве клинических предикторов исходов у пациентов с ЭВ были оценены уровень бодрствования и глазодвигательные нарушения в дебюте заболевания. Частота благоприятных исходов госпитализации была выше у пациентов с ясным сознанием (МШР 0–2 балла на 30-е сутки: 38,5% против 13,1%, $p < 0,05$). Летальность у пациентов с глазодвигательными нарушениями в дебюте заболевания была достоверно выше, чем у пациентов без глазодвигательных нарушений (50% против 35,7%, $p < 0,05$).

В качестве нейровизуализационного предиктора исхода ЭВ оценена локализация патологических изменений на МРТ головного мозга. Летальность у пациентов с гиперинтенсивным сигналом только в медиальных отделах таламусов была достоверно ниже, чем у пациентов с очагами поражения, локализованными в дорсомедиальных отделах зрительных бугров и в области, окружающей водопровод, или четверохолмной пластинки (26,7% против 50,0% и 46,2% соответственно, $p < 0,05$).

Таблица 8

Функциональные и клинические исходы заболевания на 30-е сутки наблюдения

Показатель	Значение
Оценка по МШР 0–2 балла, <i>n</i> (%)	8 (22,2)
Оценка по МШР 3–4 балла, <i>n</i> (%)	7 (19,4)
Оценка по МШР 5 баллов, <i>n</i> (%)	11 (30,6)
Оценка по МШР 6 баллов, <i>n</i> (%)	10 (27,8)
Оценка по ИБ, балл, М [25; 75]	60 [15; 100]
Оценка по ИМР, балл, М [25; 75]	7 [3; 14]

Примечание: МШР — модифицированная шкала Рэнкина; ИБ — индекс активности повседневной жизни Бартел; ИМР — индекс мобильности Ривермид.

Table 8

Functional and clinical outcomes on day 30 of the disease

Values	Indicator value
mRS score 0–2 points, <i>n</i> (%)	8 (22.2)
mRS score 3–4 points, <i>n</i> (%)	7 (19.4)
mRS score 5 points, <i>n</i> (%)	11 (30.6)
mRS score 6 points, <i>n</i> (%)	10 (27.8)
BI score, score, М [25; 75]	60 [15; 100]
RMI score, score, М [25; 75]	7 [3; 14]

Note: mRS — Modified Rankin Scale; BI — Barthel Index; RMI — Rivermead Mobility Index.

Таблица 9

Причины летального исхода (*n* = 36)

Причина	Значение
Церебральная причина, <i>n</i> (%)	0
Нецеребральная причина, <i>n</i> (%)	14 (38,9)
– фатальная тромбоэмболия легочной артерии	2 (5,6)
– сепсис	3 (8,3)
– печеночно-клеточная недостаточность	8 (22,2)
– почечная недостаточность	1 (2,8)

Table 9

Causes of death (*n* = 36)

Cause	Indicator value
Cerebral cause, <i>n</i> (%)	0
Non-cerebral cause, <i>n</i> (%)	14 (38.9)
– fatal pulmonary embolism	2 (5.6)
– sepsis	3 (8.3)
– hepatocellular insufficiency	8 (22.2)
– kidney failure	1 (2.8)

Обсуждение. ЭВ — жизнеугрожающее состояние. Поздняя диагностика и несвоевременно начатое лечение могут приводить к необратимым изменениям головного мозга, тяжелой инвалидизации и летальному исходу [18]. Опубликованных систематизированных данных о причинах, диагностике и эффективности лечения ЭВ в Российской Федерации в настоящее время нет. В нашем исследовании обобщены результаты наблюдения 36 пациентов, находившихся на лечении в многопрофильном стационаре. Мы наблюдали ЭВ вследствие длительного злоупотребления алкоголем, заболеваний желудочно-кишечного тракта и печени, психогенной анорексии, неукротимой рвоты и хронической болезни почек.

Классическую триаду симптомов (офтальмопарез, атаксия конечностей, дезориентация или снижение

Таблица 10

Функциональные и клинические исходы заболевания на 30-е сутки у пациентов с вне- и внутригоспитальной энцефалопатией Вернике

Показатель	Группы больных		p
	Госпитальная ЭВ, n = 21	Внегоспитальная ЭВ, n = 15	
Оценка по МШР 0–2 балла, n (%)	3 (14,3)	5 (33,3)	> 0,05
Оценка по МШР 3–4 балла, n (%)	3 (14,3)	4 (26,7)	> 0,05
Оценка по МШР 5 баллов, n (%)	8 (38,1)	3 (20,0)	> 0,05
Оценка по МШР 6 баллов, n (%)	7 (33,3)	3 (20,0)	> 0,05
Оценка по ИБ, балл, M [25; 75]	70 [25; 100]	60 [15; 90]	> 0,05
Оценка по ИМР, балл, M [25; 75]	10 [4; 14]	7 [2; 13]	> 0,05

Примечание: ЭВ — энцефалопатия Вернике; МШР — модифицированная шкала Рэнкина; ИБ — индекс активности повседневной жизни Бартел; ИМР — индекс мобильности Ривермид.

Table 10

Functional and clinical outcomes of the disease on day 30 in patients with out-of-hospital and in-hospital Wernicke encephalopathy

Values	Patient groups		p
	In-hospital WE, n = 21	Out-of-hospital WE, n = 15	
mRS score 0–2 points, n (%)	3 (14.3)	5 (33.3)	> 0.05
mRS score 3–4 points, n (%)	3 (14.3)	4 (26.7)	> 0.05
mRS score 5 points, n (%)	8 (38.1)	3 (20.0)	> 0.05
mRS score 6 points, n (%)	7 (33.3)	3 (20.0)	> 0.05
BI score, score, M [25; 75]	70 [25; 100]	60 [15; 90]	> 0.05
RMI score, score, M [25; 75]	10 [4; 14]	7 [2; 13]	> 0.05

Note: WE — Wernicke's encephalopathy; mRS — Modified Rankin Scale; BI — Barthel Index; RMI — Rivermead Mobility Index.

уровня бодрствования) выявляют только в 10–16,5% случаев ЭВ, в то время как почти у 19% пациентов не отмечают ни одного из этих симптомов [15, 19]. В нашем исследовании сочетание всех трех клинических симптомов было выявлено в 11,1% случаев. Кроме того, у пациентов с ЭВ могут быть и другие симптомы, такие как нарушение памяти, птоз, вестибулярная дисфункция без потери слуха, артериальная гипотензия, гипотермия, а также кататония [20–22]. Многообразие клинических симптомов, а также невысокая настороженность врачей в отношении ЭВ (до 80% случаев ЭВ не выявляются во время обычного клинического обследования) затрудняют диагностику и своевременное начало лечения [15].

У большинства пациентов с ЭВ развиваются расстройства сознания и дыхания, которые требуют ИВЛ. Количество больных, которым потребовалась ИВЛ в течение госпитализации в нашем стационаре, составило 44,4%. Неотложная диагностика позволяет избежать развития аспирационного синдрома, связанного с расстройствами сознания и дыхания. Для установления диагноза необходим тщательный анализ анамнестических сведений, клинической и радиологической картины, который позволяет избежать гипердиагностики острых нарушений мозгового кровообращения. Отклонения лабораторных показателей, выявленные у наших пациентов, были неспецифичны и, вероятнее всего, связаны

с тяжелой сопутствующей соматической патологией. Оценка уровня витамина В1 до начала терапии может проводиться для подтверждения предполагаемого дефицита [23]. Концентрацию тиамина можно измерить в плазме или сыворотке крови, однако до 90% витамина В1 находится в эритроцитах и лейкоцитах, и лишь менее 10% содержится в плазме [23, 24]. В связи с этим оценка уровня тиамина в плазме или сыворотке крови имеет низкую чувствительность и специфичность [24, 25]. Мы не проводили оценку уровня тиамина, лечение начинали незамедлительно, основываясь только лишь на клинических данных без лабораторного подтверждения дефицита.

Следует помнить, что пациент с ЭВ — это пациент с ограничением подвижности, следовательно, необходимы мероприятия, направленные на профилактику венозотромботических и трофических осложнений. Несмотря на то что в нашем исследовании всем пациентам с ограничением подвижности мы проводили данные мероприятия, пневмония выявлена у 33,3% пациентов, тромбоз глубоких вен нижних конечностей — у 25,0%, тромбоз эмболия легочной артерии — у 11,1% пациентов, в т.ч. фатальная — у 5,6%.

Протокол лечения ЭВ (1000 мг внутривенно) не предусмотрен инструкцией по применению тиамина (разрешенные пути введения — внутрь и внутримышечно); в нашем исследовании терапию назначали на основании решения врачебной комиссии. Передозировка тиамином маловероятна, так как витамины группы В являются водорастворимыми.

Тяжелая сопутствующая соматическая патология, обусловившая развитие тиаминовой недостаточности и, как следствие, ЭВ, даже при своевременной диагностике и раннем начале лечения не гарантирует благоприятного исхода заболевания. Так, в нашем исследовании летальность составила 38,9%. Однако церебральная причина летального исхода не выявлена ни у одного пациента. Хорошие клинические исходы к 30-м суткам от начала заболевания отмечены в 22,2% случаев, достоверных различий по клиническим и функциональным исходам к 30-м суткам, а также по частоте наступления летального исхода у пациентов с вне- и внутригоспитальной ЭВ выявлено не было. Предикторами неблагоприятного исхода у пациентов с ЭВ являются возраст 55 лет и старше, снижение уровня бодрствования за время госпитализации, глазодвигательные нарушения в дебюте заболевания и локализация очагов поражения не только в дорсомедиальных отделах таламусов, но и в области, окружающей водопровод, и/или четверохолмной пластинки.

Заключение. Наиболее частыми причинами развития ЭВ являются длительное злоупотребление алкоголем (50%) и заболевания желудочно-кишечного тракта или печени (36,1%). Снижение уровня бодрствования выявлено у 63,9% пациентов в дебюте заболевания и у 72,2% — за все время госпитализации. У всех пациентов при МРТ головного мозга выявлены симметричные участки повышенного сигнала в режимах T2 FLAIR и DWI в медиальных отделах обоих таламусов, а в некоторых случаях также

в области четверохолмной пластинки и/или перивентрикулярного пространства среднего мозга. Оценка уровня тиамина крови не является обязательной перед стартом терапии, введение тиамином необходимо начинать без лабораторного подтверждения дефицита. Превентивное назначение тиамина в дозе 1000 мг в сутки оправдано при любом клиническом подозрении на энцефалопатию Вернике. В нашем исследовании летальность у пациентов с энцефалопатией Вернике на 90-е сутки от развития заболевания составила 38,9%, что связано с тяжелой сопутствующей соматической патологией, обусловившей развитие тиаминовой недостаточности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Корсаков С.С. Курс психиатрии: в 2 т. 2-е изд. Москва: Типо-литография В. Рихтер, 1901. Т. 1. 677 с.; Т. 2. 679 с. [Korsakov S.S. Course of psychiatry: in 2 volumes. 2nd ed. Moscow: Typo-lithography V. Richter, 1901. T. 1. 677 p.; T. 2. 679 p. (In Russ.)].
2. Thomson AD, Cook CC, Guerrini I, Sheedy D, Harper C, Marshall EJ. Wernicke's encephalopathy revisited. Translation of the case history section of the original manuscript by Carl Wernicke 'Lehrbuch der Gehirnkrankheiten für Aerzte und Studierende' (1881) with a commentary. *Alcohol Alcohol*. 2008;43(2):174–179. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agm144>
3. Osiezagha K., Ali S., Freeman C., Barker N.C., Jabeen S., Maitra S. et al. Thiamine deficiency and delirium. *Innov Clin Neurosci*. 2013;10(4):26–32.
4. Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA; EFNS. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol*. 2010;17(12):1408–1418. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03153.x>
5. Zuccoli G, Santa Cruz D, Bertolini M, Rovira A, Gallucci M, Carollo C, Pipitone N. MR imaging findings in 56 patients with Wernicke encephalopathy: nonalcoholics may differ from alcoholics. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(1):171–176. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1280>
6. Di Giuliano F, Picchi E, Scaggiante J, Ferrante P, Misciasci T, Da Ros V et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome and Wernicke encephalopathy in patient with acute graft-versus-host disease. *Radiol Case Rep*. 2019;14(8):971–976. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2019.05.024>
7. Zuccoli G, Gallucci M, Capellades J, Regnicolo L, Tumiatì B, Giadàs TC et al. Wernicke encephalopathy: MR findings at clinical presentation in twenty-six alcoholic and nonalcoholic patients. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(7):1328–1331. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A0544>
8. Manzo G, De Gennaro A, Cozzolino A, Serino A, Fenza G, Manto A. MR imaging findings in alcoholic and nonalcoholic acute Wernicke's encephalopathy: a review. *Biomed Res Int*. 2014;2014:503596. <https://doi.org/10.1155/2014/503596>
9. Harper C, Fornes P, Duyckaerts C, Lecomte D, Hauw JJ. An international perspective on the prevalence of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Metab Brain Dis*. 1995;10(1):17–24. <https://doi.org/10.1007/BF01991779>
10. Chaves LC, Faintuch J, Kahwage S, Alencar Fde A. A cluster of polyneuropathy and Wernicke-Korsakoff syndrome in a bariatric unit. *Obes Surg*. 2002;12(3):328–334. <https://doi.org/10.1381/096089202321088093>
11. Naidoo D.P., Bramdev A., Cooper K. Autopsy prevalence of Wernicke's encephalopathy in alcohol-related disease. *S Afr Med J*. 1996;86(9):1110–1112.
12. Institute of Medicine Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and Its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B₆, Folate, Vitamin B₁₂, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: Food and Nutrition Board, National Academy Press; 1998.
13. Bal B.S., Finelli F.C., Shope T.R., Koch T.R. Nutritional deficiencies after bariatric surgery. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(9):544–556. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.48>
14. Stroh C., Meyer F., Manger T. Beriberi, a severe complication after metabolic surgery: review of the literature. *Obes Facts*. 2014;7(4):246–252. <https://doi.org/10.1159/000366012>
15. Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R. Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986;49(4):341–345. <https://doi.org/10.1136/jnnp.49.4.341>
16. Xiong GL, Kenedl CA. Wernicke-Korsakoff syndrome treatment & management. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/288379-treatment?form=fpf> [Accessed 23.08.2023]
17. Patel S, Topiwala K, Hudson L. Wernicke's Encephalopathy. *Cureus*. 2018;10(8):e3187. <https://doi.org/10.7759/cureus.3187>
18. Рамазанов Г.Р., Ковалева Э.А., Степанов В.Н., Коригова Х.В., Шевченко Е.В., Забродская Я.В., Петриков С.С. Клинические случаи энцефалопатии Вернике. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2020;9(2):292–297. [Ramazanov GR, Kovaleva EA, Stepanov VN, Korigova HV, Shevchenko EV, Zabrodskaya YV, Petrikov SS. Clinical Cases of Wernicke Encephalopathy. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care" (Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'»)*. 2020;9(2):292–297. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-292-297>
19. Ahmed S, Ahmed D, Salah SA, Mathew J, Yousaf Z. Wernicke's encephalopathy associated with transient gestational hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum. *Cureus*. 2020;12(8):e10012. <https://doi.org/10.7759/cureus.10012>
20. Ahmed S, Akadiri T V, Ata S, Ayub S. An Unusual Presentation of Catatonia in Non-alcoholic Wernicke Encephalopathy. *Cureus*. 2021;13(1):e12537. <https://doi.org/10.7759/cureus.12537>
21. Victor M, Adams RD, Collins GH. The Wernicke-Korsakoff Syndrome and Related Neurologic Disorders Due to Alcoholism and Malnutrition. Philadelphia, PA: FA Davis; 1989.
22. Thomson AD, Cook CC, Touquet R, Henry JA; Royal College of Physicians, London. The Royal College of Physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and Emergency Department. *Alcohol Alcohol*. 2002;37(6):513–521. <https://doi.org/10.1093/alcalc/37.6.513>
23. Frank L.L. Thiamin in clinical practice. *J Parenter Enter Nutr*. 2015;39(5):503–520. <https://doi.org/10.1177/0148607114565245>
24. Whitfield K.C., Bourassa M.W., Adamolekun B., Bergeron G., Bettendorff L., Brown K.H. et al. Thiamine deficiency disorders: diagnosis, prevalence, and a roadmap for global control programs. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1430(1):3. <https://doi.org/10.1111/nyas.13919>
25. Talwar D., Davidson H., Cooney J., St. JO'Reilly D. Vitamin B1 status assessed by direct measurement of thiamin pyrophosphate in erythrocytes or whole blood by HPLC: comparison with erythrocyte transketolase activation assay. *Clin Chem*. 2000;46(5):704–710.