

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

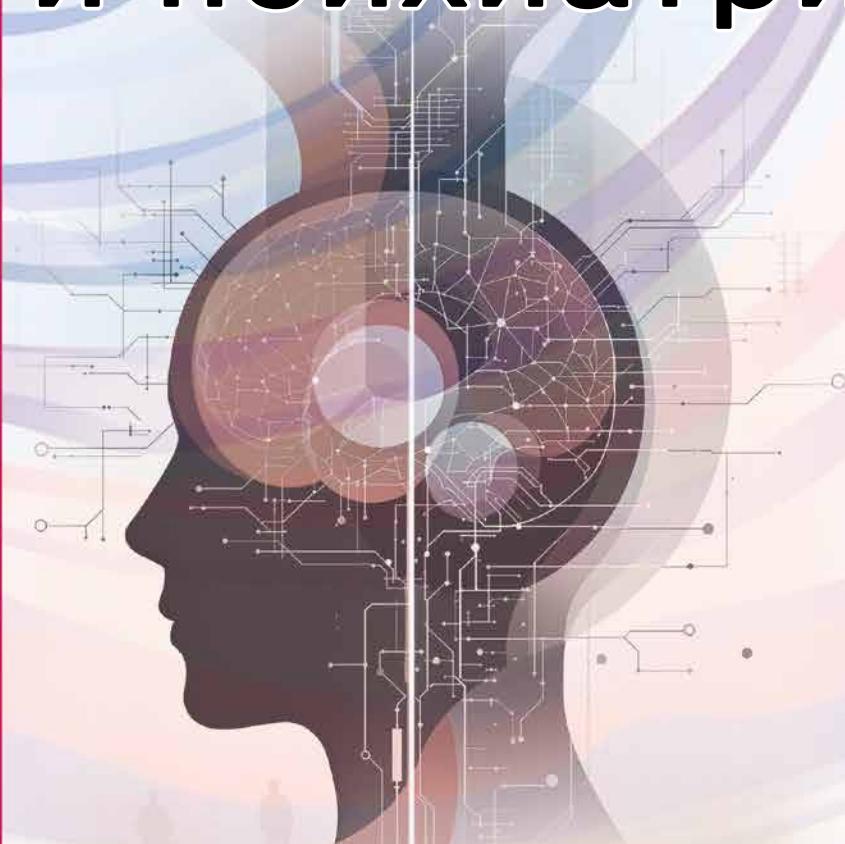
№ 2 / 2025



MEDICAL ALPHABET & Neurology
& Psychiatry

Russian Professional Medical Journal

Неврология и психиатрия (1)



www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com



Научный сайт журнала
www.med-alphabets.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфмед»
+7 (495) 616-48-00
medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства

Татьяна Владимировна Синицка

Адрес редакции

Москва, ул. Академика Королева,
13, стр. 1, оф. 720

Главный редактор журнала

Сергей Сергеевич Петриков
д.м.н., проф., член-корр. РАН

Руководитель проекта
«Неврология и психиатрия»

Светлана Владиславовна Фомина
medalfavit@inbox.ru

Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной
деятельности

Борис Борисович Будовиц
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК (IIQ).
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат
редакции журнала «Медицинский
алфавит». Любое воспроизведение
материалов и иллюстраций
допускается с письменного
разрешения издателя и указанием
ссылки на журнал.

К публикации принимаются статьи,
подготовленные в соответствии
с правилами редакции.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов.

За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.

В научной электронной библиотеке
elibrary.ru доступны полные тексты
статьй. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, телевидения и радиовещания
и средств массовых
коммуникаций. Свидетельство
о регистрации средства массовой
информации ПИ №7711514
04.01.2002.

Подписка: на портале
www.medalfavit.ru, e-mail: podpiska.ma@mail.ru, «Почта России»,
«Урал-Пресс» индексы: 014824,
014400, 014161, 014355, 014160

Периодичность: 36 выпусков в год.

Подписано в печать 05.03.2025

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2025

Содержание

- 7 **Алгоритм диагностики и лечения головокружения.
Помощь практикующему врачу**
С.А. Макаров, А.Л. Гусева
- 14 **Цереброваскулярная патология у детей с расстройствами речевого
развития. Возможности коррекции микротоковой рефлексотерапией (МТРТ)
под контролем ультразвуковой допплерографии**
М.Ф. Абрамова, Т.А. Гаврилова, И.А. Степанова
- 22 **Клинико-нейрофизиологические особенности трепора при бруксизме
и фокальных дистониях**
*О.В. Мизурова (Бульдяева), О.Р. Орлова, В.В. Котляров, П.Н. Яковлева,
Д.А. Красавина*
- 29 **Биомаркеры нейровоспаления и микроциркуляторной дисфункции при болезни
Альцгеймера: комплексная оценка патогенетической и диагностической роли**
*А.К. Миночкин, В.Ю. Лобзин, Н.Н. Сушенцева, О.С. Попов, С.В. Апалько,
Ю.П. Коптева, С.Д. Пономарева, С.Г. Щербак*
- 39 **Клинический случай косоглазия, обусловленный воспалением
нижней прямой мышцы глаза**
М.Ф. Магомаев, Л.Г. Гейбатова, З.Р. Умаханова, Н.М. Магомаева, С.М. Магомаева
- 41 **Парадоксальная психоневрология: необычное течение обычных заболеваний**
И.В. Дамулин
- 48 **Клиническая типология стереотипий у детей**
Л.Ж. Аттаева, И.В. Макаров
- 52 **Вальпроевая кислота: историческая справка и перспективы применения
в ургентной психиатрической практике**
В.Л. Козловский, А.С. Забродина
- 56 **Наследственная диффузная лейкоэнцефалопатия с аксональными сфероидами:
описание клинического случая**
Е.С. Остапчук, О.П. Глинин, М.В. Малахов
- 59 **Биологические ритмы и функциональная асимметрия головного мозга**
*И.А. Лебедев, Ю.В. Болдырева, К.Б. Абрамов, И.О. Муравьев,
Л.А. Данилова, Ю.С. Воронова, И.А. Аптекарь*
- 63 **Синдром кольцевой хромосомы 14 или г(14). Клинические случаи**
Л.Б. Новикова, Н.М. Файзуллина, А.П. Акопян, К.М. Зюльце

Журнал «Медицинский алфавит» включен
в перечень научных рецензируемых изданий, ре-
комендованных Высшей аттестационной комиссией
Минобрнауки России для опубликования основных
научных результатов диссертаций на соискание уче-
ных степеней кандидата и доктора наук (II квартиль)
по специальностям:

- 3.1.2 Челюстно-лицевая хирургия (медицинские науки),
3.1.17 Психиатрия и наркология (медицинские науки),
3.1.19 Эндокринология (медицинские науки),
3.1.21 Педиатрия (медицинские науки),
3.1.22 Инфекционные болезни (медицинские науки),
3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки),
3.1.30 Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки),
3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная ме-
дицина, лечебная физкультура, курортология
и физиотерапия (медицинские науки).
- 3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки),
3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки),
3.1.7 Стоматология (медицинские науки),
3.1.9 Хирургия (медицинские науки),
3.1.12 Анестезиология и реаниматология (медицин-
ские науки);
3.1.18 Внутренние болезни (медицинские науки),
3.1.20 Кардиология (медицинские науки),
3.1.23 Дерматовенерология (медицинские науки),
3.1.24 Неврология (медицинские науки),
3.1.27 Ревматология (медицинские науки),
3.1.29 Пульмонология (медицинские науки),
3.2.1 Гигиена (медицинские науки),
3.2.2 Эпидемиология (медицинские науки),
3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика (ме-
дицинские науки),

3.1.2 Челюстно-лицевая хирургия (медицинские науки),
3.1.17 Психиатрия и наркология (медицинские науки),
3.1.19 Эндокринология (медицинские науки),
3.1.21 Педиатрия (медицинские науки),
3.1.22 Инфекционные болезни (медицинские науки),
3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки),
3.1.30 Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки),
3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная ме-
дицина, лечебная физкультура, курортология
и физиотерапия (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в меж-
дународном научном сообществе и расширением
его индексирования в научнотематических базах данных
Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref и т.п. просим
оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец для цитирования: Остроумова О.Д., Бато-
кина С.В., Эбзеева Е.Ю., Шаталова Н.А. Лекарственные
средства, прием которых ассоциирован с развитием
лекарственно-индуцированной (медикаментозной)
депрессии. Медицинский алфавит. 2020; (11): 36–45.
<https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-36-45>

Journal's Website
www.med-alphabet.com

Publishing House's Website
www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief
Tatyana Sinitcka

Alfmed Publishing
+7 (495) 616-4800
medalfavit@mail.ru
Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office
Office 720, Bldg. 1, 13 Academician
Korolev Str.,
Moscow, Russia

Editor-in-Chief
Sergey Petrikov
Corr. Member of RAS, Doctor
of Medical Sciences (habil.), Professor

Neurology and Psychiatry Medicine'
Project Manager
Svetlana Fomina
medalfavit@inbox.ru

Promotion and Distribution
Boris Budovich
medalfavit_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is
included into the list of scientific
peer-reviewed periodicals
recommended by the Higher
Attestation Commission of the
Ministry of Education and Science
of Russia for publishing scientific
results of dissertations for the
degree of Candidate and Doctor
of Sciences (IIQ).

Authors' materials do not necessarily
reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights
on materials printed belong to the
Editorial Office from the time of their
receipt. Any reproduction of materials
is allowed with a reference to the
Medical Alphabet after a written
permission of the publisher.

Only articles prepared
in accordance with the Editorial
Office's rules are accepted
for publication.

The Editorial Office is not responsible
for content of ads.

Authors are responsible for the
accuracy of information, the
correctness of citations and
bibliographic data.

The full texts of our articles
are available at elibrary.ru.
DOI is assigned to each article.
Registered at the Federal Service
for Supervision of Mass Media,
Telecommunications, and Protection
of Cultural Heritage. Registration
ПИ №. 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 36 issues
per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Price: free.

Signed for press: 05 March 2025.
© 2025 Medical Alphabet

Contents

- 7 **Algorithm for diagnosis and treatment of dizziness.**
Assistance for practicing physicians
S. A. Makarov, A. L. Guseva
- 14 **Cerebrovascular pathology in children with the speech development disorders.**
**Treatment options of transcranial microcurrent reflexology (TMR)
under control of ultrasound Dopplerography**
M. F. Abramova, T. A. Gavrilova, I. A. Stepanova
- 22 **Clinical and neurophysiologic features of tremor in bruxism and focal dystonias**
O. V. Mizurova (Buldyanova), O. R. Orlova, V. V. Kotlyarov, P. N. Iakovleva, D. A. Krasavina
- 29 **Biomarkers of neuroinflammation and microcirculatory dysfunction in Alzheimer's
disease: a comprehensive assessment of the pathogenetic and diagnostic role**
*A. K. Minochkin, V. Yu. Lobzin, N. N. Sushentseva, O. S. Popov, S. V. Apalko, Yu. P. Kopteva,
S. D. Ponomareva, S. G. Shcherbak*
- 39 **A clinical case of strabismus caused by inflammation of the inferior
rectus muscle of the eye**
M. F. Magomaev, L. G. Geybatova, Z. R. Umakhanova, N. M. Magomaeva, S. M. Magomaeva
- 41 **Paradoxical neuropsychiatry: an unusual course
of common diseases**
I. V. Damulin
- 48 **Clinical typology of stereotypes in children**
L. Zh. Attaeva, I. V. Makarov
- 52 **Valproic acid: historical background and prospects for use
in urgent psychiatric practice**
V. L. Kozlovskii, A. S. Zabrodina
- 56 **Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids:
description of a clinical case**
E. S. Ostapchuk, O. P. Glinin, M. V. Malahov
- 59 **Biological rhythms and functional asymmetry of the brain**
*I. A. Lebedev, Yu. V. Boldyreva, K. B. Abramov, I. O. Muravyov, L. A. Danilova,
Yu. S. Voronova, I. A. Aptekar*
- 63 **Ring chromosome 14 syndrome or R(14). Clinical cases**
L. B. Novikova, N. M. Faizullina, A. P. Akopian, K. M. Zultsle

The Medical Alphabet is included into the list of
scientific peer-reviewed periodicals recommended
by the Higher Attestation Commission of the Ministry of
Education and Science of Russia for publishing scientific
results of dissertations for the degree of PhD and Doctor
of Sciences (habil.) (II q) in the following specialties:

- 3.1.4 Obstetrics and gynecology (Medical sciences),
3.1.6 Oncology, radiation therapy (Medical sciences),
3.1.7 Dentistry (Medical sciences),
3.1.9 Surgery (Medical sciences),
3.1.12 Anesthesiology and resuscitation (Medical sciences),
3.1.18 Internal medicine (Medical sciences),
3.1.20 Cardiology (Medical sciences),
3.1.23 Dermatovenereology (Medical sciences),
3.1.24 Neurology (Medical sciences),
3.1.27 Rheumatology (Medical sciences),
3.1.29 Pulmonology (Medical sciences),
3.2.1 Hygiene (Medical sciences),
3.2.2 Epidemiology (Medical sciences),
3.3.8 Clinical laboratory diagnostics (Medical sciences),
3.1.2 Oral and maxillofacial surgery (Medical sciences),

- 3.1.17 Psychiatry and narcology (Medical sciences),
3.1.19 Endocrinology (Medical sciences),
3.1.21 Pediatrics (Medical sciences),
3.1.22 Infectious diseases (Medical sciences),
3.1.25 Radiation diagnostics (Medical sciences),
3.1.30 Gastroenterology and dietology (Medical sciences),
3.1.33 Rehabilitation medicine, sports medicine, exercise
therapy, balneology and physiotherapy (Medical
sciences).

Due to promotion of the journal's content in the
international scientific community and indexing it in scientific
databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat,
Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations
according to the sample.

Citation sample: Ostroumova O. D., Batyukina C. V.,
Ebzeeva E. Yu., Shatalova N. A. Medications associated
with development of drug-induced depression. *Medical
alphabet*. 2020; (11): 36–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-36-45>

Главный редактор журнала

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН,
директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология, инфекционные болезни, гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология в общей врачебной практике»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (Волгоград)

Балан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбара Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФППОВ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава РФ (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

Орлова Светлана Владимировна («Диетология и нутрициология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, проф. кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Филатова Елена Глебовна («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Редакционная коллегия серии «Неврология и психиатрия»

Научный редактор

Филатова Елена Глебовна (Москва), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Баринов Алексей Николаевич (Москва), к.м.н., зав. кафедрой неврологии и психотерапии Медицинской академии МЕДСИ

Воробьева Ольга Владимировна (Москва), д.м.н., проф. ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Голубев Валерий Леонидович (Москва), д.м.н., проф. ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский университет)

Данилов Алексей Борисович (Москва), д.м.н., проф. ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Дамулин Игорь Владимирович (Москва), д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Дюкова Галина Михайловна (Москва), д.м.н., проф. ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Журавлева Марина Владимировна (Москва), д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Захаров Владимир Владимирович (Москва), д.м.н., проф. кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Иванов Михаил Владимирович (Санкт-Петербург), д.м.н., проф. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Минздрава России

Камчатнов Павел Рудольфович (Москва), д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Козловский Владимир Леонидович (Санкт-Петербург), д.м.н. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Минздрава России

Костенко Елена Владимировна (Москва), д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова», г.н.с. ГАУЗ «МНПЦ медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» ДЗ Москвы

Мазо Галина Элена (Санкт-Петербург), д.м.н., г.н.с. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Минздрава России

Макаров Игорь Владимирович (Санкт-Петербург), д.м.н., проф. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Минздрава России; гл. внештатный детский специалист-психиатр Минздрава в Северо-Западном федеральном округе, председатель секции детской психиатрии Российского общества психиатров

Наприенко Маргарита Валентиновна (Москва), д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Путилина Марина Викторовна (Москва), д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России

Семенова Наталья Владимировна (Санкт-Петербург), д.м.н., г.н.с. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Минздрава России

Сиволап Юрий Павлович (Москва), д.м.н., проф. кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»

Скоромец Александр Анисимович (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., акад. РАН, ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России

Торопцова Наталья Владимировна (Москва), д.м.н., зав. лабораторией остеопороза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой»

Шавловская Ольга Александровна (Москва), д.м.н., в.н.с. НИО неврологии НИПП биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Editor-in-Chief

Petrikov S.S., doctor of medical sciences (habil.), professor, director of Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V.G. (*Epidemiology, Infectious diseases, Hygiene*), DMSci (habil.), professor, RAS academician, Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E.V. (*Diagnostics and Oncotherapy*), DMSci (habil.), professor, National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A.R. (*Rheumatology in general medical practice*), DMSci (habil.), professor, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V.E. (*Modern Gynecology*), DMSci (habil.), professor, vice president of the Russian Menopause Association, Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O.L. (*Comorbid Conditions*), DMSci (habil.), professor, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N.F. (*Modern Functional Diagnostics*), DMSci (habil.), professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V.L. (*Neurology and Psychiatry*), DMSci (habil.), professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Evdokimov E.A. (*Emergency Medicine*), DMSci (habil.), professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova L.S. (*Dermatology*), DMSci (habil.), professor, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I.V. (*Modern Gynecology*), DMSci (habil.), professor, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Kulakov A.A. (*Dentistry*), DMSci (habil.), professor, RASc corr. member, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O.N. (*Practical Gastroenterology*), DMSci (habil.), professor, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Orlova N.V. (*Modern Polyclinic*), DMSci (habil.), professor, Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Orlova S.V. (*Dietetics and Nutrition*), DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritiology, Chief Researcher, Peoples' Friendship University of Russia n.a. Patrice Lumumba (Moscow, Russia)

Ostroumovova O.D., DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Padyukov L.N., professor, Karolinska Institute (Stockholm, Sweden)

Sandrikov V.A., RASc acad., Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Filatova E.G., (*Neurology and Psychiatry*), DMSci (habil.), prof. at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Scherbo S.N. (*Modern Laboratory*), DMSci (habil.), prof., Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Neurology and psychiatry' series

Science Editor

Filatova E.G., DMSci (habil.), prof. at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Barinov A.N., PhD Med, head of Dept of Neurology and Psychotherapy of Medical Academy MEDSI, Moscow, Russia

Vorobieva O.N., DMSci (habil.), professor at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Golubev V.L., DMSci (habil.), professor at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Danilov A.B., DMSci (habil.), professor at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Damulin I.V., DMSci (habil.), professor at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Dyukova G.M., DMSci (habil.), professor at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Zhuravlyova M.V., DMSci (habil.), professor at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Zakharov V.V., DM Sci (habil.), professor at Dept of Nervous Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine n.a. N.V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

Ivanov M.V., DMSci (habil.), professor at V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Kamchatnov P.R., DMSci (habil.), professor at Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Kozlovsky V.L., DMSci (habil.), professor at V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Kostenko E.V., DMSci (habil.), professor at Pirogov Russian National Research Medical University; chief researcher in Moscow Centre for Research and Practice at Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; Moscow, Russia

Mazo G.E., DMSci (habil.), chief researcher at V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Makarov I.V., DMSci (habil.), professor at V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology; chief freelance child psychiatrist of the Russian Ministry of Health in the North-West Federal District, chairman of the Child Psychiatry Section of the Russian Society of Psychiatrists, Saint Petersburg, Russia

Naprienko M.V., DMSci (habil.), professor at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Putilina M.V., DMSci (habil.), professor at Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Semyonova N.V., DMSci (habil.), chief researcher at V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

Sivolap Yu.P., DMSci (habil.), professor at Dept of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia n.a. Patrice Lumumba (Moscow, Russia)

Skoromets A.A., DMSci (habil.), prof., RAS academician, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Pavlov University), St. Petersburg, Russia

Toropitsova N.V., DMSci (habil.), head of Osteoporosis Laboratory of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Filatova E.G., DMSci (habil.), professor at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Shavlovskaya O.A., DMSci (habil.), freelance researcher at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Алгоритм диагностики и лечения головокружения. Помощь практикующему врачу

С. А. Макаров¹, А. Л. Гусева^{2,3}

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Москва, Россия

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова» ДЗМ, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Целью данной статьи являются систематизация основных сведений о наиболее частых причинах головокружения и представление алгоритма диагностики и лечения, который может быть использован врачами различных специальностей.

Материалы и методы. Статья выполнена в виде�арративного обзора. Включает анализ современных научных публикаций о головокружении.

Результаты. Систематизированы данные о наиболее распространенных причинах головокружения. Представлен алгоритм диагностики и лечения головокружения, который может быть использован специалистами практического звена здравоохранения. Даны практические рекомендации по осмотру и сбору анамнеза у пациентов с головокружением. Представлены данные о мультиомодальном подходе к ведению пациентов.

Выводы. Использование четкого алгоритма позволяет оптимизировать диагностику и лечение головокружения, что способствует улучшению качества медицинской помощи.

Ключевые слова: головокружение, алгоритм, ДПГ, вестибулярный нейронит, инсульт, Вертигохель®.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Algorithm for diagnosis and treatment of dizziness. Assistance for practicing physicians

С. А. Макаров¹, А. Л. Гусева^{2,3}

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

³ N. I. Pirogov Moscow City Clinical Hospital No.1, Moscow, Russia

SUMMARY

Objective. The aim of this article is to systematize the main information on the most common causes of dizziness and to present a diagnostic and treatment algorithm that can be used by doctors from various specialties.

Materials and Methods. The article is presented as a narrative review and includes an analysis of contemporary scientific publications on dizziness.

Results. Data on the most common causes of dizziness have been systematized. A diagnostic and treatment algorithm for dizziness is presented, which can be used by healthcare practitioners. Practical recommendations are provided for the examination and medical history collection of patients with dizziness. Information on a multimodal approach to patient management is also presented.

Conclusions. The use of a clear algorithm optimizes the diagnosis and treatment of dizziness, thereby improving the quality of medical care.

KEYWORDS: dizziness, vertigo, algorithm, BPPV, vestibular neuritis, stroke, Vertigoheel®.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Головокружение – одна из частых жалоб, с которой обращаются на прием к врачам-специалистам разного профиля. Помимо вестибулярного аппарата, в реализации функции равновесия участвует много других органов и систем, поражение которых может сопровождаться жалобой на головокружение. Врачам бывает нелегко сразу установить причину головокружения и, как следствие, своевременно назначить эффективное патогенетическое лечение. В настоящее время сохраняется низкая частота правильной диагностики частых причин головокружения, составляющих большинство всех случаев обращений. Особую трудность представляют пациенты с головокружением для врачей первичного звена. Настоящая статья систематизирует основные сведения о наиболее частых причинах головокружения и предлагает алгоритм диагностики и лечения, который может быть использован врачами различных специальностей в своей повседневной работе.

Актуальность

Под словом «головокружение» пациенты подразумевают самые разные ощущения [1]. Поэтому описание пациентом своих ощущений не является надежным критерием для установления причины головокружения и определения лечебной тактики [2]. Большой диагностической значимостью обладают характер развития, продолжительность, триггерные факторы и сопутствующие симптомы [3]. Однако у пациента может быть несколько заболеваний, которые проявляются головокружением. В таком случае может быть полезной квалификация симптома на основании анализа его описания [4].

Головокружение возникает при поражении лабиринта внутреннего уха, вестибулярного нерва, ствола головного мозга или мозжечка [5]. В связи с этим необходимо проводить топическую диагностику поражения, то есть определять, какая часть вестибулярного аппарата поражена

или головокружение вызвано невестибулярными причинами. Кроме того, психические нарушения тревожного и депрессивного спектров часто наблюдаются у пациентов с головокружением из-за анатомической близости нервных центров, ответственных за вестибулярную функцию и эмоции, что создает дополнительные диагностические трудности [6].

Осмотр и опрос пациента с острым головокружением должен в первую очередь быть нацелен на исключение инсульта мозжечка и ствола мозга в связи с возможным летальным исходом. Для этого тщательно изучают неврологический статус, включающий глазодвигательные реакции: нистагм, вестибуло-окулярный рефлекс и тест косой девиации.

Нистагм – непроизвольные ритмичные движения глаз, состоящие из медленного отклонения центра глазного яблока в сторону (медленный компонент нистагма), а затем быстрого возвращения в исходную позицию (быстрый компонент). Нистагм оценивают по направлению быстрой фазы. Различают спонтанный нистагм, когда человек смотрит прямо, и взор-индуцированный нистагм, который возникает при взгляде на мишень в сторону (отклонение центра глазного яблока на 30 градусов от центральной позиции) [7].

Вестибуло-окулярный рефлекс проверяют следующим образом (проба Хальмаги). Пациента инструктирует врач: «Сейчас я буду исследовать ваши глазодвигательные реакции. Для этого смотрите мне на переносицу. Я буду быстро поворачивать вашу голову вправо или влево случайным образом. Ваша задача удерживать взгляд на моей переносице». Затем проводят тест – быстро (менее чем за 1 секунду) поворачивают голову пациента в сторону не более чем на 30 градусов, при этом наблюдают за движением глаз. В норме пациент удерживает взор на цели. При поражении вестибуло-окулярного рефлекса возникает движение глазных яблок в сторону поворота головы, затем наблюдают появление корректирующей саккады – быстрого движения глаз в противоположную сторону для фиксации на переносице врача.

Тест с поочередным прикрытием глаз используют в рутинной практике для оценки скрытого косоглазия (фории). Для этого пациента просят смотреть прямо, например на переносицу врача. Затем врач при помощи ладони или глазного оклюзера поочередно прикрывает глаза пациента и наблюдает за возможным отклонением глазного яблока. Частой находкой является выявление скрытого

косоглазия в горизонтальной плоскости: после закрытия глаза врач может наблюдать быстрое движение (саккаду) в горизонтальной плоскости кнутри (экзофория) или кнаружи (эзофория). Наличие движений в вертикальной плоскости свидетельствует о поражении среднего мозга (положительный тест косой девиации).

Другим важным симптомом при головокружении является рвота. Однако часто ее недооценивают, что может быть причиной поздней диагностики инсульта мозжечка [8]. Возраст является важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, но у молодых пациентов также может быть ОНМК [8, 9]. Рутинная КТ головного мозга не исключает ишемический инсульт, особенно на острых стадиях. Кроме того, КТ плохо визуализирует заднюю ямку из-за костных артефактов [3]. Поэтому МРТ головного мозга является оптимальным методом диагностики при подозрении на инсульт мозжечка или ствола мозга.

При остром вестибулярном синдроме необходимо отличить центральное головокружение от периферического (табл. 1) [10, 11].

Для диагностики жизнеугрожающих состояний при головокружении помогает система «красных флагов» (табл. 2) [1].

Восемь наиболее частых заболеваний составляют более 70% всех случаев головокружения и неустойчивости [12]. Причиной острого вестибулярного синдрома чаще всего являются острая односторонняя вестибулопатия (вестибулярный нейронит) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Частой причиной эпизодического головокружения может быть доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ), болезнь Меньера (БМ) и вестибулярная мигрень (ВМ). Хроническое головокружение часто вызвано двусторонней вестибулопатией (ДВ), функциональным головокружением (ФГ) и мозжечковой атаксией. За последнее десятилетие были приняты международные согласованные диагностические критерии и номенклатура для наиболее распространенных вестибулярных расстройств, которые могут быть легко применены в клинической практике. Диагностические рекомендации основаны на сборе анамнеза (включая начало, продолжительность, течение, триггеры, сопутствующие симптомы), клиническом осмотре и только на нескольких инструментальных методах (нейровизуализация, видеонистагмография и аудиометрия) для подтверждения диагноза [13].

Таблица 1
Диагностические тесты при остром вестибулярном синдроме

Тест	Периферическое головокружение	Центральное головокружение
Вестибуло-окулярный рефлекс	На стороне поражения отсутствует	Сохранен с двух сторон
Нистагм	Преимущественно горизонтальный, фиксированный по направлению (однонаправленный), бьющий в сторону, противоположную пораженной стороне, усиливается при отсутствии фиксации взора (в очках Френзеля)	Центральный нистагм может иметь любые характеристики, в том числе быть похожим на периферический нистагм. Признаки центрального нистагма: 1) разнонаправленный, т.е. меняет направление при изменении направления взора; 2) вертикальный или чисто ротаторный нистагм; 3) уменьшает интенсивность при отсутствии фиксации взора (в очках Френзеля)
Тест косой девиации по вертикали	Отрицательный	Положительный

Таблица 2
«Красные флаги» при головокружении

Симптом/находка	Частые причины	Редкие причины
Головная боль	ОНМК, сосудистая диссекция, вестибулярная мигрень	Менингит, отравление угарным газом, изменение внутричерепного давления
Боль в шее	Сосудистая диссекция (позвоночной артерии)	
Боль в груди / грудном отделе позвоночника	Острый коронарный синдром, эмболия легочной артерии	Диссекция аорты
Боль в животе / в спине	Эктопическая беременность, внутрибрюшной сепсис	
Диспноэ	Эмболия легочной артерии, пневмония, анемия	
Учащенное сердцебиение	Аритмия, паническая атака	
Кровотечение, потеря жидкости	Гиповолемия, анемия	
Назначение нового лекарства или изменение дозы	Побочный эффект лекарственного средства	
Гипер- / гипотермия	Системная инфекция	Менингит, энцефалит
Нарушение сознания	ОНМК, лекарственная интоксикация, включая запрещенные вещества	Энцефалит, эпилепсия, энцефалопатия Вернике, отравление угарным газом
Потеря сознания	Аритмия, острый коронарный синдром, эмболия легочной артерии, вазовагальный обморок, эпилепсия, гиповолемия	ОНМК, субарахноидальное кровоизлияние
Гипо- / гипергликемия	Симптоматическая гипогликемия, диабетический кетоацидоз	
Положительный тест на беременность	Эктопическая беременность	

Вестибулярный нейронит

Вестибулярный нейронит является наиболее частой причиной (30%) острого вестибулярного синдрома. Этиология до конца не установлена, предполагается вирусная природа заболевания (вirus простого герпеса). Клиническая картина: острое сильное и непрерывное головокружение, которое развивается быстро в течение минут или часов и сохраняется более 24 часов. Головокружение часто сопровождается тошнотой, рвотой, неустойчивостью при ходьбе (в первые сутки пациенты не могут стоять из-за вестибулярной атаксии), непереносимостью движений головы и спонтанным нистагмом. Вращательное головокружение достигает своего пика в течение первой недели, обычно в первые 3 дня, а затем постепенно разрешается в течение дней или недели. У части пациентов остается невращательное головокружение, появляющееся и усиливающееся при ходьбе или резких поворотах головы. Важным диагностическим тестом при ВН является тест поворота головы – он положительный. В остром периоде используют глюкокортикоиды, хотя данная тактика не является общепризнанной [14, 15]. Для симптоматического уменьшения острого головокружения используют антигистаминные средства, ацетилхолиноблокаторы, бензодиазепины. Важную роль в реабилитации играет вестибулярная гимнастика [14, 16]. Для улучшения адаптационных возможностей могут быть использованы лекарственные средства: Вертигохель® или бетагистин [17, 18].

Острое нарушение мозгового кровообращения

ОНМК является первым заболеванием, которое необходимо исключить при остром вестибулярном синдроме. Клиническая картина ОНМК разнообразна и включает в себя любые очаговые неврологические нарушения, которые возникают в течение минут и продолжаются более 24 часов. При этом на МРТ головного мозга удается выявить

очаг поражения. По данным исследования Dojiri R. и соавт., у 25 (11,3 %) из 221 пациента с головокружением без других неврологических симптомов (кроме нистагма, глухоты и шума в ушах) при нейровизуализации обнаружен очаг нарушения мозгового кровообращения. В связи с этим следует соблюдать настороженность в отношении ОНМК у всех пациентов [19].

Доброточесственное пароксизмальное позиционное головокружение

ДППГ является самым частым заболеванием периферического отдела вестибулярного анализатора, при котором отолиты покидают отолитовую мембрану предположительно утрикулюса и мигрируют в один или несколько полукружных каналов, вызывая при поворотах головы пароксизмальное раздражение ампулярного рецептора, клинически проявляющееся короткими приступами позиционного головокружения [20–22]. Клиническая картина: повторяющиеся кратковременные (секундные) эпизоды головокружения, которые возникают при изменении положения головы относительно гравитации. Для диагностики необходимо проведение специальных диагностических проб: Дикс – Холлпайка для диагностики отолитиаза вертикальных полукружных каналов и МакКлюра – Паньини для диагностики отолитиаза горизонтального канала. Для лечения используют маневры: Эпли и Семона (задний полукружный канал), а также маневры Гуфони, BBQ и метод длительного позиционирования. Несмотря на простоту диагностики, ДППГ не всегда распознается врачами, а лечение специальными репозиционными маневрами оказывается безуспешным. В таком случае необходимо пересмотреть диагноз и исключить центральное позиционное головокружение (табл. 3) [23, 24]. При осмотре и сборе анамнеза важно отличать ДППГ от ортостатической гипотензии.

Таблица 3
Дифференциальная диагностика между доброкачественным позиционным головокружением и позиционным головокружением центрального генеза

Признак	Доброкачественное позиционное головокружение	Позиционное головокружение центрального генеза
Латентный период (время между поворотом головы и началом головокружения)	3–40 с	Отсутствует: головокружение и нистагм возникают немедленно
Истощение (исчезновение симптомов при удержании принятого положения)	Есть	Нет
Привыкание (уменьшение симптомов при повторных исследованиях)	Есть	Нет
Тяжесть головокружения	Тяжелое	Умеренное
Воспроизводимость (вероятность воспроизведения симптоматики при повторных исследованиях)	Различная	Хорошая
Эффективность репозиционных маневров	Хорошая	Неэффективны

При ортостатической гипотензии головокружение возникает при вставании, например из положения лежа в положение сидя или стоя [2].

ДППГ хорошо поддается лечению репозиционными маневрами, однако у части пациентов наблюдается остаточное (резидуальное) головокружение, которое впоследствии может трансформироваться в персистирующее постурально-перцептивное (функциональное) головокружение [25–27].

Для профилактики остаточного головокружения, невозможности или безуспешности проведения репозиционных маневров возможно назначение препаратов, улучшающих вестибулярную функцию и ускоряющих адаптацию, таких как Вертигохель® и бетагистин [18, 28, 29].

Болезнь Меньера

Патогенез данного заболевания до конца не установлен. Одна из гипотез объясняет симптомы болезни Меньера возникновением отека лабиринта внутреннего уха (эндолимфатический гидропс, водянка) и повреждением реиснеровой мембранны. Клиническая картина БМ включает в себя ощущения давления в ухе, шума, снижения слуха и приступов вращательного головокружения от 20 минут до 12 часов [30]. Подтвердить диагноз БМ помогает аудиограмма, где часто выявляется снижение слуха на низких и средних частотах [31]. Острый приступ БМ может быть купирован приемом антигистаминных средств, бензодиазепинов, холиноблокаторов [32, 33]. Для профилактической терапии применяют гипосолевую диету, а также длительный прием бетагистина. В исследовании Weiser M. и соавт. показана эффективность препарата Вертигохель® для лечения периферического головокружения [34]. Более чем в 85 % случаев комплексная консервативная терапия помогает хорошо контролировать заболевание. В резистентных случаях прибегают к интрактимпанальному введению глюкокортикоидов, гентамицина. В редких случаях проводят хирургическое лечение [35].

Вестибулярная мигрень

БМ – особый подтип мигрени, для которого характерны не только типичные приступы головной боли, но и приступы вращательного головокружения.

В настоящее время разработаны критерии диагностики БМ [36]. К ним относятся: 1) эпизодические вестибулярные симптомы (вращательное головокружение, позиционное головокружение и высокая чувствительность к движениям головой) длительностью от 5 минут до 3 дней; 2) мигрень в анамнезе в соответствии с критериями Международной классификации головной боли; 3) наличие как минимум одного из следующих симптомов мигрени в течение как минимум двух эпизодов головокружения: мигренозная головная боль, фоточувствительность, фонофобия, зрительная или другая аура; 4) исключение других причин с помощью соответствующих исследований. БМ является диагнозом исключения. Дополнительную сложность диагностики и лечения БМ составляют сопутствующие тревожно-депрессивные расстройства, которые часто представлены невестибулярным головокружением. Лечение БМ комплексное. Для купирования приступов головной боли используют НПВС, простые анальгетики и триптаны. Для купирования вестибулярного синдрома лечение не разработано. Рекомендуют использовать антигистаминные средства для уменьшения симптомов головокружения. Для профилактики мигрени, в том числе БМ, используется много лекарственных и нелекарственных средств, которые подробно описаны в соответствующих руководствах. Ни один из этих методов не показал своего преимущества в профилактике исключительно БМ [37].

Двусторонняя вестибулопатия

ДВ – заболевание с неясной этиологией. К ДВ могут приводить токсические, метаболические, генетические факторы, однако в половине случаев генез остается неизвестным [38]. При ДВ наблюдается двустороннее снижение вестибуло-окулярного рефлекса (ВОР). Важно отметить, что у людей пожилого возраста наблюдается снижение ВОР, но в меньшей степени. Это состояние носит название пресбивестибулопатия. По данным Agrawal Y. и соавт., пресбивестибулопатия встречается у каждого второго пожилого человека [39]. Клиническая картина ДВ представлена осциллопией – нечетким зрением при движении головой, а также неустойчивостью при ходьбе и высоким риском падений. Основной метод диагностики – исследование ВОР (проба Хальмаги) или

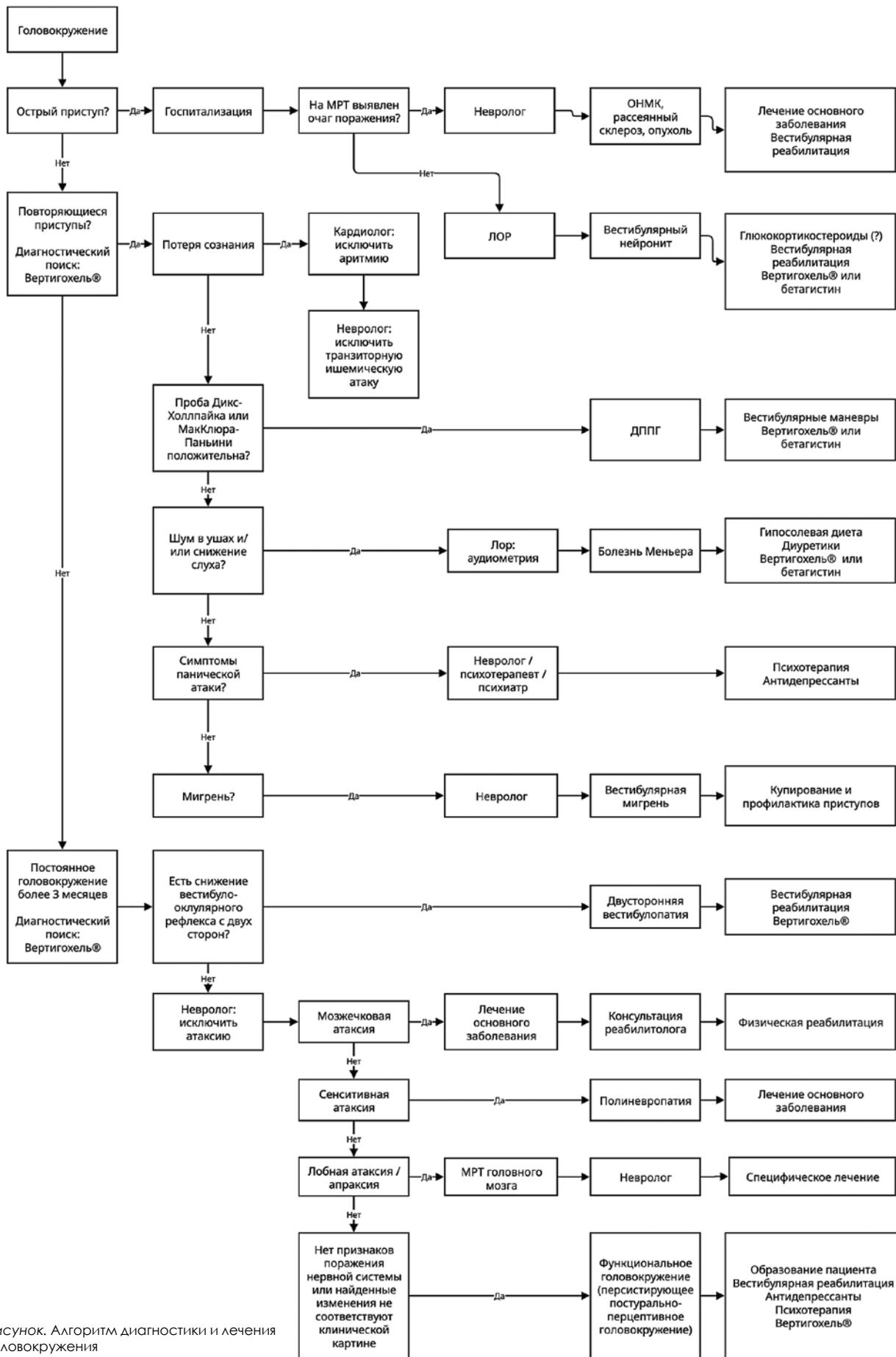


Рисунок. Алгоритм диагностики и лечения головокружения

проведение видеоимпульсного теста (более чувствительный метод), калорическая проба и проверка динамической остроты зрения [40]. Патогенетического лечения не разработано. Рекомендована постоянная вестибулярная реабилитация для поддержания ВОР за счет активации мозжечковых связей с вестибулярными и глазодвигательными центрами головного мозга [41, 42]. Ведутся поиски лекарственных средств для улучшения симптомов при ДВ. Так, в исследовании Ganeva D. и соавт. показана эффективность препарата Вертигохель® у двух групп пациентов (с ДВ и функциональным головокружением) на основании оценки шкалы головокружения Dizziness Handicap Inventory (DHI) после 2 месяцев терапии [28].

Функциональное головокружение

ФГ является частным проявлением большой группы функциональных расстройств. Функциональные расстройства проявляются нарушением функции органа при отсутствии их структурного повреждения и имеют схожий нейробиологический механизм развития. Патогенез ФГ связан с нарушением мультисенсорной интеграции со сложным взаимодействием между функцией и структурой мозга, в этот процесс также вовлечены эмоции, восприятие и поведение человека [43]. ФГ возникает в результате действия разных факторов: в половине случаев триггером выступают пароксизимальные состояния с вестибулярными расстройствами и нарушениями равновесия, среди которых ДППГ занимает первое место, в остальных случаях триггерный фактор выявить не удается [27, 44, 45]. В настоящее время остается актуальным лечение ФГ, оно длительное и комплексное, включает в себя когнитивно-поведенческую терапию, вестибулярную реабилитацию и фармакотерапию серотонинергическими антидепрессантами [46–48]. Появляются новые данные об использовании лекарственных средств в лечении ФГ. Так, в исследовании Ganeva D. и соавт. показана эффективность препарата Вертигохель® у пациентов с ФГ после 2 месяцев приема. Достигнуто статистически значимое улучшение не только по шкале DHI, но также в снижении уровня эмоциональных нарушений [28].

Мозжечковая атаксия

Мозжечок ответственен за координацию движений. Основные клинические симптомы поражения мозжечка включают атаксию, дисметрию, дисдиадохокинезию, интенционный трепет, мышечную гипотонию, скандированную речь, центральный нистагм. Для диагностики вышеуказанных нарушений используют координаторные пробы (пальце-носовая и пятконо-коленная), анализируют походку пациента, проводят пробу Ромберга. Причины поражения мозжечка разнообразны: ОНМК, токсические, метаболические, наследственные, аутоиммунные, паранеопластические и другие. Лечение зависит от этиологии и конкретной нозологической формы. Физическая реабилитация остается единственным методом, который рекомендован для компенсации нарушенной функции [49, 50].

Заключение

Пациенты с головокружением требуют мультидисциплинарного подхода как с диагностической, так и с лечебной позиции. Лечение острого приступа головокружения неспецифическое и основано на использовании лекарственных средств, подавляющих вестибулярные центры. Однако не рекомендовано использовать такие ЛС более 3 дней [51]. Важным аспектом лечения является комплексная реабилитация, которая включает установление верного диагноза, объяснение природы заболевания пациенту, что помогает снизить уровень эмоционального стресса. Использование физических упражнений помогает компенсировать утраченные функции и стимулирует адаптационные возможности головного мозга. Для ускорения этих процессов возможно использование препаратов с мультимодальным действием, например Вертигохель®. В исследованиях показано, что Вертигохель® улучшает микроциркуляцию, позитивно действует на когнитивные функции и уменьшает выраженность головокружения не только при остром, но также при эпизодическом и хроническом вестибулярном синдроме [18, 28, 29, 34, 52].

Таким образом, на первичном приеме пациента с головокружением и расстройствами равновесия в первую очередь важно определить, какой вестибулярный синдром присутствует: острый, рецидивирующий или хронический. Затем, используя методы отоневрологического исследования, определить наличие или отсутствие симптомов поражения ЦНС или лабиринта. При этом надо понимать, что заболевания нервной системы, сопровождающиеся головокружением, могут представлять особую опасность для пациента и должны быть исключены в первую очередь [53, 54].

Для практической работы с пациентами с жалобами на головокружение возможно использовать следующий алгоритм (рис.).

Список литературы / References

1. Edlow JA, Gurley KL, Newman-Toker DE. A New Diagnostic Approach to the Adult Patient with Acute Dizziness. *J Emerg Med.* 2018; 54: 469–83. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.12.024>
2. Gurley K, Edlow J. Acute Dizziness. *Semin Neurol.* 2019; 39: 027–40. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676857>
3. Kerber KA, Newman-Toker DE. Misdiagnosing Dizzy Patients. *Neurol Clin.* 2015; 33: 565–75. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.04.009>
4. Stanton VA, Hsieh Y-H, Camargo CA, Edlow JA, Lovett P, Goldstein JN, et al. Overreliance on Symptom Quality in Diagnosing Dizziness: Results of a Multicenter Survey of Emergency Physicians. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82: 1319–28. <https://doi.org/10.4065/82.11.1319>
5. Davis LE, Pirie Richardson S. Approach to the Patient with a Neurologic Problem. *Fundamentals of Neurologic Disease*, New York, NY: Springer New York, 2015. P. 1–7. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2359-1_1
6. Balaban CD, Thayer JF. Neurological bases for balance-anxiety links. *J Anxiety Disord.* 2001; 15: 53–79. [https://doi.org/10.1016/S0887-6185\(00\)00042-6](https://doi.org/10.1016/S0887-6185(00)00042-6)
7. Strupp ML, Straumann D, Helmchen C. Nystagmus: Diagnosis, Topographic Anatomical Localization and Therapy. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2021; 238: 1186–95. <https://doi.org/10.1055/a-1525-0030>
8. Savitz SI, Caplan LR, Edlow JA. Pitfalls in the Diagnosis of Cerebellar Infarction. *Academic Emergency Medicine.* 2007; 14: 63–8. <https://doi.org/10.1197/aem.2006.06.060>
9. Barinagarrementeria F, Amaya LE, Cantú C. Causes and Mechanisms of Cerebellar Infarction in Young Patients. *Stroke.* 1997; 28: 2400–4. <https://doi.org/10.1161/01.STR.28.12.2400>
10. Edlow JA, Newman-Toker D. Using the Physical Examination to Diagnose Patients with Acute Dizziness and Vertigo. *J Emerg Med.* 2016; 50: 617–28. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2015.10.040>
11. Parfenov VA, Kulesh AA, Demin DA, Guseva AL, Vinogradov Ol. Vestibular vertigo in stroke and vestibular neuritis. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii Im SS Korsakova.* 2021; 121: 41. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112112241>

12. Zwergal A, Dieterich M. [Update on diagnosis and therapy in frequent vestibular and balance disorders]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2021; 89: 211–20. <https://doi.org/10.1055/a-1432-1849>
13. Furman JM., Lempert Thomas. *Neuro-otology*. Elsevier, 2016.
14. Baron R, Steenerson KK, Alyono J. Acute Vestibular Syndrome and ER Presentations of Dizziness. *Otolaryngol Clin North Am*. 2021; 54: 925–38. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2021.05.013>
15. Goudakos JK, Markou KD, Franco-Vidal V, Vital V, Tsaglopoulos M, Darrouzet V. Corticosteroids in the treatment of vestibular neuritis: a systematic review and meta-analysis. *Otol Neurotol*. 2010; 31: 183–9. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e3181ca843d>
16. Strupp M, Brandt T. Vestibular neuritis. *Semin Neurol*. 2009; 29: 509–19. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1241040>
17. Гусева А.Л. Приступы головокружения: дифференциальная диагностика и подходы к терапии / А.Л. Гусева. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (34): 16–21. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-34-16-21. n.d.
- Гусева А.Л. Dizziness attacks: differential diagnostics and approaches to therapy / A. L. Guseva. Effective pharmacotherapy. 2021; 17 (34): 16–21. (In Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-34-16-21. n.d
18. Hatat B, Boularand R, Bringuer C, Chanut N, Besnard S, Mueller AM, et al. Vertigo-heel improves central vestibular compensation after unilateral peripheral vestibulopathy in rats. *Front Neurol*. 2022; 13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.969047>
19. Doijiri R, Uno H, Miyashita K, Ihara M, Nagatsuka K. How Commonly Is Stroke Found in Patients with Isolated Vertigo or Dizziness Attack? *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2016; 25: 2549–52. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.06.038>
20. Makarov SA, Guseva AL, Dyukova GM, Golubev VL, Danilov AB. Clinical and psychological features in patients with incident and recurrent cases of benign paroxysmal positional vertigo. *Vestn Otorinolaringol*. 2020; 85: 51. <https://doi.org/10.17116/otorino2020850151>
21. Kunelskaya NL, Melnikov OA, Guseva AL, Baybakova EV. The etiology, pathophysiology and differential diagnosis of benign paroxysmal positional vertigo. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii Im SS Korsakova*. 2016; 116: 79. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161164179-84>
22. Kunel'skaya NL, Mokrysheva NG, Guseva AL, Baibakova EV, Manaenka EA. Benign paroxysmal positional vertigo: modern concepts of its etiology and pathogenesis. *Vestn Otorinolaringol*. 2017; 82: 75. <https://doi.org/10.17116/otorino201782375-79>
23. Makarov SA. Diagnosis and treatment of dizziness and vertigo in clinical practice. *Medical Alphabet*. 2023; 23–9. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-21-23-29>
24. Loscalzo, Joseph; Fauci, Anthony S.; Kasper, Dennis L.; Hauser, Stephen; Longo, Dan; Larry Jameson, J. (2022). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. ISBN 978-1264268504. n.d.
25. Staab JP, Eckhardt-Henn A, Horii A, Jacob R, Strupp M, Brandt T, et al. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bárány Society. *Journal of Vestibular Research*. 2017; 27: 191–208. <https://doi.org/10.3233/VES-170622>
26. Kunel'skaya NL, Baybakova E V., Zaoeva ZO. Psychogenic vertigo. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii Im SS Korsakova*. 2019; 119: 89. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911910189>
27. Diukova GM, Zamergrad M V., Golubev VL, Adilova SM, Makarov SA. Functional (psychogenic) vertigo. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii Im SS Korsakova*. 2017; 117: 91. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171176191-98>
28. Ganeva D, Tiemann R, Duller S, Strupp M. Improvement of vertigo symptoms after 2 months of Vertigoheel treatment: a case series in patients with bilateral vestibulopathy and functional dizziness. *Front Neurol*. 2023; 14. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.126484>
29. Ott K, Heikkinen T, Lehtimäki KK, Paldanius K, Puoliväli J, Pusinen R, et al. Vertigoheel promotes rodent cognitive performance in multiple memory tests. *Front Neurosci*. 2023; 17. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1183023>
30. Thompson TL, Arnedee R. Vertigo: a review of common peripheral and central vestibular disorders. *Ochsner Journal*. 2009; 9: 20–6.
31. Basura GJ, Adams ME, Monfared A, Schwartz SR, Antonelli PJ, Burkard R, et al. Clinical Practice Guideline: Ménière's Disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020; 162: S 1–55. <https://doi.org/10.1177/0194599820909438>
32. Sharon JD, Trevino C, Schubert MC, Carey JP. Treatment of Menière's Disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2015; 17: 341. <https://doi.org/10.1007/s11940-015-0341-x>
33. Nevoux J, Barbara M, Dornhoffer J, Gibson W, Kitahara T, Darrouzet V. International consensus (ICON) on treatment of Ménière's disease. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2018; 135: S 29–32. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2017.12.006>
34. Weiser M, Strösser W, Klein P. Homeopathic vs conventional treatment of vertigo: a randomized double-blind controlled clinical study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998; 124: 879–85. <https://doi.org/10.1001/archotol.124.8.879>
35. Sajjadi H, Paparella MM. Meniere's disease. *Lancet*. 2008; 372: 406–14. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61161-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61161-7)
36. Silberstein SD, Olesen J, Bousser M-G, Diener H-C, Dodick D, First M, et al. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition (ICHD-II)-revision of criteria for 8.2 Medication-overuse headache. *Cephalgia*. 2005; 25: 460–5. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.00878.x>
37. Smyth D, Britton Z, Murdin L, Arshad Q, Kaski D. Vestibular migraine treatment: a comprehensive practical review. *Brain*. 2022; 145: 3741–54. <https://doi.org/10.1093/brain/awac264>
38. Lucieer F, Vonk P, Guinand N, Stokroos R, Kingma H, van de Berg R. Bilateral Vestibular Hypofunction: Insights in Etiologies, Clinical Subtypes, and Diagnostics. *Front Neurol*. 2016; 7. <https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00026>
39. Agrawal Y, Van de Berg R, Wuyt F, Walther L, Magnusson M, Oh E, et al. Presbyvestibulopathy: Diagnostic criteria Consensus document of the classification committee of the Bárány Society. *Journal of Vestibular Research*. 2019; 29: 161–70. <https://doi.org/10.3233/VES-190672>
40. Strupp M, Kim J-S, Murofushi T, Straumann D, Jen JC, Rosengren SM, et al. Bilateral vestibulopathy: Diagnostic criteria Consensus document of the Classification Committee of the Bárány Society. *J Vestib Res*. 2017; 27: 177–89. <https://doi.org/10.3233/VES-170619>
41. Zhiznevskiy DV, Zamergrad MV, Levin OS, Azimova AA. Bilateral peripheral vestibulopathy. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii Im SS Korsakova*. 2023; 123: 24. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312304124>
42. Strupp M, Feil K, Dieterich M, Brandt T. Bilateral vestibulopathy. 2016. P. 235–40. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63437-5.00017-0>
43. Arshad Q, Saman Y, Sharif M, Kaski D, Staab JP. Magnitude Estimates Orchestrate Hierarchical Construction of Context-Dependent Representational Maps for Vestibular Space and Time: Theoretical Implications for Functional Dizziness. *Front Integr Neurosci*. 2022; 15. <https://doi.org/10.3389/fnint.2021.806940>
44. Heinrichs N, Edler C, Eskens S, Mielczarek MM, Moschner C. Predicting Continued Dizziness After an Acute Peripheral Vestibular Disorder. *Psychosom Med*. 2007; 69: 700–7. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e318151a4dd>
45. Habs M, Strobl R, Grill E, Dieterich M, Becker-Bense S. Primary or secondary chronic functional dizziness: does it make a difference? A DizReg study in 356 patients. *J Neurol*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10150-9>
46. Staab JP. Chronic Subjective Dizziness. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2012; 18: 1118–41. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000421622.56525.58>
47. Dieterich M, Staab JPP, Brandt T. Functional (psychogenic) dizziness. *Handb Clin Neurol*. Vol. 139. 1st ed., Elsevier B. V. 2016. P. 447–68. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801772-2.00037-0>
48. Raymond MJ, Vivas EX. Current and Emerging Medical Therapies for Dizziness. *Otolaryngol Clin North Am*. 2021; 54: 1037–56. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2021.05.019>
49. Miyai I, Ito M, Hattori N, Mihara M, Hatakenaka M, Yagura H, et al. Cerebellar ataxia rehabilitation trial in degenerative cerebellar diseases. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012; 26: 515–22. <https://doi.org/10.1177/1545968311425918>
50. Topical Diagnosis in Neurology. By Peter Duus. (Translated by Richard Lindenberg). Stuttgart: Georg Thieme. 1983. Pp. 471. DM 38.
51. Spiegel R, Rust H, Baumann T, Hergen F, Sutter R, Göldin M, et al. Treatment of dizziness: an interdisciplinary update. *Swiss Med Wkly*. 2017; 147: w14566. <https://doi.org/10.4414/smw.2017.14566>
52. Heinle H, Tober C, Zhang D, Jäggi R, Kuebler WM. The low-dose combination preparation Vertigoheel activates cyclic nucleotide pathways and stimulates vaso-relaxation. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2010; 46. <https://doi.org/10.3233/CH-2010-1330>
53. Guseva AL, Zamergrad MV. Modern Concepts of Pharmacological Treatment of Vertigo and Dizziness. *Russian Neurological Journal*. 2020; 25: 4–10. <https://doi.org/10.30629/2058-7347-2020-25-3-4-10>
54. Amelin AV, Lilienko SV, Zamergrad MV, Guseva AL, Zaitseva OV, Voronov VA, et al. Patient management with complaints of vertigo at the first visit. *Russian Medical Inquiry*. 2023; 7: 658–65. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-10-8>

Статья поступила / Received 18.02.2025
Получена после рецензирования / Revised 19.02.2025
Принята к публикации / Accepted 29.02.2025

Сведения об авторах

Макаров Сергей Антонович, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней Института профессионального образования¹.
E-mail: makarovmed@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5663-6628

Гусева Александра Леонидовна, д.м.н., доцент кафедры оториноларингологии им. акад. Б. С. Преображенского², врач-оториноларинголог³. ORCID: 0000-0002-7988-4229

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Москва, Россия

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» ДЗМ, Москва, Россия

Автор для переписки: Макаров Сергей Антонович. E-mail: makarovmed@gmail.com

Для цитирования: Макаров С.А., Гусева А.Л. Алгоритм диагностики и лечения головокружения. Помощь практикующему врачу. Медицинский алфавит. 2025; (2): 7–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-2-7-13>

About authors

Makarov Sergey A., PhD Med, associate professor at Dept of Nervous Diseases of Institute of Professional Education¹. E-mail: makarovmed@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5663-6628

Guseva Alexandra L., DM Sci (habil.), associate professor at Otolaryngology Dept named after academician B. S. Preobrazhensky², otolaryngologist³. ORCID: 0000-0002-7988-4229

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

³ N. I. Pirogov Moscow City Clinical Hospital No.1, Moscow, Russia

Corresponding author: Makarov Sergey A. E-mail: makarovmed@gmail.com

For citation: Makarov S.A., Guseva A.L. Algorithm for diagnosis and treatment of dizziness. Assistance for practicing physicians. Medical alphabet. 2025; (2): 7–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-2-7-13>

Цереброваскулярная патология у детей с расстройствами речевого развития. Возможности коррекции микротоковой рефлексотерапией (МТРТ) под контролем ультразвуковой допплерографии

М.Ф. Абрамова^{1,2}, Т.А. Гаврилова^{3,4}, И.А. Степанова¹

¹ ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (РМАНПО), кафедра лучевой диагностики детского возраста, Москва, Россия

³ ООО «Реацентр Самарский», Самара, Россия

⁴ Медицинский университет «Реавиз», кафедра клинической медицины, Самара, Россия

РЕЗЮМЕ

Перинатальная патология у детей приводит к нарушениям церебральной гемодинамики, длительной хронической гипоксии, что влияет на развивающийся мозг ребенка и проявляется в виде нарушения речи, поведения и сна. Состояние церебральной гемодинамики (асимметрия скорости кровотока, сосудистое сопротивление) исследуется неинвазивными методами ультразвуковой диагностики (УЗДГ), которые являются обоснованием для рекомендации терапии. Нами проведена оценка эффективности применения микротоковой рефлексотерапии – немедикаментозного метода – у детей с нарушениями речи по результатам методов УЗДГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети, гемодинамика, ультразвуковая транскраниальная допплерография, ЗРР, ЗПРР, аутизм, артериальные, венозные церебральные и экстракраниальные нарушения, микротоковая рефлексотерапия (МТРТ).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Cerebrovascular pathology in children with the speech development disorders. Treatment options of transcranial microcurrent reflexology (TMR) under control of ultrasound Dopplerography

М.Ф. Абрамова^{1,2}, Т.А. Гаврилова^{3,4}, И.А. Степанова¹

¹ Scientific and practical center for mental health and adolescents named after G.E. Sukhareva, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Radiodiagnostic Department of Children, Moscow, Russia

³ "Reacenter Samarskiy", Samara, Russia

⁴ Medical University "Reaviz", Department of Clinical Medicine. Samara, Russia

SUMMARY

Perinatal pathology in children leads to cerebral hemodynamic disorders, long-term chronic hypoxia, that affects the developing brain of the child and manifests itself in the form of impaired speech, behavior and sleep. State of cerebral hemodynamics (asymmetry of blood flow velocity, vascular resistance) is investigated by non-invasive methods of ultrasound diagnostics, that justify the recommendation of therapy. We have evaluated the efficiency of transcranial microcurrent reflexology – non-drug method – in children with speech disorders according to the results of ultrasound methods.

KEYWORDS: children, arterial and venous cerebral and extracerebral hemodynamics, ultrasound transcranial Dopplerography impaired speech, microcurrent reflexology (MCR).

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflicts of interest.

Funding: The study had no sponsorship support.

Введение

Перинатальная патология у детей приводит к нарушениям церебральной гемодинамики (возможно, и ишемии), длительной хронической гипоксии с метаболическими нарушениями, что влияет на развивающийся мозг ребенка и проявляется очаговой неврологической микросимптоматикой с нарушениями речи, поведения, сна [1–4]. Современное развитие детской

ангионеврологии показывает роль церебральных сосудистых нарушений в развитии ребенка и подтверждает тот факт, что «истоки сосудистой патологии нередко находятся в детстве» [4]. При этом проблемами речевого развития, как правило, занимаются в основном логопеды, дефектологи (в последнее время – остеопаты), но речевая дисфункция является следствием по-

ражения центральной нервной системы, что приводит к недооценке, отсутствию контроля, неполноценности реабилитационных мероприятий [5–10].

Кровоснабжение центров речи осуществляется сосудами сонных артерий (ВСА): средней и передней мозговыми артериями (СМА, ПМА) – зоны Брока и Вернике; вертебрально-базилярной системой – периферический отдел речевого аппарата (мышцы, иннервируемые черепно-мозговыми нервами); задней мозговой, позвоночными и основной артериями (ЗМА, ПА, ОА). При этом «сбой» артериального притока, как и венозного оттока (по внутренним яремным венам, венам позвоночных сплетений), может приводить к гемодинамически значимым нарушениям (сосудистый фактор) в этих областях (рис. 1–3) [11–13].

Оценка состояния церебральной гемодинамики (в покое и при функциональных пробах) с описанием как артериального, так и венозного компонента, характеристика скоростных показателей, сосудистого сопротивления, регистрация гемодинамически значимой межполушарной асимметрии проводится неинвазивными методами ультразвуковой диагностики (УЗДГ) [14–16].

Несмотря на то, что жалобы на речевые расстройства (более 57 % от всех жалоб детского возраста) составляют самую многочисленную группу детей, более привычными для врачей амбулаторной практики по-прежнему являются методы: ЭЭГ, М-ЭХО, МРТ [7, 11–14]. Современные методы исследования церебральной гемодинамики – транскраниальная допплерография (ТКДГ) и транскраниальное дуплексное сканирование (ТКДС) – детям с задержкой речевого (ЗРР), психоречевого развития (ЗПРР), с расстройствами аутистического спектра (РАС) назначаются редко, хотя данные УЗДГ являются обоснованием для рекомендации патогенетической терапии. УЗДГ позволяет проводить регистрацию структурных и/или функциональных нарушений сосудистого характера (артериального, венозного) даже при отсутствии клинических проявлений и при минимальном количестве предъявляемых жалоб [7, 11, 17].

Существует проблема реабилитации пациентов с речевыми нарушениями. Медикаментозные методы лечения детей с нарушениями речевого развития ограничиваются назначением препаратов, улучшающих метаболизм нейронов, сосудистых препаратов, назначение которых без контроля, «вслепую», обуславливает чаще кратковременный эффект, не всегда с положительным результатом. Очевидно, что проведение комплексной терапии возможно только под динамическим контролем диагностическими методами.

По данным литературы, дифференцированное лечебное воздействие на речевые центры (зоны Брока, Вернике, нижнюю часть моторного гомункулуса – мимическая и артикуляционная мускулатура) отмечено при включении в комплексную реабилитацию новой медицинской технологии – микротоковой рефлексотерапии (МТРТ) [18]. Микротоковая рефлексотерапия – это воздействие импульсами постоянного тока микроамперного диапазона, схожими с естественными импульсами нервных клеток через биологически активные точки (БАТ) на поверхности тела, с избирательным воздействием на структуры мозга с нарушенной функцией, способствует развитию нейронов,

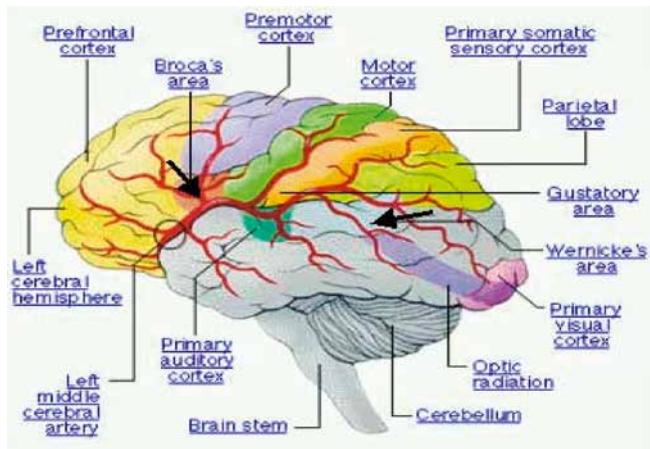


Рисунок 1. Центральный отдел речевого анализатора. Зоны кровоснабжения СМА, ПМА

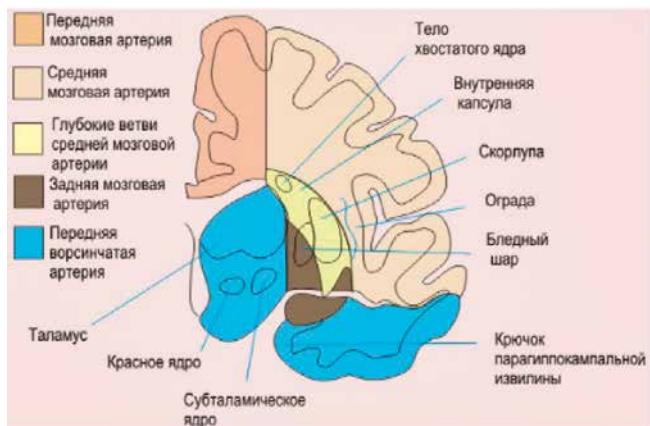


Рисунок 2. Зоны кровоснабжения СМА, ПМА, ЗМА

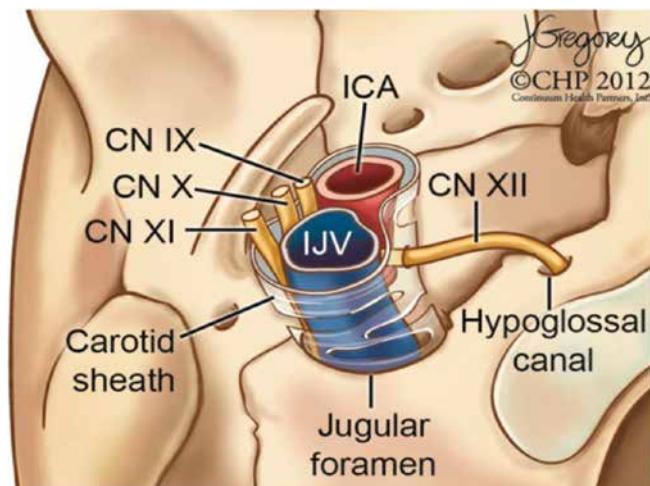


Рисунок 3. Периферический отдел речевого анализатора: черепно-мозговые нервы, внутренняя сонная артерия (ICA), внутренняя яремная вена (IJV)

созданию новых связей. Метод МТРТ неинвазивный, безболезненный, с возможностью неоднократного воздействия. Для максимального эффекта МТРТ может проводиться с индивидуальным подбором параметров, в разных режимах (торможение или стимуляция определенных структур). Регистрация показателей БАТ позволяет проводить анализ и коррекцию каждого сеанса и затем курса лечения.

Цель

Изучение эффективности применения микротоковой рефлексотерапии у детей с нарушениями речи (ЗРР, ЗПРР, РАС) по результатам методов ультразвуковой транскраниальной допплерографии.

Материалы

Обследованы 520 детей (от 3 до 9 лет) с различными речевыми нарушениями (ЗРР, ЗПРР, РАС) на базе НПЦ психического здоровья детей и подростков им. Г. Е. Сухаревой, из них 46 детей получали МТРТ на базе медицинского центра Клиника Гавриловых «Реацентр», г. Москва.

Методы исследования: консультация невролога, детского психиатра психолога, логопеда-дефектолога. Транскраниальная допплерография (ТКДГ, ТКДС), дуплексное сканирование (УЗДС), ЭЭГ.

В обязательный протокол ТКДГ и ТКДС включены средние мозговые артерии (СМА) проксимального и дистального сегментов, передние мозговые артерии (ПМА), задние мозговые артерии (ЗМА), основная артерия (ОА), интракраниальный сегмент позвоночных артерий (ПА), глазные артерии (ГА) и вены (ГВ). Обязательно исследование прямого венозного синуса (ПВС), вены Галена (ВГ), кавернозных синусов (КС), вен Розенталя (ВР),

Таблица 1
Нарушения речи у детей в возрастном аспекте

Гр. возраст	ЗРР	ЗПРР	РАС	Аутизм
1–3 года	45%	21%	–	–
3–5 лет	60,5%	8%	38%	45%
5–7 лет	45%	40%	40%	48%
7–9 лет	20%	25%	22%	49%

Таблица 2

Данные скоростных характеристик сосудов каротидной и вертебрально-базилярной систем при ТКДГ детей с речевыми нарушениями

		Снижение АСК, %	Повышение АСК, %
ВСА	dex	29	14
	sin	23	9
СМА	dex	18	10
	sin	36	8
ПМА	dex	18	39
	sin	32	31
ЗМА	dex	47	5
	sin	62	5
ПА	dex	22	58
	sin	8	46
ОА		5	46

Примечание. АСК – линейная скорость кровотока; ВСА – внутренняя сонная артерия; СМА – средняя мозговая артерия; ПМА – передняя мозговая артерия; ЗМА – задняя мозговая артерия; ПА – позвоночная артерия; ОА – основная артерия; dex – правая, sin – левая.

внутренних яремных вен (ВЯВ) и вен позвоночных венозных сплетений (ПВ), при регистрации церебральных венозных нарушений проведение функциональных нагрузочных проб (Вальсальвы, орто- и антиортостатических) [17].

Исследования по немедикаментозной коррекции речевых нарушений у пациентов детского возраста проводились до начала и после курса (15 сеансов) микротоковой рефлексотерапии [18].

ROC-кривые были построены с помощью программы Microsoft Excel 2019, входящей в состав Microsoft Office, и программы Statistica 10 компании StatSoft.

Результаты

Обследованные дети распределены по возрасту и речевым нарушениям (табл. 1).

Проведенные ТКДГ/ТКДС обследования детей показали выраженные гемодинамические нарушения по артериям каротидного и вертебрально-базилярного бассейнов, кровоснабжающих центры речи (табл. 2).

Выявлены нарушения, преимущественно снижение скорости артериального кровотока по средним и передним мозговым артериям слева (участвующих в кровоснабжении центра речи) до 36%–32% соответственно; выраженные нарушения по сосудам вертебрально-базилярного бассейна: снижение ЛСК до 62% по задним мозговым артериям (ЗМА) слева и повышение ЛСК по основной (ОА) артерии на 46% (табл. 2) [19]. Отмечена тенденция к снижению тонуса сосудистой стенки артериального русла (индекс резистентности) до 0,40–0,45 (в норме от 0,5–0,55).

Также регистрировались нарушения венозного оттока по глубоким венам мозга: по вене Галена и прямому синусу, венам позвоночных сплетений, также по яремным венам.

Из этих обследованных проведено лечение МТРТ 46 детям с установленными диагнозами: ЗРР (задержка речевого развития) – 13 детей, ЗПРР (задержка психоречевого развития) – 14 детей, РАС (расстройство аутистического спектра) – 19 детей.

Выявлены различные речевые расстройства (вплоть до отсутствия речи) (ОНР 1–4-го уровня): бедный словарный запас, отсутствие диалога, аграмматизмы, нарушения артикуляции.

При распределении по возрасту отмечен большой процент детей в возрасте 3–5 лет (ЗРР – 40%, ЗПРР – 36%, РАС – 34%, аутизм – 57%), а также в группе детей от 5 до 7 лет (ЗРР – 40%, РАС – 39%). Отмечено снижение количества детей в группах от 7 до 9 лет (ЗПРР – 27%, РАС – 22%, аутизм – 28%).

Микротоковая рефлексотерапия проводилась по 45–60 секунд постоянным током отрицательной полярности (в режиме торможения) и переменным током с частотой смены полярности 0,5 Гц (режим возбуждения) на биологически активные точки (БАТ) проекции корковых зон Брука и Вернике, проекции нижней части моторного гомункулуса (мимическая и артикуляционная мускулатура).

После окончания курса МТРТ регистрировалось восстановление гемодинамических нарушений (выраженное снижение ЛСК до лечения) в предполагаемом центре речи по СМА и ПМА слева (диагр. 1, 2) [19].

Регистрировалось увеличение (восстановление) скоростных характеристик по средним и передним мозговым артериям правого (CMA_D – PMA_D) и левого полушарий (CMA_S – PMA_S). Наиболее выраженные результаты получены по CMA_S (кровоснабжение центра речи), где до курса МТРТ было отмечено выраженное снижение ЛСК (диагр. 1).

Также после одного курса МТРТ восстановление кровотока по передним мозговым артериям, преимущественно слева (кровоснабжение центра речи), имело выраженную тенденцию к восстановлению (диагр. 2) [19].

Из полученных данных ТКДГ также отмечено восстановление венозного оттока по глубоким венам мозга более чем у 60 % детей (что подтверждалось изменением поведения детей).

Для оценки эффективности результатов проведенного лечения был применен ROC-анализ и были построены ROC-кривые до и после лечения методом МТРТ по скорости кровотока по артериям (СМА, ПМА, ЗМА), кровоснабжающим речевые зоны (Брока, Вернике, проекции нижней части моторного гомункулуса), как у всех пациентов выбранной для наблюдения группы, так и по каждой подгруппе диагностированного заболевания (табл. 1, 2).

Оценка ROC-кривых проведена на основе визуальной оценки графика, площади под кривой AUC (Area Under Curve).

Визуальная оценка. Расположение кривых относительно друг друга указывает на их сравнительную эффективность. Кривая, расположенная выше и левее, свидетельствует о большей предсказательной способности выбранного метода воздействия по лечению наблюдаемых пациентов в выбранной группе и отдельно по каждой подгруппе заболеваний (представлена на графиках ROC-кривых цветами: синий и красный – до, оранжевый и зеленый – после проведенного лечения (рис. 4–9).

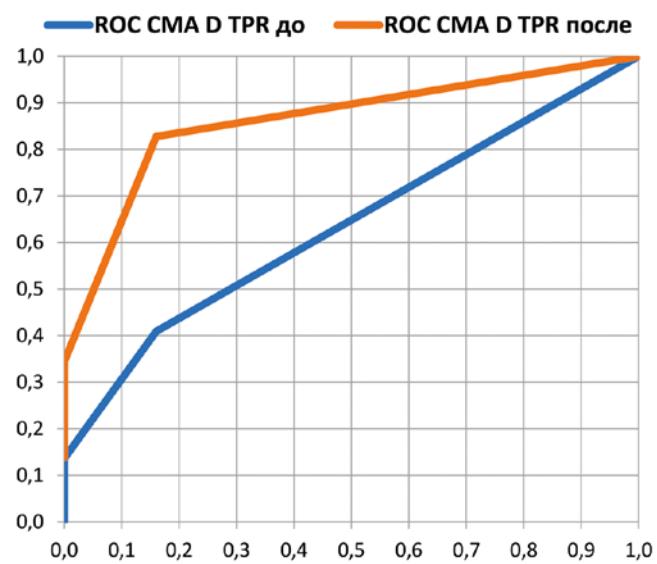


Рисунок 4. ТКДГ. ЛСК по СМА (справа и слева) до и после курса МТРТ

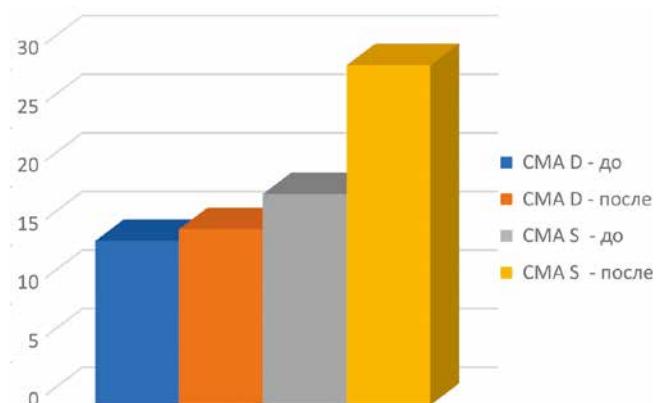


Диаграмма 1. Результаты ТКДГ исследования ЛСК по средним мозговым артериям (CMA_D , CMA_S) в динамике: до и после курса МТРТ

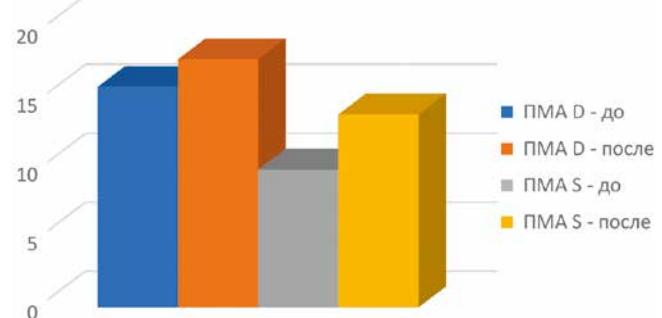
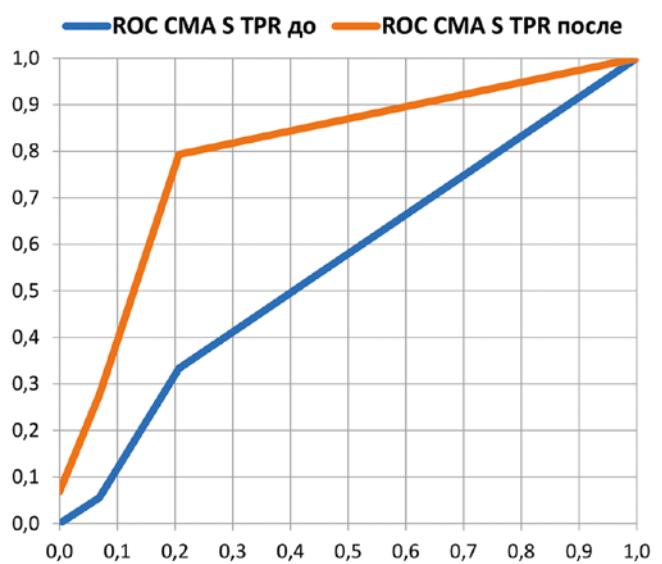


Диаграмма 2. Результаты ТКДГ исследования ЛСК по передним мозговым артериям (PMA_D , PMA_S) в динамике: до и после курса МТРТ

Оценка площади под кривыми. Численный показатель площади под кривой называется AUC (Area Under Curve – площадь под кривой). AUC каждой ROC-кривой приведена на графиках: синий – до, оранжевый – после проведенного лечения. Чем больше показатель AUC, тем лучшей прогностической силой обладает модель.

Таким образом, получен результат лечения методом МТРТ – изменение (восстановление) скорости кровотока в сторону нормальных значений (рис. 4–6).



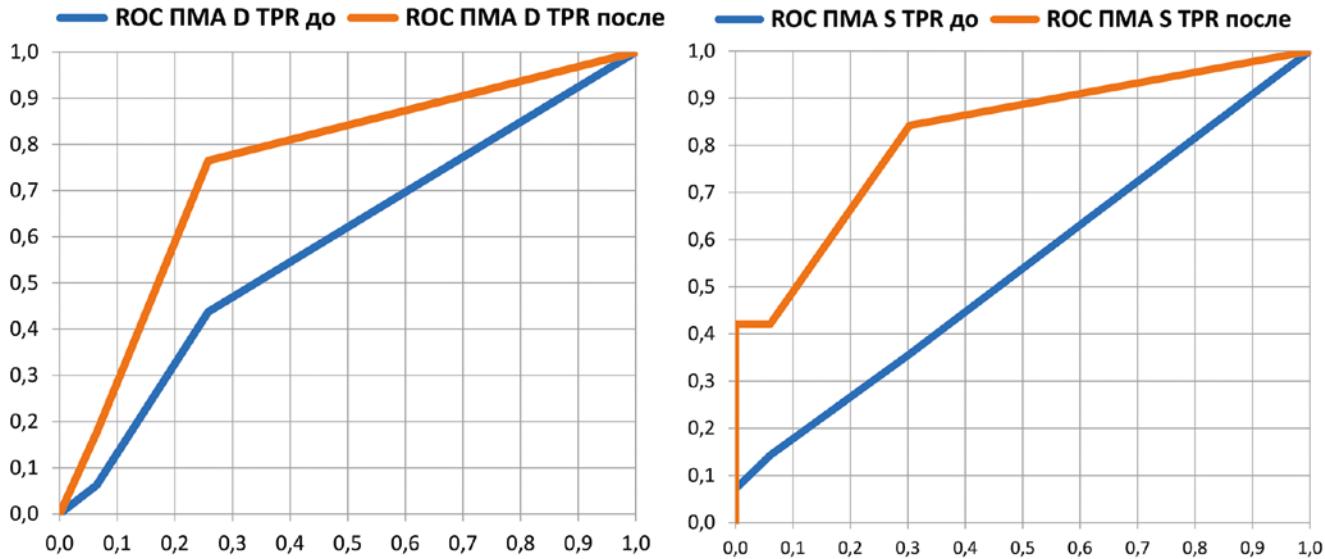


Рисунок 5. ТКДГ. ЛСК по ПМА (справа и слева) до и после курса МТРТ

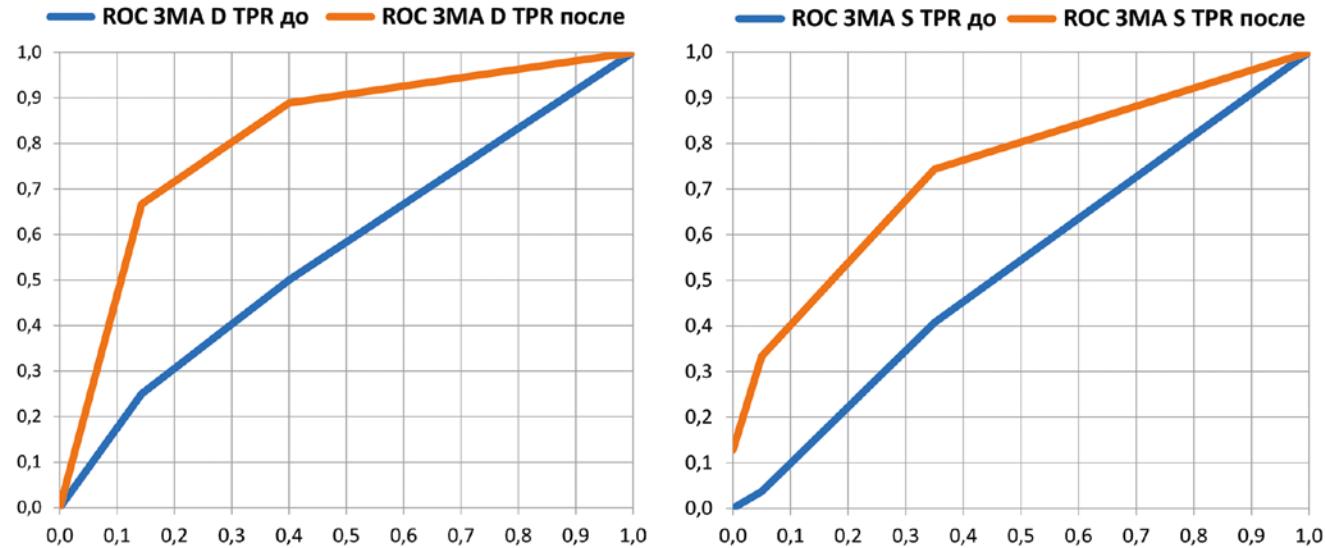


Рисунок 6. ТКДГ. ЛСК по ЗМА (справа и слева) до и после курса МТРТ

Примечание. ПМА_д – передняя мозговая артерия справа; ПМА_с – передняя мозговая артерия слева; СМА_д – средняя мозговая артерия справа; СМА_с – средняя мозговая артерия слева; ЗМА_д – задняя мозговая артерия справа; ЗМА_с – задняя мозговая артерия слева; ТРР – показатель истинных положительных результатов.

Для возможности сравнения результатов МТРТ также проведен ROC-анализ с построением ROC-кривых до (красный) и после (зеленый) лечения по каждой подгруппе детей (ЗПРР, ЗПРР, РАС) по данным ТКДГ. Регистрировались скорости кровотока с двух сторон (справа и слева) (рис. 7–9).

При анализе полученных данных до и после МТРТ отмечено восстановление скоростных характеристик по одноименным сосудам правого и левого полушарий (СМА_д – СМА_с, ПМА_д – ПМА_с, ЗМА_д – ЗМА_с). Показано, что наиболее выраженное до МТРТ снижение скорости кровотока по сосудам каротидной системы левого полушария (речевая зона) после одного курса МТРТ лечения имело выраженную тенденцию к восстановлению [23].

Клинически у пациентов с задержкой речевого развития (ЗПР) положительная динамика отмечена во время

проведения курса и в течение двух недель после окончания курса МТРТ: расширялся словарный запас, отмечалось восстановление (частичное) звукопроизношения, появлялся навык построения сложных предложений, улучшалось общение со сверстниками.

У детей с ЗПРР положительная динамика проявлялась с 3-й недели курса и затем устойчиво сохранялась до следующего обследования (через 3 месяца): у детей улучшалось понимание речи, отмечалось расширение пассивного и активного словарного запаса, появился навык построения фраз, начали вырабатываться бытовые навыки (самостоятельно есть и одеваться, контролировать туалетные навыки).

Дети с речевыми нарушениями при РАС после 1-го курса стали более внимательными, старались слушать и повторять за логопедом задания, улучшилось качество сна.

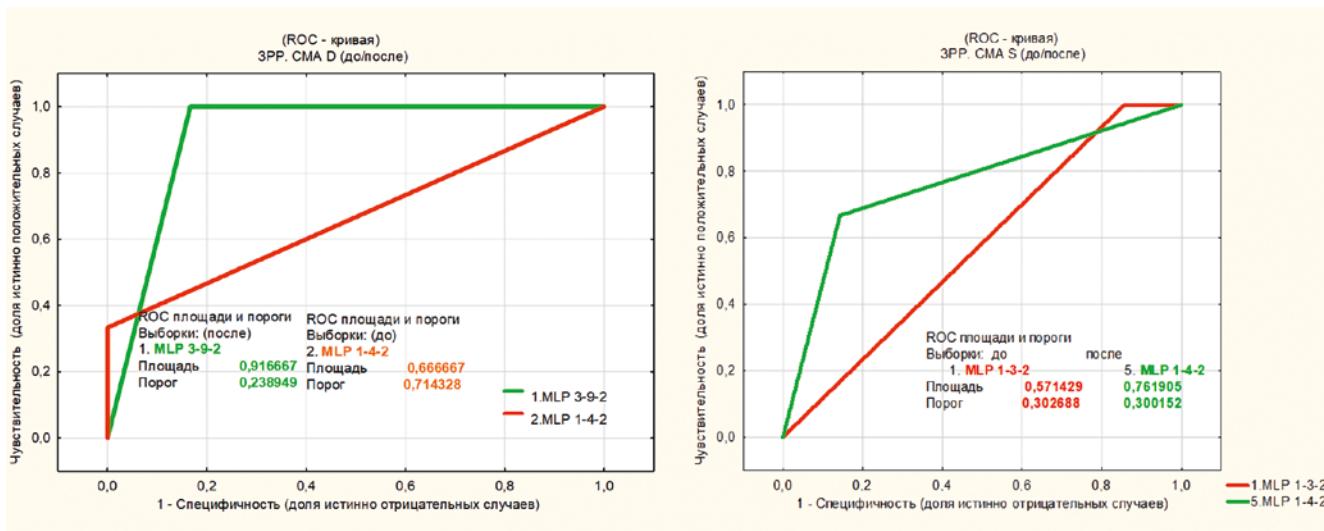


Рисунок 7. ТКДГ. АСК по СМА справа (D) и слева (S) до и после курса МТПТ у детей с ЗРР

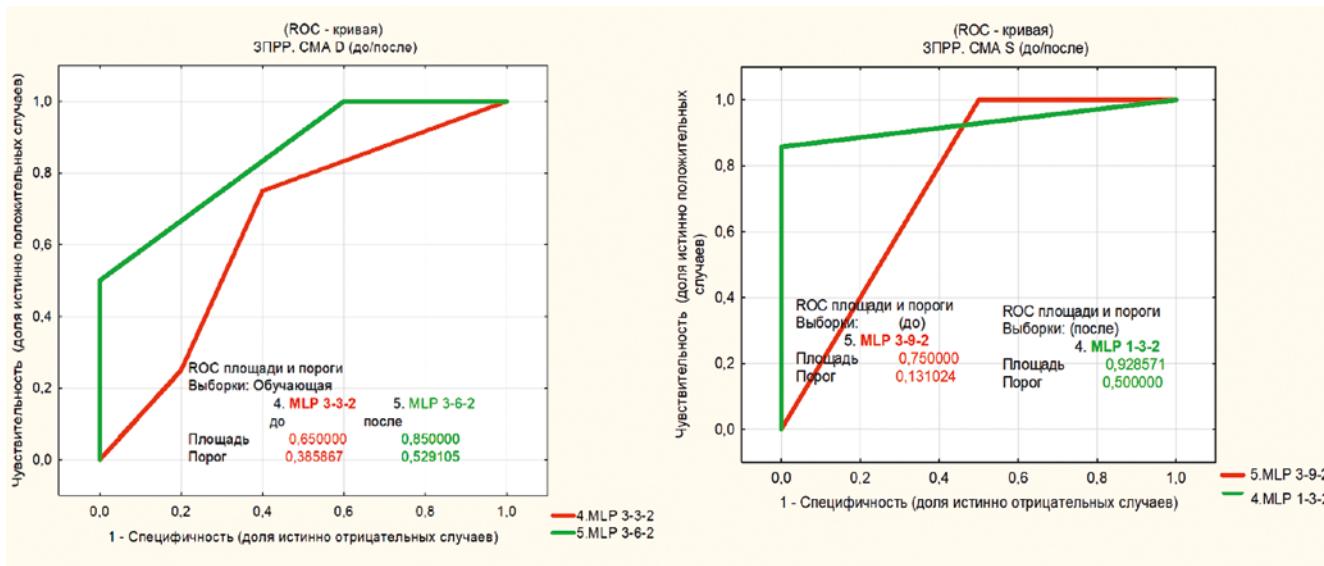


Рисунок 8. ТКДГ. АСК по СМА справа (D) и слева (S) до и после курса МТПТ у детей с ЗПРР

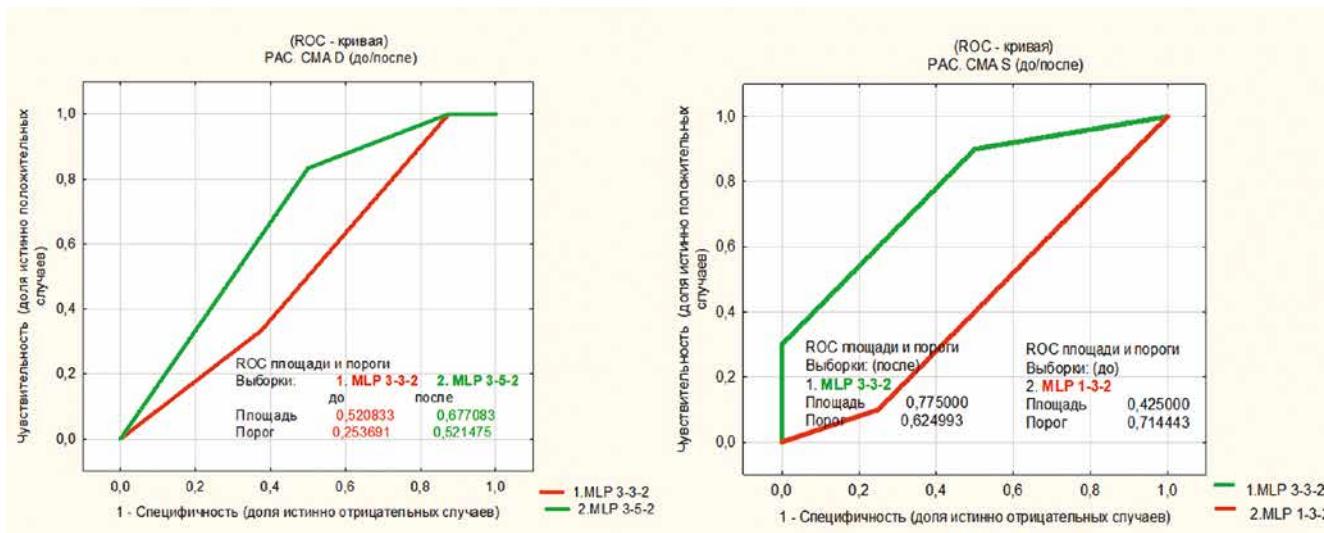


Рисунок 9. ТКДГ. АСК по СМА справа (D) и слева (S) до и после курса МТПТ у детей с РАС

Обсуждение

Отмечается большое количество пациентов детского возраста, которые наблюдаются не только у детских психиатров, но и у неврологов, несмотря на то что нарушения речи в МКБ10 рассматриваются в рубрике «F»: специфические расстройства развития речи и языка – F80, расстройство экспрессивной речи – F80.1, расстройство рецептивной речи – F80.2, другие расстройства речи и языка – F80.8 [10, 21].

В литературе представлены классификации речевых нарушений ведущих детских неврологов, где имеются указания на нарушения в корковых речевых зонах (алалии, афазии), иннервации речевой мускулатуры (дизартрии), дефекты строения артикуляционного аппарата (дислалии) [1–3, 5–8, 10–13, 20].

Отмечается в качестве причин патология течения беременности и родов, нарушения функций артикуляционного аппарата, слуха, травмы [1, 20, 21]. Основой прочности практических всех тканей организма является соединительная ткань. Нарушение развития органов и тканей в эмбриональном (врожденные причины) и постнатальном (приобретенные причины) периодах связаны с дисплазией соединительной ткани (ДСТ). Изменения (генетические) формирования (фибриллогенеза) соединительной ткани (дефект или уменьшение содержания отдельных видов коллагена) приводят к снижению прочности сосудистой стенки, что вызывает нарушения гомеостаза в тканях, органах [7, 11, 22].

Гемодинамические нарушения приводят к поражению нервной системы: к биохимическим нарушениям и, как результат, к преждевременной гибели глиальных клеток и нейронов мозга (апоптоз). У детей длительная хроническая гипоксия, а затем, возможно, и ишемия могут влиять на развивающийся мозг ребенка [4, 7, 24].

Процессы апоптоза можно прервать восстановлением межнейрональных взаимодействий, стимуляцией роста нейронов (процессы нейрорепарации, нейропластичности).

Все эти процессы возможны в условиях восстановления церебрального артериального притока и венозного оттока по глубоким венам мозга.

Но терапия церебральных нарушений у детей и подростков с речевыми нарушениями, к сожалению, как и диагностика, является предметом постоянных дискуссий не только из-за общей недостаточной информированности, но и из-за отсутствия медикаментозных средств, назначаемых детям.

Очевидно, что необходим патогенетический подход с возможностью контроля к реабилитации детей с нарушениями речи с применением комплексной терапии медикаментозными препаратами не хаотично, а по показателям артериальной и венозной гемодинамики (скоростные характеристики, тонус артериальных сосудов, нарушения венозного оттока).

У всех необходимых в этих случаях препаратов есть противопоказания в детском и подростковом возрасте (с 12 или с 18 лет), что обусловлено недостаточностью исследований.

Немедикаментозное воздействие микротоковой рефлексотерапии, проведенное под контролем УЗДГ, показывает выраженное восстановление гемодинамических и клинических показателей.

Новая медицинская технология – микротоковая рефлексотерапия (МТРТ), разработанная специалистами Самарского терапевтического комплекса «Реацентр», с 2010 года разрешена к применению МЗ РФ (рег. удостоверение ФС 2010/183 от 18.05.2010) [18, 23].

Разработаны показания для рекомендации микротоковой рефлексотерапии:

- задержка моторного развития;
- задержка речевого развития (ЗРР, алалия, дизартрия и пр.);
- задержка психического развития (ЗПР);
- задержка психоречевого развития (ЗПРР);
- речевые нарушения у детей расстройством аутистического спектра (PAC);
- у детей с аутизмом (РДА, элементами аутизма);
- детский церебральный паралич (ДЦП, различные формы);
- задержка развития у детей с гидроцефалией (открытая форма гидроцефалии, не требующая хирургического лечения);
- речевые нарушения у детей с нейросенсорной тугоухостью (I, II, III степени);
- частичная атрофия зрительного нерва;
- нарушение когнитивных функций у школьников;
- синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ).

Выводы

У детей характер клинических проявлений от речевых расстройств, головной боли до инсульта не всегда достоверно отражает истинное состояние церебральной гемодинамики.

Методы УЗДГ у пациентов детского возраста позволяют регистрировать минимальные церебральные и экстракраниальные артериальные и венозные нарушения.

Ранняя диагностика нарушений церебральной гемодинамики методами УЗДГ у пациентов детского возраста, в том числе с нарушениями речи, позволяет выбрать патогенетически обоснованную терапию, что дает возможность избежать неудачи или кратковременности эффекта от сосудистой терапии вслепую, игнорирующей диагностические методы [4, 24].

На основе проведенных исследований можно рекомендовать методы немедикаментозной терапии (воздействия) в комплексе восстановительных мероприятий с учетом индивидуальных особенностей для детей с различными нарушениями речи (ЗРР, ЗПРР, PAC) [18].

Список литературы / References

1. Бадалян Л. О. Детская неврология. 3-е изд. М., 1984. 576 с.
Badalyan L.O. Children's neurology. 3rd ed. Moscow, 1984. 576 p. (In Russ.).
2. Петрухин А. С. Детская неврология. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 560 с.
Petrukhin A.S. Children's neurology. T. 2. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2012. 560 p. (In Russ.).
3. Журба Л. Т., Тимонина О. В. Метод количественной оценки двигательных, речевых и психических функций ребенка для раннего выявления задержки возрастного развития: Методические рекомендации номер 99/224 (часть 1). Медицинский научный и учебно-методический журнал. 2003; 14: 15–43.
Zhurba L.T., Timonina O.V. Method of quantitative assessment of motor, speech and mental functions of a child for early detection of delay of age development: Methodological recommendations number 99/224 (part 1). Medical Scientific and Educational Journal. 2003; 14: 15–43. (In Russ.).
4. Бурцев Е. М. Клинические аспекты перинатологии и патологии детей раннего возраста: тезисы Межобластной научно-практической конференции акушеров-гинекологов и педиатров. Иркутск, 1987. 80 с.

- Burtsev E.M. Clinical aspects of perinatology and pathology of children of early age: theses of the Interregional Scientific and Practical Conference of Obstetricians-Gynecologists and Pediatricians. Irkutsk, 1987. 80 p. (In Russ.).
5. Клинические рекомендации РФ. Специфические расстройства развития речи у детей. 2024. 65 с.
Clinical recommendations of the Russian Federation. Specific disorders of speech development in children. 2024. 65 p. (In Russ.).
6. Яременко Б.Р., Яременко А.Б., Горяннова Т.Б. Минимальные дисфункции головного мозга у детей: Этиология. Патогенез. Диагностика. Коррекция. Профилактика. СПб.: Салит-Мед книга, 2002. 124 с.: ил.
Yaremenko B.R., Yaremenko A.B., Goryainova T.B. Minimal dysfunctions of the brain in children: Etiology. Pathogenesis. Diagnostics. Correction. Prophylaxis. St. Petersburg, Salit-Medkniga Publ., 2002. 124 p.: ill. (In Russ.).
7. Абрамова М.Ф. Леонова Е.П. Особенности церебральной гемодинамики у детей с диагнозом: минимальная мозговая дисфункция. Материалы XII Международной конференции «Современное состояние методов неинвазивной диагностики в медицине». Сочи. 19–20.05.2005. С. 5–6.
Abramova M.F., Leonova E.P. Features of cerebral hemodynamics in children with diagnosis: minimal brain dysfunction. Proceedings of the XII International Conference «The current state of non-invasive diagnostic methods in medicine». Sochi. 19–20.05.2005. P. 5–6. (In Russ.).
8. Скоромец А., Семичева И., Фомина Т. Неврологическое сопровождение и медикаментозная коррекция у детей с нарушением речи. Врач. 2011; 1: 40–44.
Skoromets A., Semicheva I., Fomina T. Neurological support and drug correction in children with speech disorders. Doctor. 2011; 1: 40–44. (In Russ.).
9. Бурцев Е.М. Клинические аспекты перинатологии и патологии детей раннего возраста: тезисы Межобластной научно-практической конференции акушеров-гинекологов и педиатров. Иркутск, 1987. 80 с.
Burtsev E.M. Clinical aspects of perinatology and pathology of children of early age: theses of the Interregional Scientific and Practical Conference of Obstetricians-Gynecologists and Pediatricians. Irkutsk, 1987. 80 p. (In Russ.).
10. Симашкова Н.В., Клюшник Т.П. Клинико-биологические аспекты расстройств аутистического спектра. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2016. С. 288.
Simashkova N.V., Klyushnik T.P. Clinical and biological aspects of autism spectrum disorders. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. P. 288. (In Russ.).
11. Абрамова М.Ф., Нестеровский Ю.Е., Новоселова С.Н., Шурупова Н.С. Структурные и функциональные цереброваскулярные нарушения у детей. Неврологические аспекты. Ж. Клиническая физиология кровообращения. 2009; 3: 51–59.
Abramova M.F., Nesterovsky Yu.E., Novoselova S.N., Shurupova N.S. Structural and functional cerebrovascular disorders in children. Neurological aspects. Journ. Clinical physiology of blood circulation. 2009; 3: 51–59. (In Russ.).
12. Батуева Ю.В., Дьяконова Е.Н., Лобанова Л.В. Возрастные и индивидуально-типовидные особенности микроциркуляции и состояние ее регуляции у детей с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы 5–9 лет в сравнении со здоровыми сверстниками. Вестник новых медицинских технологий. Тула. 2008; 3: 15–17.
Batueva Yu.V., Dyakonova E.N., Lobanova L.V. Age and individual-typological features of microcirculation and the state of its regulation in children with consequences of perinatal lesions of the central nervous system 5–9 years old in comparison with healthy peers. Bulletin of New Medical Technologies. Tula, 2008; 3: P15–17. (In Russ.).
13. Azatyan T.Y. Sensory Asymmetry Assessment of 8–11 Year–Old Children with and without Learning Disabilities. Armenian Journal of Special Education, Scientific Methodological Journal. 2021; 3: 98–104.
Azatyan T.Y. Оценка сенсорной асимметрии детей 8–11 лет с трудностями в обучении и без них. Армянский журнал специального образования, научно-методический журнал. 2021; 3: 98–104. (На англ.).
14. Андреев А.В. Руководство по клинической ультразвуковой допплерографии в детской неврологии. СПб., 1995. С. 132.
Andreev A.V. Guidelines for clinical ultrasound dopplerography in pediatric neurology. St. Petersburg, 1995. P. 132. (In Russ.).
15. Абрамова М.Ф., Степанова И.А., Новоселова С.Н. Показатели нормы и особенности проведения ультразвуковых исследований брахиоцефальных сосудов у детей в возрастном аспекте. Детские болезни сердца и сосудов. НЦСХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2014; 2: 46–57.
Abramova M.F., Stepanova I.A., Novoselova S.N. Normal indicators and features of ultrasound studies of brachiocephalic vessels in children in the age aspect. Children's diseases of heart and blood vessels. A.N. Bakulev National Center for cardiovascular surgery of the Russian Academy of medical sciences. 2014; 2: 46–57. (In Russ.).
16. Абрамова М.Ф., Новоселова С.Н., Степанова И.А. Современные принципы ультразвуковой диагностики церебрального кровотока у детей в возрастном аспекте. Нормативные показатели: учебно-методическое пособие. 2016. С. 84.
Abramova M.F., Novoselova S.N., Stepanova I.A. Modern principles of ultrasound diagnostics of cerebral blood flow in children in the age aspect. Normative indicators: educational and methodological manual. 2016. P. 84. (In Russ.).
17. Бокерия Л.А., Абрамова М.Ф., Степанова И.А., Новоселова С.Н., Шумилина М.В. К вопросу о стандартизации ультразвуковых исследований брахиоцефальных сосудов у детей. Ж. Клиническая физиология кровообращения. НЦСХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2014; 3: 46–56.
Bokeria L.A., Abramova M.F., Stepanova I.A., Novoselova S.N., Shumilina M.V. On the issue of standardization of ultrasound studies of brachiocephalic vessels in children. Journ. Clinical physiology of blood circulation. A.N. Bakulev National Center for cardiovascular surgery of the Russian Academy of medical sciences. 2014; 3: 46–56. (In Russ.).
18. Гаврилова Т.А., Гаврилов А.П., Уханов Е.Ю. Патент RU 2305537 С 2. Способ лечения задержки психоречевого развития при нервно-психических заболеваниях: 2007.09.10. Бюллетень № 25. 17 с.
Gavrilova T.A., Gavrilov A.P., Ukhonov E.Y. Patent RU 2305537 С 2. Method of treatment of delays in speech development in neuropsychiatric diseases: 2007.09.10. Bulletin № 25. 17 p. (In Russ.).
19. Геодакян В.А. Асинхронная асимметрия. Журн. высшей нервной деятельности. 1993; 43 (3): 543–561.
Geodakyan V.A. Asynchronous asymmetry. Journ. of higher nervous activity. 1993; 43 (3): 543–561. (In Russ.).
20. Бадалян Л.О. Невропатология: учеб. для студ. дефект. фак. высш. пед. учеб. заведений / Л.О. Бадалян. М.: Academia, 2000. 380 с.: ил.
Badalyan L.O. Neuropathology: manual for students of defect. fac. of higher ped. educational institutions. L.O. Badalyan. Moscow, Academia Publ., 2000. 380 p.: ill. (In Russ.).
21. Сухарева Г.Е. Клинические лекции по психиатрии детского возраста. М., 1965. С. 336.
Sukhareva G.E. Clinical lectures on childhood psychiatry. Moscow, 1965. P. 336. (In Russ.).
22. Российские рекомендации. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Вопросы детской диетологии. 2017; 15 (3): 47–70.
Russian recommendations. Multiple organ disorders in connective tissue dysplasias in children. Diagnostic algorithms. Tactics of dribbling. Issues of children's dietetics. 2017; 15 (3): 47–70. (In Russ.).
23. Гаврилова Т.А., Гаврилов А.П., Уханов Е.Ю. Патент RU 2833894 С 2. Способ лечения алалии: 30.01.2025 Бюллетень № 4. 25 с.
Gavrilova T.A., Gavrilov A.P., Ukhonov E.Y. Patent RU 2833894 С 2. Method of treatment of alalia: 30.01.2025. Bulletin № 4. 25 p. (In Russ.).
24. Абрамова М.Ф., Абрамов К.В. Влияют ли методы медикаментозной и немедикаментозной терапии на восстановление нарушений развития (патогенез) речи у детей с ЗРР, РАС, аутизмом? Значение УЗД для выбора терапии и реабилитации. Труды Центра им. Г.Е. Сухаревой. Т.1. Сборник статей под общ. ред.к.м.н. А. Я. Басовой. М., 2025. 363 с. С. 5–11.
Abramova M.F., Abramov K.V. Do the methods of drug and non-drug therapy affect the restoration of developmental disorders (pathogenesis) of speech in children with developmental delay, developmental delay, ASD and autism? The importance of ultrasound diagnostics for the choice of therapy and rehabilitation. Proceedings of the G.E. Sukhareva Center. T.1. Collection of articles under the general editorship of Ph.D. A.Y. Basova. Moscow, 2025. 363 p. Pp. 5–11. (In Russ.).

Статья поступила / Received 11.02.2025
Получена после рецензирования / Revised 12.02.2025
Принята к публикации / Accepted 14.02.2025

Сведения об авторах

Абрамова Марина Федоровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник¹; доцент кафедры лучевой диагностики детского возраста². ORCID: 0000-0002-8801-8250
Гаврилова Татьяна Алексеевна, д.м.н., ведущий научный невролог³, доцент кафедры клинической медицины⁴. ORCID: 0009-0002-5727-7417
Степанова Ирина Алексеевна, невролог, врач функциональной диагностики¹. ORCID: 0000-0001-5326-8631

¹ ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г. Е. Сухаревой» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

³ ООО «Реацентр Самарский», Самара, Россия

⁴ Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

Автор для переписки: Абрамова Марина Федоровна. E-mail: de_mar@bk.ru

Для цитирования: Абрамова М.Ф., Гаврилова Т.А., Степанова И.А. Цереброваскулярная патология у детей с расстройствами речевого развития. Возможности коррекции микротоковой рефлексотерапией (МТР) под контролем ультразвуковой допплерографии. Медицинский алфавит. 2025; (2): 14–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-2-14-21>

About authors

Abramova Marina F., PhD Med., leading researcher¹; associate professor². ORCID: 0000-0002-8801-8250
Gavrilova Tatyana A., DM Sci (habil.), leading research neurologist³, associate professor at Dept of Clinical Medicine⁴. ORCID: 0009-0002-5727-7417
Stepanova Irina A., pediatric neurologist, doctor of functional diagnostics¹. ORCID: 0000-0001-5326-8631

¹ Scientific and practical center for mental health and adolescents n. a. G.E. Sukhareva, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Radiodiagnostic Department of Children, Moscow, Russia

³ "Reacenter Samarskiy", Samara, Russia

⁴ Medical University "Reaviz", Department of Clinical Medicine. Samara, Russia

Corresponding author: Abramova Marina F. E-mail: de_mar@bk.ru

For citation: Abramova M.F., Gavrilova T.A., Stepanova I.A. Cerebrovascular pathology in children with speech development disorders. Treatment options of transcranial microcurrent reflexology (TMR) under control of ultrasound Dopplerography. Medical alphabet. 2025; (2): 14–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-2-14-21>

Клинико-нейрофизиологические особенности трепора при бруксизме и фокальных дистониях

О. В. Мизурова (Бульдяева)^{1,2}, О. Р. Орлова^{1,2,3}, В. В. Котляров⁴, П. Н. Яковлева², Д. А. Красавина^{5,6}

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

² ООО «Центральный институт ботулиновой терапии и актуальной неврологии», Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ООО «Научно-медицинская компания «НейроТех», г. Таганрог, Россия

⁵ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁶ ООО «Профессорская клиника «ОДА», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В клинической практике была замечена схожесть характеристик трепора у пациентов с бруксизмом и мышечной дистонией. Во время поиска в научных базах данных было обнаружено, что трепор у пациентов с бруксизмом является темой интересной, но малоизученной. По своим характеристикам он похож на дистонический, это может быть подтверждением давно обсуждаемой в научных исследованиях гипотезы о том, что бруксизм – форма мышечной дистонии.

Цель исследования. Проанализировать и сравнить характеристики трепора у пациентов с бруксизмом и фокальными дистониями.

Материалы и методы. В одностороннем открытом сравнительном клиническом исследовании на базе Центрального института ботулиновой и актуальной неврологии приняли участие 60 человек (10% мужчины; средний возраст 38±15 лет). Из них 30 с установленным диагнозом «брексизм» (группа «брексизм») согласно критериям, разработанным Американской академией медицины сна (AASM), 30 с установленным диагнозом «цервикальная дистония» (группа «дистония») согласно клиническим рекомендациям № 163 «Дистония». Всем участникам была проведена трепорография, затем данные были проанализированы и произведена статистическая обработка результатов.

Результаты. В группе «брексизм» у 100% испытуемых (30 пациентов) был обнаружен трепор нижней челюсти: мелкоразмашистый, низкоамплитудный, преимущественно кинетический, асимметричный, нерегулярный разночастотный и разноамплитудный с частотой трепора в среднем 5 Гц (от 2 до 9 Гц, чаще всего 3–8 Гц). У 60% пациентов в этой группе был обнаружен асимметричный постурально-кинетический трепор рук, мелкоразмашистый, низкоамплитудный, с пиками частоты 4,5–5,76 и 10–12 Гц. Выявлена высокая когерентность между трепором нижней челюсти и трепором рук у пациентов с бруксизмом на частоте 3,77–5,41 Гц. В группе «дистония» у 100% испытуемых (30 пациентов) был обнаружен трепор головы: мелкоразмашистый, низкоамплитудный, преимущественно кинетический, асимметричный, нерегулярный разночастотный и разноамплитудный с частотой в среднем 4,5 Гц (от 1,8 до 9 Гц, чаще всего 2,5–7,5 Гц). У 66% пациентов был обнаружен асимметричный постурально-кинетический трепор рук, мелкоразмашистый, низкоамплитудный, с пиками частоты 3,5–5,16 и 10–12 Гц. Выявлена высокая когерентность между трепором головы и трепором рук у пациентов с дистонией на частоте 3–5 Гц.

Заключение. Сравнение нейрофизиологических параметров трепора при бруксизме и цервикальной дистонии выявило сходство параметров, что может свидетельствовать об общности этиопатогенеза. Полученные данные позволяют сделать предположение о том, что бруксизм – это особая форма мышечной дистонии. Выявленные параметры требуют изучения и в дальнейшем могут быть использованы для ранней диагностики бруксизма.

Ключевые слова: бруксизм, трепор, трепорография, цервикальная дистония.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and neurophysiologic features of tremor in bruxism and focal dystonias

О. В. Мизурова (Бульдяева)^{1,2}, О. Р. Орлова^{1,2,3}, В. В. Котляров⁴, П. Н. Яковлева², Д. А. Красавина^{5,6}

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² Central Institute of Botulinum Therapy and Actual Neurology, Moscow, Russia

³ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴ Scientific and Medical Company «NeuroTech», Taganrog, Russia

⁵ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

⁶ Professors' Clinic «ODA», St. Petersburg, Russia

SUMMARY

Background. The similarity of tremor characteristics in patients with bruxism and muscular dystonia has been noticed in clinical practice. During a search in scientific databases, it was found that tremor in patients with bruxism is a topic of interest but little studied. It is similar to dystonia in its characteristics, this may be a confirmation of the long discussed hypothesis in scientific research that bruxism is a form of muscular dystonia.

Research objective. To analyze and compare the characteristics of tremor in patients with bruxism and focal dystonias.

Material and Methods. In a single-center open comparative clinical study on the basis of the Central Institute of Botulinum Therapy and Topical Neurology 60 people (10% men; average age 38±15 years) participated. Of these, 30 were diagnosed with bruxism (group «bruxism») according to the criteria developed by the American Academy of Sleep Medicine (AASM), 30 were diagnosed with cervical dystonia (group «dystonia») according to Clinical Guideline # 163 «Dystonia». All participants underwent tremorography, then the data were analyzed and the results were statistically processed.

Results. In the «bruxism group, 100% of the subjects (30 patients) were found to have mandibular tremor: fine-spaced, low-amplitude, predominantly kinetic, asymmetric, irregular varied-frequency and varied-amplitude with tremor frequency averaging 5 Hz (from 2 to 9 Hz, most often 3–8 Hz). In 60% of patients in this group, asymmetric postural-kinetic hand tremor was found, fine-spaced, low amplitude, with frequency peaks of 4.5–5.76 Hz and 10–12 Hz. A high coherence was found between mandibular tremor and hand tremor in patients with bruxism at 3.77–5.41 Hz]. In the «dystonia» group, 100% of subjects (30 patients) were found to have head tremor: fine-spaced, low-amplitude, predominantly kinetic, asymmetric, irregular varied-frequency and varied-amplitude tremor with an average frequency of 4.5 Hz (from 1.8 to 9 Hz, most often 2.5–7.5 Hz). Asymmetric postural-kinetic hand tremor was found in 66% of patients, fine-spaced, low-amplitude, with frequency peaks of 3.5–5.16 Hz and 10–12 Hz. High coherence between head tremor and hand tremor was found in patients with dystonia at 3–5 Hz].

Conclusion. Comparison of neurophysiologic parameters of tremor tremor in bruxism and cervical dystonia revealed similarity of parameters, which may indicate the commonality of etiopathogenesis. The obtained data suggest that bruxism is a special form of muscular dystonia. The identified parameters require further study and can be used for early diagnosis of bruxism.

KEYWORDS: bruxism, tremor, tremorography, cervical dystonia.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflicts of interest.

Введение

Тремор – это непроизвольные, ритмичные колебательные движения части тела, обусловленные поочередными или одновременными сокращениями мышц агонистов и антагонистов [1]. Его появление указывает на нарушения в работе нервной системы, прежде всего двигательных отделов мозга [2]. Существуют два основных механизма развития тремора: центральный и периферический [3]. Первый связан с наличием центрального генератора тремора в мозге с определенной частотой, что поддерживается циркуляцией импульсов по патологическим нейронным кругам. Периферический механизм обусловлен сегментарным рефлексом на растяжение мышц, который обеспечивает поочередное сокращение реципрокно иннервируемых мышц [4, 5].

Тремор бывает физиологическим и патологическим. Физиологический тремор с низкой амплитудой и частотой от 8 до 12 Гц может наблюдаться у здорового человека [3]. Его сложно заметить, но под воздействием определенных условий он может усиливаться, хотя частота остается неизменной. Патологический тремор является наиболее часто встречающимся гиперкинезом. Чаще всего он возникает как часть других нарушений нервной системы, при эндокринных и соматических заболеваниях и/или интоксикациях. Патологический тремор имеет более низкую частоту и большую амплитуду. Он виден невооруженным глазом и ограничивает активность пациента [2].

Несмотря на распространенность, дифференциальный диагноз отдельных видов патологического тремора нередко представляет сложную задачу [2]. Поэтому остро стоит вопрос комплексного подхода диагностики дрожательных гиперкинезов, позволяющий подтвердить нозологический диагноз с учетом клинических особенностей и объективной оценки тремора [2, 6].

Треморография является инструментальным методом регистрации и количественной оценки тремора. Существуют электромиографические и кинематические методы регистрации дрожательных гиперкинезов. К кинематическим методам относятся акселерометрия, гирокопия, видеорегистрация, фонотремометрия и другие. Из электромиографических методов применяют поверхностную и игольчатую электромиографию, а также длительную ЭМГ-регистрацию [2, 3]. Поверхностная электромиография и акселерометрия считаются наиболее удобными и эффективными для практического применения. Другие

методы имеют много недостатков и редко используются. Акселерометрия фиксирует колебательные движения конечности, но при этом могут быть затруднены отделение истинного тремора от других движений и исключение влияния физических параметров тела человека (объем и вес) на измерения. Поэтому предпочтительно применение акселерометрии и поверхностной электромиографии одновременно [2]. Поверхностная электромиография регистрирует электрические потенциалы мышц, позволяя оценить различные параметры тремора. Для записи тремора поверхностные электроды накладывают на любую доступную мышцу. Сигнал, полученный с мышц, преобразуется программой и представляется в виде демодулированной ЭМГ. С помощью этого метода можно оценить такие параметры, как паттерн сокращений реципрокно иннервируемых мышц, межмышечную и кортикомышечную когерентность, а также дифференцировать тремор и пассивные движения конечности. Если запись ЭМГ с двух мышечных групп показывает высокую когерентность на определенной частоте, это указывает на наличие центрального осциллятора, т.е. данные мышечные осцилляции связаны и имеют один источник. При наличии единственного центрального осциллятора все вовлеченные в тремор мышцы должны демонстрировать активность с высокой когерентностью на определенной частоте [7]. Метод поверхностной электромиографии предоставляет дополнительную информацию о параметрах тремора, делая его более полным и точным, чем акселерометрия [8, 9].

Таким образом, анализ параметров тремора может быть использован как объективный показатель состояния центральной нервной системы, однако основным недостатком этого метода является сложность интерпретации результатов измерений из-за сильной нелинейной зависимости движения от усилия, характеризующейся множеством факторов, влияющих на результаты теста.

Тремор является весьма частым, типичным симптомом у пациентов с различными клиническими формами дистонии, частота его варьирует от 11 до 87% случаев [10]. Можно условно выделить три варианта манифестации тремора при дистонии: 1) «истинный» дистонический тремор возникает в части тела, пораженной дистоническим гиперкинезом, имеет обычно кинетический и, несколько реже, постуральный характер и, по существу, входит в структуру собственно дистонии



Рисунок 1. Дизайн исследования

как полиморфного двигательного расстройства; 2) постурально-кинетический трепор (напоминающий трепор эссенциального типа) у пациента с дистонией, возникающий в части тела, не вовлеченной в дистонический гиперкинез, который некоторыми исследователями рассматривается как предиктор вовлечения конечности в дистонический гиперкинез; 3) изолированный постурально-кинетический трепор эссенциального типа у членов семьи, в которой один из родственников страдает наследственно обусловленной формой торсиионной дистонии, так называемый трепор, ассоциированный с геном дистонии [11].

«Истинный» дистонический трепор имеет частоту ниже, чем у классического эссенциального трепора, в среднем около 5 Гц (от 4 до 10 Гц, чаще всего 3–7 Гц), и наблюдается обычно в конечностях, мышцах шеи (тремор головы) и туловища. Амплитуда дистонического трепора и его частота вариабельны, наиболее четко он выявляется при попытке больного осуществить движение в сторону, противоположную дистоническому сокращению. В состоянии покоя дистонический трепор отсутствует примерно у половины больных. Аналогично дистонии, дистонический трепор может усиливаться во время произвольных движений и ослабляться при использовании специальных сенсорных стимулов – так называемых корректирующих жестов. Также амплитуда дистонического трепора может меняться при изменении положения конечности в пространстве [11].

Наличие трепора нижней челюсти у пациентов с бруксизмом было отмечено в нескольких исследованиях. Нейрофизиологическое происхождение этого состояния является многофакторным. Ранние теории связывают возникновение этого феномена с неправильным контактом зубов и дисфункцией в получении или обработке афферентной обратной связи от зубов и челюсти. Так, пациенты с бруксизмом переоценивают уровень силы прикуса, необходимой для выполнения точной задачи, что указывает на сенсомоторный дефицит, связанный с контролем силы челюсти. Кроме того, у пациентов с бруксизмом ниже межокклюзионный тактильный порог по сравнению со здоровыми людьми, что может указывать на повышенную чувствительность механорецепторов пародонта. Пародонтальные механорецепторы обеспечивают положительную обратную связь с моторными нейронами жевательных мышц и играют важную роль в процессе жевания [12, 13]. Динамика производства силы во время выполнения движения нижней челюсти может влиять на поведение двигательных нейронов через афферентную обратную связь или через внутренние свойства самих двигательных нейронов [12].

Имеющиеся научные данные свидетельствуют о том, что независимо от физиологического механизма трепора челюсти (особенно трепор 6–10 Гц) является потенциальным биомаркером бруксизма и может дать представление о нейронных причинах этого состояния [12, 13].

Актуальность

В клинической практике была замечена схожесть характеристик трепора у пациентов с бруксизмом и мышечной дистонией. Во время поиска в научных базах данных было обнаружено, что трепор у пациентов с бруксизмом является темой интересной, но малоизученной. По своим характеристикам он похож на дистонический, это может быть подтверждением давно обсуждаемой в научных исследованиях гипотезы о том, что бруксизм – форма мышечной дистонии.

Целью данного исследования было проанализировать и сравнить характеристики трепора у пациентов с бруксизмом и фокальными дистониями.

Материалы и методы

В одноцентровом открытом сравнительном клиническом исследовании на базе Центрального института ботулинотерапии и актуальной неврологии приняли участие 60 человек (10% мужчины; средний возраст 38±15 лет). Из них 30 с установленным диагнозом «бруксизм» (группа «бруксизм») согласно критериям, разработанным Американской академией медицины сна (AASM), 30 с установленным диагнозом «цервикальная дистония» (группа «дистония») согласно клиническим рекомендациям № 163 «Дистония». Выбор пациентов с цервикальной дистонией для группы сравнения был обусловлен тем, что при этой форме дистонии трепор встречается чаще и фиксируется при помощи трепорографии с минимальным количеством артефактов.

Всем участникам была проведена трепорография, затем данные были проанализированы и произведена статистическая обработка результатов (рис. 1).

Критерии включения пациентов в исследование (для группы «бруксизм»)

1. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.
2. Возраст: от 18 до 80 лет.
3. Пол: женский/мужской.
4. Диагноз бруксизм, выставленный на основании критерии Американской академии медицины сна (American Academy of Sleep Medicine).

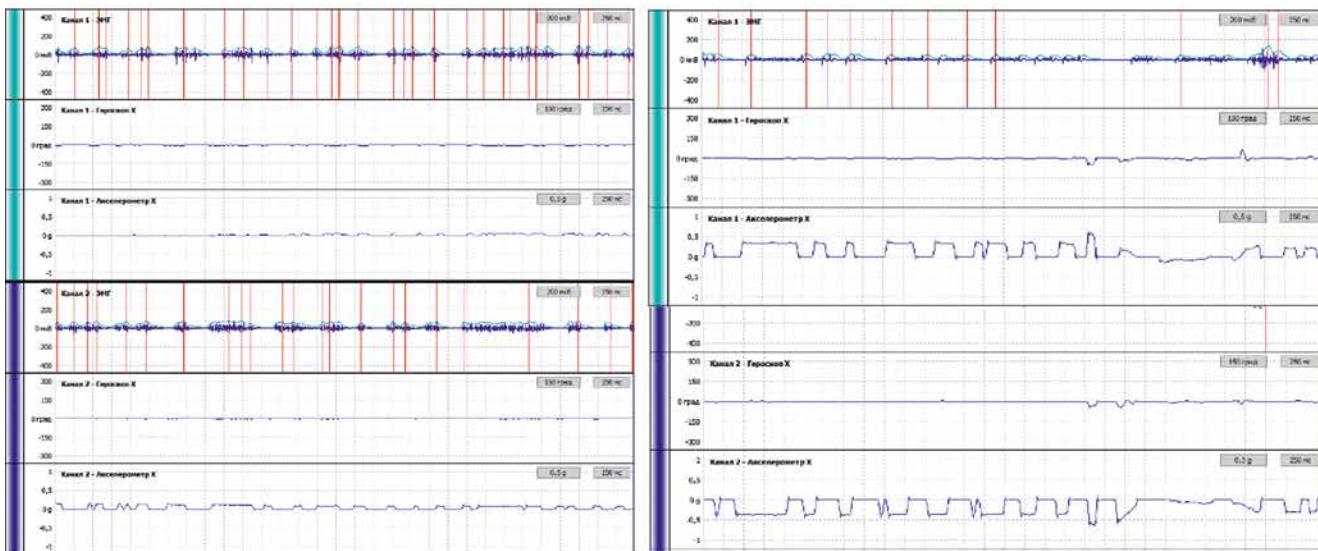


Рисунок 2. Треморограммы пациентов с цервикальной дистонией – шея (слева), канал 1 – правая грудино-ключично-сосцевидная мышца, канал 2 – левая; с бруксизмом – нижняя челюсть (справа), канал 1 – правая собственно жевательная мышца, канал 2 – левая

Критерии включения пациентов в исследование (для группы «дистония»)

1. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.
2. Возраст: от 18 до 80 лет.
3. Пол: женский/мужской.
4. Установленный диагноз цервикальная дистония согласно клиническим рекомендациям № 163 «Дистония».
5. Наличие тремора в клинической картине.

Критерий исключения пациентов из исследования: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Протокол записи треморограммы (аппарат «Колибри», производитель «Нейротех», Таганрог) включал исследование тремора следующих зон.

Группа «брексизм»

- 1) нижняя челюсть в покое;
- 2) нижняя челюсть при открывании рта;
- 3) нижняя челюсть при движении нижней челюсти вправо и влево;
- 4) руки в покое (на подлокотниках кресел);
- 5) в положении вытянутых вперед рук с открытыми глазами;
- 6) в положении вытянутых вперед рук с закрытыми глазами;
- 7) руки при выполнении пальце-носовой пробы.

Группа «дистония»

- 1) шея в покое;
- 2) шея при повороте в сторону патологической позы;
- 3) шея при повороте в сторону, обратную патологической позе;
- 4) руки в покое (на подлокотниках кресел);
- 5) в положении вытянутых вперед рук с открытыми глазами;
- 6) в положении вытянутых вперед рук с закрытыми глазами;
- 7) руки при выполнении пальце-носовой пробы.

Для регистрации тремора электроды накладывались билатерально. Предварительно кожа обрабатывалась водным раствором хлоргексидина. Запись тремора нижней челюсти производилась при расположении электродов на собственно жевательных мышцах, тремора шеи – на грудино-ключично-сосцевидных мышцах, рук – на мышцах внутренней поверхности предплечья. Каждый поверхностный датчик регистрации фиксировал три основных показателя: это поверхностная электромиограмма, гироскоп и акселерометр. В группе «брексизм» шла одномоментная запись треморографии с собственно жевательных мышц и рук, в группе «дистония» – с грудино-ключично-сосцевидных мышц и рук. Длительность записи каждой пробы была 30 секунд. Оценивались частотно-амплитудные показатели, их изменчивость при проведении специальных проб, изменение частоты в ответ на изменение положения. Большое внимание было уделено спектральному анализу поверхностной ЭМГ и кросс-спектральному анализу для оценки когерентности.

Изучались наиболее часто генерируемые частота и амплитуда тремора. Полученные данные вносились в общую базу в программе Microsoft Excel. Анализ данных проводился в программе STATISTICA 10 (критерий Шапиро – Уилка, критерий Стьюдента, критерий Манна – Уитни, коэффициент корреляции Спирмена).

Результаты

В группе «брексизм» у 100% испытуемых (30 пациентов) был обнаружен тремор нижней челюсти (рис. 2). Наибольшая его выраженность отмечалась при максимальном открывании рта и экскурсии нижней челюсти вправо и влево. На сжатии зубов тремор уменьшался вплоть до полного отсутствия. По своим характеристикам он мелкоразмаштый, низкоамплитудный, преимущественно кинетический, асимметричный, нерегулярный разночастотный и разноамплитудный. Частота тремора в среднем 5 Гц (от 2 до 9 Гц, чаще всего 3–8 Гц). Выраженность тремора нижней челюсти у пациентов с бруксизмом достоверно коррелирует

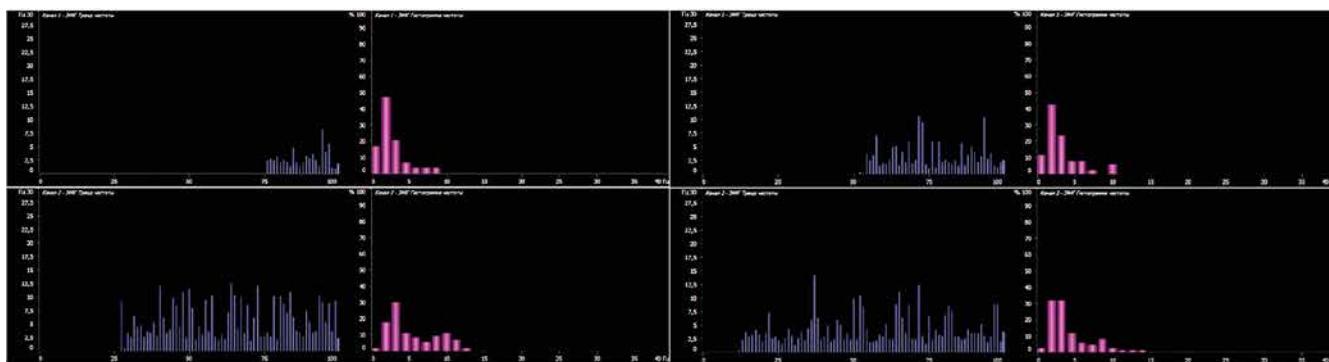


Рисунок 3. Анализ частотно-амплитудных характеристик трепорограмм пациентов с цервикальной дистонией – шея (слева), с бруксизмом – нижняя челюсть (справа). Канал 1 – правая грудино-ключично-сосцевидная и правая собственно жевательная мышцы для пациентов с цервикальной дистонией и бруксизмом соответственно, канал 2 – левая грудино-ключично-сосцевидная и собственно жевательная мышцы

с выраженной клинической проявлениями и давностью течения заболевания. До исследования только 20% испытуемых замечали у себя дрожание нижней челюсти.

Также в этой группе у 60% пациентов был обнаружен асимметричный постурально-кинетический трепор рук. Мелкоразмашистый, низкоамплитудный, с пиками частоты 4,5–5,76 и 10–12 Гц. Выявлена высокая когерентность между трепором нижней челюсти и трепором рук у пациентов с бруксизмом на частоте 3,77–5,41 Гц. При этом выполнение координаторных проб было удовлетворительное, что позволяет исключить мозжечковый компонент трепора. В основном трепор рук встречался у пациентов с длительным течением бруксизма. Выраженность трепора рук была больше со стороны большей выраженности трепора нижней челюсти.

В группе «дистония» у 100% испытуемых (30 пациентов) был обнаружен трепор головы (рис. 2). Наибольшая его выраженность отмечалась при повороте головы в сторону, обратную патологической позе. При повороте головы в сторону патологической позы трепор уменьшался вплоть до полного отсутствия. По своим характеристикам он мелкоразмашистый, низкоамплитудный, преимущественно кинетический, асимметричный, нерегулярный разночастотный и разноамплитудный. Частота трепора в среднем 4,5 Гц (от 1,8 до 9 Гц, чаще всего 2,5–7,5 Гц). Выраженность трепора головы у пациентов с дистонией достоверно коррелирует с давностью течения заболевания. До исследования только 83% испытуемых замечали у себя дрожание головы.

Также в этой группе у 66% пациентов был обнаружен асимметричный постурально-кинетический трепор рук. Мелкоразмашистый, низкоамплитудный, с пиками частоты 3,5–5,16 и 10–12 Гц. Выявлена высокая когерентность между трепором головы и трепором рук у пациентов с дистонией на частоте 3–5 Гц. При этом выполнение координаторных проб было удовлетворительное, что позволяет исключить мозжечковый компонент трепора. Выраженность трепора рук была больше со стороны большей выраженности трепора головы.

Обсуждение

Трепорография как метод исследования хорошо изучена и применяется достаточно давно, используется как для оценки патологических состояний (например, болезнь Паркинсона и эссенциальный трепор), так и при оценке

состояний здорового человека [14]. Существующие методы направлены на анализ видимого трепора, основанные на использовании различных датчиков, а также активно разрабатываются альтернативные методы, помогающие минимизировать погрешности [2]. При этом большее применение данный метод нашел в науке, а не в клинической практике. Накопленные данные о характеристиках разных видов трепора помогают в дифференциальной диагностике разных гиперкинезов, хотя в рутинной работе врача метод используется мало ввиду сложности интерпретации результатов. Сравнив трепор при бруксизме и цервикальной дистонии, обнаружили, что их характеристики схожи.

Электромиографические измерения дают нам такие параметры, как амплитуда волн, частота, продолжительность и форма осцилляции, вместе с аксиографией это позволяет получить подробную информацию о патологиях нейротрансмиссии или заболеваниях мышц, даже когда визуально симптомы пока незаметны [2]. При первичной дистонии трепор может опережать развитие явных проявлений дистонического гиперкинеза (изолированный трепор головы низкой частоты типа «нет-нет» является хорошо известным начальным проявлением цервикальной дистонии) [11, 15]. Учитывая схожесть параметров дистонического трепора с трепором при бруксизме, можно предположить, что трепор нижней челюсти является ранним биомаркером бруксизма и может указывать на наличие бруксизма во сне даже у пациентов с относительно слабыми дневными симптомами [12]. Это позволит диагностировать бруксизм на ранних стадиях, до развития серьезных стоматологических осложнений. Измерение трепора нижней челюсти может дать представление о физиологии этого состояния и продвинуться в его изучении.

Помимо этого, фиксирование высокого пика когерентности с разных конечностей на одной частоте – свидетельство наличия единого центрального осциллятора. В данном исследовании высокая когерентность была обнаружена при исследовании трепора нижней челюсти и рук у пациентов с бруксизмом и трепора головы и рук у пациентов с цервикальной дистонией.

Использование трепорографии соответствует современной тенденции объективизировать клиническую картину инструментальными методами. Однако описание различных видов дрожательного гиперкинеза с использованием акселерометров, гироскопов, электромиографических аппаратов,

устройств для видеорегистрации трепора и т.д. достаточно сильно колеблется от 3 до 10 Гц, а объективные характеристики амплитуды зачастую вообще отсутствуют, что требует дальнейшего изучения и внедрения данного метода [15].

Схожесть параметров трепора при бруксизме и дистонии является еще одним свидетельством теории, которая высказывается различными учеными достаточно давно: бруксизм – особая клиническая/субклиническая форма мышечной дистонии [12, 16–19]. Так, частота бруксизма значительно выше в группе пациентов с дистонией, нежели в группе контроля (условно здоровые люди), при этом нет различий между лицевой и цервикальной дистониями. Частота бруксизма выше у женщин, чем у мужчин, что также характерно для мышечной дистонии. Описаны большие степени ассоциации бруксизма с различными формами мышечных дистоний (цервикальная дистония, писчий спазм, блефароспазм и др.) [16, 17]. Помимо этого, у пациентов с бруксизмом часто обнаруживаются двигательные феномены, характерные для разных форм мышечной дистонии: нарушение письма и почерка («писчий спазм») – 45%; частое моргание (неразвернутый блефароспазм) – 20%; нарушение позы головы (субклиническая цервикальная дистония) – 20%; избыточные движения языка (высовывание, облизывание губ) – 15% [20]. Есть свидетельства того, что бруксизм – клиническое проявление, связанное с дисбалансом нейротрансмиттеров в ЦНС, и поэтому должен рассматриваться как субклиническое состояние краинифациальной дистонии или дистонического синдрома [18].

Заключение

В настоящее время активно разрабатываются различные инструментальные методы оценки параметров трепора и внедряются в клиническую практику для диагностики патологий центральной нервной системы, однако основным недостатком этого метода является сложность интерпретации результатов. Существует достаточно много заболеваний, ассоциированных с трепором, поэтому трепорография может быть полезна и в изучении патогенеза, и в дифференциальной диагностике данных нозологий.

Сравнение нейрофизиологических параметров трепора при бруксизме и цервикальной дистонии выявило сходство параметров, что может свидетельствовать об общности этиопатогенеза. Полученные данные позволяют сделать предположение о том, что бруксизм – это особая форма мышечной дистонии.

Выявленные параметры требуют дальнейшего изучения и в дальнейшем могут быть использованы для ранней диагностики бруксизма.

Список литературы / References

1. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, Raethjen J, Stamelou M, Testa CM, Deuschl G. Tremor Task Force of the International Parkinson and Movement Disorder Society. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord.* 2018 Jan; 33 (1): 75–87. DOI: 10.1002/mds.27121. Epub 2017 Nov 30. PMID: 29193359; PMCID: PMC6530552.
2. Aleksanyan Z, Bureneva O, Safyanikov N. Tensometric tremorography in high-precision medical diagnostic systems. *Med Devices (Auckl).* 2018 Sep 13; 11: 321–330. DOI: 10.2147/MDER.S168831. PMID: 30271224; PMCID: PMC6145354.
3. Говорова Т.Г., Попова Т.Е., Тарраков А.А. Треморография в клинической практике. Невро-мышечные болезни. 2019; 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tremorografiya-v-klinicheskoy-praktike> [дата обращения: 25.12.2024].
4. Deuschl G, Raethjen J, Lindemann M, et al. The pathophysiology of tremor. *Muscle Nerve.* 2001; 24 (6): 716–35. PMID: 11360255. DOI: 10.1002/mus.1063
5. Хабиров Ф.А., Аверьянова Л.А., Гранатов Е.В., Бабичева Н.Н., Хайбуллин Т.И. Клинико-нейрофизиологические особенности дрожательного гиперкинеза при рассеянном склерозе, болезни Паркинсона и эссенциальном трепоре. *ПМ.* 2014; 2 (78). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/cliniko-neurofiziologicheskie-osobennosti-drozhatelynogo-giperkinez-a-pri-essennym-skleroze-bolezni-parkinsona-i-essensialnom> [дата обращения: 25.12.2024].
6. Хабиров Ф.А., Аверьянова Л.А., Гранатов Е.В., Бабичева Н.Н., Хайбуллин Т.И. Клиническое и нейроимagingовое исследование трепора в мультилокальной склерозе. *Современная нейро- и психиатрия.* 2015; 115 (2–2): 21–30. [In Russ.]. URL: <https://doi.org/10.17116/jneuro20151152221-30>
7. Коренко А.Н., Тимофеева А.А., Скоромец А.А., Тишков А.В. Особенности лечения цервикальной дистонии, сопровождающейся трепором головы, препаратами ботулинического токсина типа А с электромиографическим контролем. Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. 2016; 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-lecheniya-tservikalnoy-distonii-soprovozhdayuscheysya-tremorom-golovy-preparatami-botulinicheskogo-toksina-tipa-a-s> [дата обращения: 25.12.2024].
8. Коренко А.Н., Тимофеева А.А., Скоромец А.А., Тишков А.В. The course of cervical dystonia with head tremor during botulinum toxin type A treatment. *Neurologiya, neropsikiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2017; 9 (4): 26–30. [In Russ.]. URL: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-26-30>
9. Иванова Е.О., Федин П.А., Брутян А.Г., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Клинико-электрофизиологический анализ дрожательного гиперкинеза при эссенциальном трепоре и болезни Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2013; 5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/cliniko-elektrofiziologicheskiy-analiz-drozhatelynogo-giperkinez-a-pri-essensialnom-tremore-i-bolezni-parkinsona> [дата обращения: 25.12.2024].
10. Иванова Е.О., Федин П.А., Брутян А.Г., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н., Федотова Е.Ю., Павлов Э.В., Тимарбаева С.Л., Червяков А.В., Макушин С.В., Паршина Е.В. Акселерометрическая диагностика мощности трепора при болезни Паркинсона в процессе терапии. *Медицинский альманах.* 2011; 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/akselerometricheskaya-diagnostika-moschnosti-tremora-pri-bolezni-parkinsona-v-protsesse-terapii> [дата обращения: 25.12.2024].
11. Александрова Е.А., Устимкина М.А., Густов А.В., Тиманин Е.М., Еремин Е.В., Макушин С.В., Паршина Е.В. Акселерометрическая диагностика мощности трепора при болезни Паркинсона в процессе терапии. *Медицинский альманах.* 2011; 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/akselerometricheskaya-diagnostika-moschnosti-tremora-pri-bolezni-parkinsona-v-protsesse-terapii> [дата обращения: 25.12.2024].
12. Александрова Е.А., Устимкина М.А., Густов А.В., Тиманин Е.М., Еремин Е.В., Макушин С.В., Паршина Е.В. Acselerometric diagnostics of tremor power in Parkinson's disease in the process of therapy/ *Medical Almanac.* 2011; 1. [In Russ.].
13. Иванова Е.О., Федин П.А., Брутян А.Г., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Анализ трепорной активности мышц-антагонистов при эссенциальном трепоре и болезни Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2014; 5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-tremoroy-aktivnosti-myshis-antagonistov-pri-essensialnom-tremore-i-bolezni-parkinsona> [дата обращения: 25.12.2024].
14. Иванова Е.О., Федин П.А., Брутян А.Г., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н., Федотова Е.Ю., Павлов Э.В., Тимарбаева С.Л., Червяков А.В., Макушин С.В., Паршина Е.В. Analysis of tremor activity of antagonist muscles in essential tremor and Parkinson's disease. *Neurological Journal.* 2014; 4. [In Russ.].
15. Коренко А.Н., Скоромец А.А., Тимофеева А.А., Тишков А.В. Течение цервикальной дистонии с трепором головы на фоне лечения препаратами ботулинического токсина типа А. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017; 4: 65–69. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/techenie-tservikalnoy-distonii-s-tremorom-golovy-na-fone-lecheniya-preparatami-botulinicheskogo-toksina-tipa-a> [дата обращения: 25.12.2024].
16. Коренко А.Н., Тимофеева А.А., Скоромец А.А., Тишков А.В. Features of treatment of cervical dystonia associated with head tremor with botulinum toxin type A drugs under electro myographic control. *The Scientific Notes of the Pavlov University.* 2016; 23 (4): 65–69. [In Russ.]. URL: <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2016-23-4-65-69>
17. Иллариошкин С.Н., Федотова Е.Ю., Павлов Э.В., Тимарбаева С.Л., Червяков А.В., Иванова-Смоленская И.А. Проблемы диагностики дистонического трепора. *Нервные болезни.* 2011; 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/problemy-diagnostiki-distonicheskogo-tremora> [дата обращения: 25.12.2024].
18. Иллариошкин С.Н., Федотова Е.Ю., Павлов Э.В., Тимарбаева С.Л., Червяков А.В., Иванова-Смоленская И.А. Problems of diagnostics of dystonic tremor. *Nervous Diseases.* 2011; 2. [In Russ.].
19. Laine CM, Yavuz SU, D'Amico JM, Gorassini MA, Türker KS, Farina D. Jaw tremor as a physiological biomarker of bruxism. *Clin. Neurophysiol.* 2015 Sep; 126 (9): 1746–53. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.11.022. Epub 2014 Dec 4. PMID: 25533275.
20. Yilmaz G, Laine CM, Timasepe N, Özürt MG, Türker KS. Periodontal mechanoreceptors and bruxism at low bite forces. *Arch. Oral Biol.* 2019 Feb; 98: 87–91. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2018.11.011. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30468992.
21. Белинский А.В., Девишвили В.М., Черноризов А.М., Лобин М.А. Метод оценки эмоционального состояния с помощью комплекса психофизиологических и тензотремометрических методов. *Психология и психотехника.* 2023; 1: 26–37. Belinsky A. V., Devishvili V. M., Chernorizov A. M., Lobin M. A. A method for assessing the emotional state using a set of psychophysiological and tensotremometric methods. *Psychology and Psychotechnique.* 2023; 1: 26–37. [In Russ.]. DOI: 10.7256/2454-0722.2023.1.39849.
22. Бурак Ю.В., Захаров Д.В., Михайлов В.А., Богачева В.А., Захарова О.П. Цервикальная дистония с дистоническим трепором: современный взгляд на проблему. *Неврологический вестник.* 2021; 13 (4): 51–60. [In Russ.]. DOI: 10.17816/nb83875
23. Borie L, Langbour N, Guehl D, Burbaud P, Ella B. Bruxism in craniocervical dystonia: a prospective study. *Cranio.* 2016 Sep; 34 (5): 291–5. DOI: 10.1080/08869634.2015.1120473. Epub 2016 Feb 20. PMID: 2688422.
24. Watts MW, Tan EK, Jankovic J. Bruxism and cranial-cervical dystonia: is there a relationship? *Cranio.* 1999 Jul; 17 (3): 196–201. DOI: 10.1080/08869634.1999.11746095. PMID: 10650407.
25. Frisardi G, Iani C, Sau G, Frisardi F, Leonardi C, Lumbau A, Enrico P, Sirca D, Staderini EM, Chessa G. A relationship between bruxism and orofacial-dystonia? A trigeminal electrophysiological approach in a case report of pineal cavernoma. *Behav Brain Funct.* 2013 Oct 28; 9: 41. DOI: 10.1186/1744-9081-9-41. PMID: 24165294; PMCID: PMC3874619.

19. Gjovreku E., Vshka G. Nocturnal bruxism: still a nosological conundrum? *Webmed Central Dentistry* 2013;4057: 1-6. DOI: 10.9754/journal.wmc.2013.004234. Available at: <https://www.webmedcentral.com/article-viem/4234>
20. Орлова О.Р., Сойхер М.И., Сойхер М.Г., Мингазова Л.Р., Медовникова Д.В., Сойхер Е.М., Коновалова З.Н., Алексеева А.Ю. Бруксизм: методика применения и результаты лечения ботулиническим нейропротеином (Релатокс). Невро-мышечные болезни. 2019; 2: 12-20. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bruksizm-metodika-primeneniya-i-rezul'taty-lecheniya-botulinicheskim-neyroproteinom-relatoks> (дата обращения: 28.01.2025).

Сведения об авторах

Мизурова (Бульдяева) Олеся Владимировна, аспирант кафедры нервных болезней¹, врач-невролог², член Межрегиональной общественной организации специалистов ботулинетерапии. ORCID: 0009-0000-6432-458X
Орлова Ольга Ратмировна, д.м.н., проф. кафедры нервных болезней¹, проф. кафедры пластической и реконструктивной хирургии, косметологии и клеточных технологий³, врач-невролог, директор², президент Межрегиональной общественной организации специалистов ботулинетерапии. ORCID: 0000-0003-2225-3642
Котляров Валерий Викторович, к.м.н., руководитель направлений разработки систем БОС для реабилитации неврологических больных с тяжелыми нарушениями двигательных функций, приборов для контроля инъекции ботулотоксинов, индивидуальных устройств для нейро- и миостимуляции пораженных мышц⁴, врач-невролог, врач функциональной диагностики, член Межрегиональной общественной организации специалистов ботулинетерапии.
Яковлева Полина Николаевна, врач-невролог, зав. отделением болевых и вегетативных расстройств², член Межрегиональной общественной организации специалистов ботулинетерапии. ORCID: 0000-0002-8375-7003
Красавина Диана Александровна, д.м.н., проф. кафедры хирургических болезней детского возраста⁵, главный врач, врач травматолог-ортопед, вертебролог, мануальный терапевт, остеопат⁶, член Межрегиональной общественной организации специалистов ботулинетерапии. ORCID: 0000-0003-4255-7029

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

² ООО «Центральный институт ботулинетерапии и актуальной неврологии», Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ООО «Научно-медицинская компания «НейроТех», г. Таганрог, Россия

⁵ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁶ ООО «Профессорская клиника «ОДА», Санкт-Петербург, Россия

Автор для переписки: Мизурова (Бульдяева) Олеся Владимировна.
 E-mail: olesya-buldyaeva@yandex.ru

Для цитирования: Мизурова (Бульдяева) О.В., Орлова О.Р., Котляров В.В., Яковлева П.Н., Красавина Д.А. Клинико-нейрофизиологические особенности трепора при бруксизме и фокальных дистониях. Медицинский алфавит. 2025; (2): 22-28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-2-22-28>

Orlova O. R., Soykher M. I., Soykher M. G., Mingazova L. R., Medovnikova D. V., Soykher E. M., Konovalova Z. N., Alekseeva A. Yu. Bruxism: methods of application and results of treatment with botulinum neuroprotein (Relatox). *Neuromuscular Diseases*. 2019; 9 (2): 12-20. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2019-9-2-12-20>

Статья поступила / Received 29.01.2025
 Получена после рецензирования / Revised 30.01.2025
 Принята к публикации / Accepted 04.02.2025

About authors

Mizurova (Buldyaeva) Olesya V., postgraduate student¹, neurologist², member of the Interregional Social Organization of Botulinotherapy Specialists. ORCID: 0009-0000-6432-458X

Orlova Olga R., DM Sci (habil.), professor at Dept of Nervous Diseases¹, at Dept of Plastic and Reconstructive Surgery, Cosmetology and Cellular Technologies², neurologist, director², president of the Interregional Social Organization of Botulinotherapy Specialists. ORCID: 0000-0003-2225-3642

Kotlyarov Valery V., PhD Med, leader of the development of biofeedback systems for rehabilitation of neurological patients with severe motor disorders, devices for control of botulinum toxin injection, individual devices for neuro- and myostimulation of affected muscles⁴, neurologist, doctor of functional diagnostics, member of the Interregional Social Organization of Botulinotherapy Specialists.

Iakovleva Polina N., neurologist, head of Dept of Pain and Vegetative Disorders², member of the Interregional Social Organization of Botulinotherapy Specialists. ORCID: 0000-0002-8375-7003

Krasavina Diana A., DM Sci (habil.), professor at Dept of Surgical Diseases of Childhood⁵, chief physician, traumatologist-orthopedist, vertebrologist, chiropractor, osteopath⁶, member of the Interregional Social Organization of Botulinotherapy Specialists. ORCID: 0000-0003-4255-7029

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² Central Institute of Botulinum Therapy and Actual Neurology, Moscow, Russia

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴ Scientific and Medical Company «NeuroTech», Taganrog, Russia

⁵ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

⁶ Professors' Clinic «ODA», St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Mizurova (Buldyaeva) Olesya V.
 E-mail: olesya-buldyaeva@yandex.ru

For citation: Mizurova (Buldyaeva) O. V., Orlova O. R., Kotlyarov V. V., Iakovleva P. N., Krasavina D. A. Clinical and neurophysiologic features of tremor in bruxism and focal dystonias. *Medical alphabet*. 2025; (2): 22-28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-2-22-28>



Биомаркеры нейровоспаления и микроциркуляторной дисфункции при болезни Альцгеймера: комплексная оценка патогенетической и диагностической роли

А. К. Миночкин^{1,2}, В. Ю. Лобзин^{2,3}, Н. Н. Сушенцева¹, О. С. Попов^{1,2}, С. В. Апалько¹, Ю. П. Коптева^{1,2}, С. Д. Пономарева^{1,2}, С. Г. Щербак^{1,2}

¹ СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного административного района» Минздрава России, Сестрорецк, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – определение лабораторных биомаркеров БА, которые могли бы быть перспективны для исследования в качестве диагностических инструментов.

Материалы и методы. Были обследованы 111 пациентов (52 пациента с БА и 59 пациентов контрольной группы без когнитивных нарушений), у которых изучались концентрация 103 потенциальных биомаркеров в плазме крови (111 человек) и ЦСЖ (24 человека).

Результаты. Получены статистически значимые различия ($p \leq 0,01$) в плазменной концентрации 43 биомаркеров у пациентов с БА и контрольной группы, в корреляционной матрице, отражающей взаимодействия между биомаркерами в ЦСЖ (17 маркеров) и в плазме крови (13 маркеров).

Заключение. Полученные нами результаты свидетельствуют о значительной роли нейровоспаления, сосудистой патологии, ангиогенеза, дисфункции ГЭБ в патологическом процессе, происходящем при БА, которые ранее были подтверждены различными исследователями. Были выявлены патогенетически обоснованные плазменные биомаркеры, аффилированные с различными звеньями патогенеза БА. Биомаркеры липидного обмена, такие как Аро-А1, Аро-С11, в периферическом кровотоке могут рассматриваться как индикаторы сосудисто-нейродегенеративного процесса. Проявляющиеся в периферическом кровотоке маркеры (IFNa, IFNy, IL-15, IL-1a, IL-8, sTNFR-1, sTNFR-2, IL-12p70, включая его субъединицу IL-12p40, IL-17a, sCD40L, sgp130, IP10, эндоглин) и противовоспалительные биомаркеры (G-CSF1, BMP9, комплемент C4, Д-димер, EFG1, эотаксин, фракталкин, G-CSF, GM-CSF, GDF-15, IL-1RA, IL-4, MDC, MIP1 β , MIP4, Р-селектин, PEDF, sCD30, sICAM-1, sNCAM-1, sIL2ra, sIL-4r, TGFa VEGF-C, альфа-1-антитрипсин) в плазме крови являются перспективными кандидатами в будущие эффективные диагностические лабораторные биомаркеры. Наиболее перспективным биомаркером представляется субъединица 40 интерлейкина 12 (IL-12p40) в связи с ее повышением в плазме пациентов с БА в отличие от контрольной группы и наибольшим количеством корреляций ее плазменного уровня с другими биомаркерами в ЦСЖ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Альцгеймера, биомаркеры, деменция, субъединица 40 интерлейкина 12.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Biomarkers of neuroinflammation and microcirculatory dysfunction in Alzheimer's disease: a comprehensive assessment of the pathogenetic and diagnostic role

А. К. Миночкин^{1,2}, В. Ю. Лобзин^{2,3}, Н. Н. Сушенцева¹, О. С. Попов^{1,2}, С. В. Апалько¹, Ю. П. Коптева^{1,2}, С. Д. Пономарева^{1,2}, С. Г. Щербак^{1,2}

¹ Kurortny Administrative District City Hospital № 40, Ministry of Health of Russia, Sestroretsk, St. Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

³ S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

The aim of the study was to identify laboratory biomarkers of asthma that could be promising for research as diagnostic tools.

Materials and methods. 52 patients with asthma and 59 patients in the control group without cognitive impairment were examined, in which the concentration of 103 potential biomarkers in blood plasma (111 people) and CSF (24 people) were studied.

Results. Statistically significant differences ($p < 0.01$) in plasma concentrations of 43 biomarkers were obtained in patients with asthma and the control group. In a correlation matrix reflecting the interactions between biomarkers in CSF (17 markers) and in blood plasma (13 markers).

Conclusion. Our results indicate a significant role of neuroinflammation, vascular pathology, angiogenesis, and BBB dysfunction in the pathological process occurring in asthma, which were previously confirmed by various researchers. Pathogenetically based plasma biomarkers associated with various links in the pathogenesis of asthma have been identified. Biomarkers of lipid metabolism, such as Apo-A1, Apo-CII in the peripheral bloodstream can be considered as indicators of the vascular-neurodegenerative process. Pro-inflammatory cytokines (IFNa, IFNy, IL-15, IL-1a, IL-8, sTNFR-1, sTNFR-2, IL-12p70 (including its IL-12p40 subunit), IL-17a, sCD40L, sgp130, IP10, endoglin) and anti-inflammatory biomarkers (G-CSF1, BMP9, complement C4, D-dimer, EFG1, eotaxin, fractalkine, G-CSF, GM-CSF, GDF-15, IL-1RA, IL-4, MDC, MIP1 β , MIP4, P-selectin, PEDF, sCD30, sICAM-1, sNCAM-1, sIL-2ra, sIL-4r, TGFa VEGF-C, alpha-1-antitrypsin) in blood plasma, they are promising candidates for future effective diagnostic laboratory biomarkers. The most promising biomarker seems to be interleukin 12 subunit 40 (IL-12p40), due to its increase in the plasma of patients with asthma in contrast to the control group and the greatest number of correlations of its plasma level with other biomarkers in CSF.

KEYWORDS: Alzheimer's disease, biomarkers, dementia, interleukin 12 subunit 40.

CONFLICT OF INTERESTS. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) – нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся прогрессирующей гибелью нейронов, глии и развитием специфических атрофических изменений. Патогенез в значительной степени остается малоизученным, несмотря на существование как минимум 15 гипотез развития болезни [1]. Для понимания механизмов нейродегенерации необходимо учитывать не только генетические факторы, но и ее различные этапы, а также возможные триггеры этого процесса. Наблюдаемый многолетний нарратив фармацевтических компаний, находящихся в поиске эффективной терапевтической молекулы и различных исследовательских центров, пытающихся разработать или опровергнуть имеющиеся гипотезы заболевания, безусловно, вдохновляет принять участие в борьбе с заболеванием, которое уже объявлено чумой XXI века. Исследование относительно новых гипотез, таких как нейровоспалительная, а также изучение сосудистой дисфункции потенциально может дополнить постепенно складывающуюся патогенетическую картину БА.

Современные представления о нейровоспалении при БА, его связи с сосудистой дисфункцией, ангиогенезом и нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера

В последние годы при БА активно изучается роль реакций воспаления, связанных с микроглией и астроцитами в центральной нервной системе (ЦНС) [29, 30, 31]. При различных патологических процессах, в том числе происходящих при БА, функция гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) может оказаться скомпрометированной, что приводит к проникновению различных клеток из периферического кровотока в мозговую ткань, где они становятся частью системы паренхиматозной микроглии и макрофагов [2]. В ответ на повреждение центральной нервной системы, такие как деструкция нейронов или инфекционный процесс, микроглия активируется и вырабатывает провоспалительные факторы (фенотип M1) либо противовоспалительные факторы (фенотип M2) [3]. Воспалительный тип микроглии (M1) обычно активируется Toll-подобными рецепторами и сигнальными путями γ -интерферона. Микроглия, активированная по M1-типу, продуцирует провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин-6 (IL-6), IL-1, IL-1 β и хемокины, а также экспрессирует никотинамид-аденин-динуклеотидфосфат (НАДФН)-оксидазу и матриксные металлопротеиназы. При этом считается, что противовоспалительный тип M2 играет нейропротективную роль, усиливая экспрессию аргиназы-1, секрецируя факторы роста и способствует высвобождению противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10 и трансформирующий фактор роста β (TGF- β) [32]. При БА активированная микроглия вырабатывает провоспалительные цитокины и увеличивает отложение бета-амилоида за счет повышения регулирования β -секретазы – фермента, индуцирующего скорость производства бета-амилоида [33]. Цитокины при активном нейродегенеративном процессе оказываются вовлечеными в иммунный ответ и в дальнейшем стимулируют другие

медиаторы в нейровоспалительных иммунных реакциях. Данный факт был зафиксирован у пациентов с БА и вследствие аберрантных процессов головного мозга, таких как нейротоксичность, накопление бета-амилоидных бляшек и патологии, связанной с тау-белком [20]. Важную роль в нейровоспалении играют и астроциты, которые являются наиболее распространенным типом клеток в ЦНС и важной частью так называемого трехчастного синапса. Они высокочувствительны к состоянию окружающей среды и быстро реагируют на различные изменения ЦНС. Помимо этого, они регулируют процесс созревания нейронов и поддерживают их функционирование [34]. Подобно микроглии астроциты способны находиться в различных состояниях активации и могут проявлять свои как нейропротективные (уменьшая воспаление и стимулируя восстановление), так и нейротоксичные (способствуя воспалению, которое может привести к нейродегенерации) свойства. Астроциты способны реагировать на воспалительные молекулы, такие как цитокины и хемокины, а также участвовать в обнаружении агрегированного бета-амилоида [35]. Цитокины и хемокины, продуцируемые микроглией и астроцитами, способствуют проникновению циркулирующих Т-клеток и макрофагов из периферического кровотока с целью удаления различных патогенов. Инфламмасомы, активирующие воспалительные реакции, являются частью врожденной иммунной системы. Различные типы инфламмасом присутствуют также в микроглии, астроцитах и нейронах, где их активация способствует развитию и прогрессированию нейродегенеративных заболеваний, при которых воспаление считается распространенным патофизиологическим механизмом [36]. Особый интерес представляет уже изученное взаимодействие между нейровоспалением и тау-патологией, в котором определялась связь между прионоподобными свойствами тау-белка и нейровоспалительной реакцией, сопутствующая его распространению и фосфорилированию [37]. Несмотря на то что причинно-следственная связь между нейровоспалением и тау-патологией в настоящее время достоверно не определена, так как активация микроглии и накопление тау-белка распространяются во времени и пространстве параллельно и последовательно охватывают различные области головного мозга, возможно, именно регуляторные каскады, запускаемые воспалением, а не накопление бета-амилоида, приводят к гиперфосфорилированию тау-белка и индукции других механизмов нейродегенерации [38]. В перспективе изучения нейровоспаления при БА особенно заниматель тот факт, что доказано снижение заболеваемости БА у людей, регулярно использующих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) [4–5]. Связь нейровоспаления с сосудистой патологией обусловлена нарушением функционирования нейроваскулярной единицы (НВЕ), которая является сложной функционально-анатомической структурой, состоящей из нейронов, глиальных клеток, таких как микроглия, астроциты и олигодендроциты, сосудистых клеток, таких как эндотелиальные клетки, перициты, базальной пластинкой, образованной эндотелиальными клетками сосудов головного мозга и внеклеточным матриксом [6–7]. Компоненты НВЕ тесно связаны друг

с другом и обеспечивают эффективную систему работы мозгового кровоснабжения, поддержания метаболической активности нейронов, а также эффективное функционирование ГЭБ [8]. Некоторые исследования уже продемонстрировали то, что дисфункция и деструкция ГЭБ, а следовательно, и изменение церебрального кровотока, вызывают накопление токсичных белков в ЦНС, что впоследствии приводит к нейродегенерации и нейрональной гибели, опосредованной прямой нейрональной эксайтотоксичностью, окислительным стрессом и нарушением трофики нейронов [9]. Нарушение регуляции НВЕ и ГЭБ является критическим патофизиологическим явлением при нейродегенеративных заболеваниях, включая БА [39]. Исследователями высказывались предположения, что сосудистые отложения бета-амилоида могут дестабилизировать функцию НВЕ, приводя к дисфункции сигнальных путей между каждой из клеток, которые являются ее структурой [40]. В комплексной модели патогенеза БА процессы ангиогенеза представляются не менее важными, так как локальная индукция экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) астроцитами и концентрация ангиогенных клеток вблизи амилоидных бляшек убедительно свидетельствуют о том, что ангиогенез инициируется вокруг амилоидных отложений в мозге человека с БА. Снижение возможностей ангиогенеза у пожилых людей может быть связано с естественным процессом старения и снижением экспрессии ангиогенных факторов роста. В здоровом мозге снижение активности факторов роста с возрастом, таких как VEGF, фактор роста фибробластов (FGF-1 и FGF-2) и ангиопоэтина, приводит к медленному восстановлению повреждений тканей из-за снижения ангиогенных возможностей. Также некоторые исследователи предполагали, что выявленное ими снижение концентрации ангиогенных факторов роста способствует когнитивным нарушениям в связи с тем, что аккумуляция бета-амилоида значительно ограничивает выработку факторов роста эндотелия сосудов, таких как VEGF. Это приводит к снижению концентрации фактора роста, доступного для ангиогенеза, уменьшая количество кровеносных сосудов и вызывая гипоперфузию и в дальнейшем поддерживая патологический каскад при БА [42]. Таким образом, складывающаяся общая картина различных звеньев патогенеза БА, таких как нейровоспаление, сосудистая дисфункция, механизмы ангиогенеза, нарушение проницаемости ГЭБ, послужила основой для построения модели выполненного нами исследования.

Цель исследования

Целью проведенного нами исследования была в первую очередь попытка выявить лабораторные биомаркеры БА в периферическом кровотоке, которые могли бы расширить понимание патогенетических механизмов и являться потенциальными диагностическими инструментами. Согласно современным представлениям, патогенез БА является совокупностью сложных, многоуровневых и взаимосвязанных процессов, и мы предполагаем, что эти процессы, возможно, имеют индикацию в виде изменений концентрации цитокинов, хемокинов, растворимых рецепторов цитокинов, факторов роста, аполипопротеинов, молекул

клеточной адгезии и белков системы комплемента в плазме крови и цереброспинальной жидкости пациентов с БА в сравнении со здоровыми людьми. Задачей исследования стало определение различий в концентрациях исследуемых биомаркеров в плазме крови между пациентами с БА и контрольной группой без нейродегенеративных заболеваний, а также выявление возможных корреляционных связей между концентрациями биомаркеров в плазме крови и ЦСЖ пациентов с БА.

Материалы и методы

В исследование включен биологический материал (плазма крови), полученный от 111 пациентов. В контрольную группу (условно здоровые) вошли 59 пациентов, 28 женского пола ($53,5 \pm 16,5$ лет) и 31 мужского пола (49 ± 12 лет). В исследуемую группу вошли 52 пациента с болезнью Альцгеймера, диагностированной по критериям NIA [10–12], 39 женского пола (72 ± 8 лет) и 13 мужского пола ($68 \pm 10,5$ лет). 24 пациентам исследуемой группы была выполнена люмбальная пункция с забором ЦСЖ – 16 женщинам (68 ± 7 лет) и 8 мужчинам ($70,5 \pm 7$ лет). Верификация нозологического диагноза была проведена при помощи ПЭТ с F18-дезоксиглюкозой, которая была выполнена всем пациентам с использованием сканера BIOGRAPH mCT (Siemens, Германия) на базе СПб ГБУЗ «Городская больница № 40». Полученные при исследовании всей группы результаты включали в себя характерные признаки БА (снижение метаболизма F18-дезоксиглюкозы в височно-теменных областях) и интерпретировались нами как нейровизуализационный биомаркер нейродегенерации согласно критериям NIA. Пациенты исследуемой группы удовлетворяли клиническим критериям NIA для преддементной стадии БА либо для вероятной деменции при БА (общие клинические критерии деменции и наличие дополнительных признаков). На момент обследования у пациентов исследуемой и контрольной групп были исключены различные острые и обострения хронических заболеваний, которые характеризуются развитием воспалительного процесса. Объективизация отсутствия воспаления вследствие других причин заключалась в оценке и выполнении всем пациентам опытной и контрольной групп клинического и развернутого биохимического анализа крови, гормонального профиля, онкологических лабораторных маркеров, витаминов, общего анализа мочи и определении микроальбумина в моче, проведении компьютерной томографии грудной и брюшной полости, ультразвукового исследования органов малого таза, артерий и вен нижних конечностей, экстра- и интракраниальных сосудов, щитовидной железы, эхокардиографии. Всем пациентам была выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга с целью установления патологического процесса, приводящего к развитию интеллектуально-мнестических нарушений. Исследования выполнялись в отделении лучевой диагностики СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» на установках серии Magnetom фирмы Siemens (Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т. Целью выполнения МР-визуализационных исследований было выявление потенциально обратимых заболеваний, приво-

Таблица 1
Список маркеров, вошедших в исследование

EGF	Эпидермальный фактор роста
HGF	Фактор роста гепатоцитов
HB-EGF	Гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста
PLGF	Плацентарный фактор роста
VEGFA	Фактор роста эндотелия сосудов А
VEGFC	Фактор роста эндотелия сосудов С
VEGFD	Фактор роста эндотелия сосудов D
FGF-1	Фактор роста фибробластов, кислая форма
FGF-2	Фактор роста фибробластов, основная форма
TGF- α	Трансформирующий фактор роста альфа
PDGF-AA	Тромбоцитарный фактор роста, лиганд А
PDGF-AB/BB	Тромбоцитарный фактор роста, гетеродимер
G-CSF	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
GM-CSF	Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
GDF-15	Фактор дифференцировки роста-15
PEDF	Фактор дифференцировки из пигментного эпителия
BMP-9	Костный морфогенетический белок 9
Angiopoietin-2	Ангиопоэтин-2
Endoglin	Эндоглин
Endothelin-1	Эндотелин-1
Follistatin	Фоллистатин
Leptin	Лептин
Apo-A1	Аполипопротеин AI
Apo-AII	Аполипопротеин AII
Apo-CII	Аполипопротеин CII
Apo-CIII	Аполипопротеин CIII
Apo-E	Аполипопротеин E
ADAMTS 13	Протеиназа фактора фон Виллебранда
D-DIMER	D-димер
MPO	Миелопероксидаза
P-SELECTIN	P-селектин
SAA	Сывороточный амилоидный белок А
SAP	Сывороточный амилоид Р
CRP	C-реактивный белок
α 1-Antitrypsin	Альфа-1-антитрипсин
α 2-Macroglobulin	Альфа-2-макроглобулин
IFN- α 2	Интерферон альфа-2
IFN- γ	Интерферон гамма
MCP-1	Фактор хемотаксиса моноцитов-1
MCP-3	Фактор хемотаксиса моноцитов-3
MIP-1 α	Макрофагальный белок воспаления-1 альфа
MIP-1 β	Макрофагальный белок воспаления-1 бета
MIP-4	Макрофагальный белок воспаления-4
MDC	Макрофагальный хемокин
GRO	Белок, регулируемый ростом
Compliment C4	Белок C4 системы комплемента
Complement C3	Белок C3 системы комплемента
Complement Factor H	Белок фактор H системы комплемента
ICAM-1	Молекула межклеточной адгезии (растворимая форма)
NCAM-1	Молекула адгезии нервных клеток (растворимая форма)
VCAM-1	Васкулярная молекула клеточной адгезии (растворимая форма)
TNF- α	Фактор некроза опухоли альфа
TNF- β	Лимфотоксин
IL-1 α	Интерлейкин-1 альфа

Продолжение таблицы 1

IL-1 β	Интерлейкин-1 бета
IL-1RA	Антагонист рецептора интерлейкина-1
IL-2	Интерлейкин-2
IL-3	Интерлейкин-3
IL-4	Интерлейкин-4
IL-5	Интерлейкин-5
IL-6	Интерлейкин-6
IL-7	Интерлейкин-7
IL-8	Интерлейкин-8
IL-9	Интерлейкин-9
IL-10	Интерлейкин-10
IL-12p40	40 кда субъединица интерлейкина-12
IL-12p70	Интерлейкин-12
IL-13	Интерлейкин-13
IL-15	Интерлейкин-15
IL-17A	Интерлейкин-17
CX3CL1	Фракталкин
Eotaxin CCL11	Эотаксин-1
sCD40L	Лиганд CD40 (растворимая форма)
Flt3LG	Лиганд Flt3
IP-10	Интерферон-гамма индуцируемый белок
CD30	CD30 (растворимая форма)
EGFR	Рецептор эпидермального фактора роста (растворимая форма)
gp130	Гликопротеин 130 (растворимая форма)
IL-1RI	Рецептор интерлейкина-1 I типа (растворимая форма)
IL-1RII	Рецептор интерлейкина-1 II типа (растворимая форма)
IL-2Ra	Рецептор интерлейкина-2 (растворимая форма)
IL-4R	Рецептор интерлейкина-4 (растворимая форма)
IL-6R	Рецептор интерлейкина-6 (растворимая форма)
RAGE	Рецептор конечных продуктов гликозилирования (растворимая форма)
TNFRI	Рецептор факторов некроза опухоли I типа (растворимая форма)
TNFRII	Рецептор факторов некроза опухоли II типа (растворимая форма)
VEGFR1	Рецептор VEGFA I типа (растворимая форма)
VEGFR2	Рецептор VEGFA II типа (растворимая форма)
VEGFR3	Рецептор VEGFC и VEGFD (растворимая форма)

дящих к развитию когнитивных нарушений, установление выраженности и локализации атрофических изменений либо выявление признаков сосудистого повреждения или другой патологии. Методом мультиплексного иммунофлюоресцентного анализа на базе платформы FlexMap в биологическом материале пациентов (плазме крови и ЦСЖ) была проанализирована концентрация 103 различных маркеров. Критерием исключения являлось малое количество элементов в выборке (большое количество пропущенных значений). В итоге было выбрано 93 аналита, которые представлены в таблице 1.

Для замены пропущенных значений применялся алгоритм машинного обучения CART (Classification and Regression Trees) (Burgette & Reiter, 2010). Нормальность распределения была проверена критерием Шапиро – Уилка. Оценка различий между выборками была измерена при помощи критерия Манна – Уитни. Для построения

корреляционной матрицы был использован коэффициент корреляции Спирмена. Для статистической обработки и реализации методов машинного обучения использовался язык программирования R версия 3.6.1 и язык программирования Python версия 3.7.

Результаты

В ходе работы были изучены концентрации исследуемых маркеров в плазме крови и ЦСЖ в исследуемой и контрольной группах. Прямое сравнение концентрации биомаркеров в крови исследуемой группы пациентов с БА являлось основной целью проводимого исследования, учитывая патогенетическое многообразие процессов, регистрация и индикация которых в периферическом кровообращении представляла несомненный интерес для исследования.

На рисунке 1 представлены различия в концентрации между маркерами в крови в исследуемой и контрольной группах, которые были оценены критерием Манна – Уитни с p -value $\leq 0,01$. В правой части рисунка отображены маркеры, которые показали статистически значимое повышение в группе пациентов с БА в сравнении с контрольной группой. В левой части – маркеры, концентрация которых в исследуемой группе оказалась ниже.

Определение взаимоотношений между концентрацией биомаркеров в плазме крови и ЦСЖ

Учитывая предполагаемую взаимосвязь различных патогенетических процессов при БА, а также дисфункцию ГЭБ, в дальнейшем проводилось сопоставление полученных лабораторных показателей в плазме крови и ЦСЖ с нахождением корреляционных связей между ними. Это было выполнено в том числе с целью поиска маркеров, имеющих наибольшее количество статистически значимых связей с другими маркерами, особенно имеющих различную патогенетическую основу, так как именно они, вероятно, могут представлять наибольший интерес не только в виде инструмента для углубленного изучения патогенеза болезни, но и в их предположительном потенциале в качестве новых диагностических маркеров. Для установления возможных взаимосвязей между изученными показателями в крови и ликворе был проведен корреляционный анализ (коэффициент ранговой корреляции Спирмена) (рис. 2).

В полученной корреляционной матрице (рис. 1) с уровнем значимости $p \leq 0,01$ фактор роста фибробластов-2 (FGF2-) в ЦСЖ имеет негативную корреляционную связь с растворимым CD40 лигандом (sCD40L) в плазме, лиганд fms-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3L) имеет позитивную корреляционную связь с интерлейкином-12Р40 (IL-12p40) в плазме, уровень фракталкина в ЦСЖ имеет позитивные корреляционные связи с интерлейкином-15 и антагонистом рецептора интерлейкина-1 альфа (IL-1RA) в плазме, уровень интерферона гамма (IFN γ) в ЦСЖ имеет положительные корреляционные связи с лигандом fms-подобной тирозинкиназы 3 и интерлейкином-9 (IL-9) в плазме, белок, регулирующий рост (GRO), в ЦСЖ имеет негативную корреляционную связь с интерлейкином-5 (IL-5) в плазме, уровень интерлейкина-15 в ЦСЖ имеет позитивные

Концентрация биомаркеров в плазме крови у пациентов с БА



Apo-A1 (p-value 0)
Apo-CII (p-value 0.005)
Apo-E (p-value 0.002)
BMP9 (p-value 0)
IL-4 (p-value 0.001)
P-SELECTIN (p-value 0.01)
Gp130 (p-value 0)
ICAM-1 (p-value 0.001)
NCAM-1 (p-value 0.004)
α1-Antitrypsin (p-value 0.005)

Эндоглин (p-value 0.01)
Compliment C4 (p-value 0)
Д-димер (p-value 0)
EGF (p-value 0)
Eotaxin (p-value 0)
FGF-2 (p-value 0)
Фракталкин (CX3CL1) (p-value 0)
G-CSF (p-value 0)
GDF-15 (p-value 0.001)
GM-CSF (p-value 0)
GRO (p-value 0)
IFNa2 (p-value 0)
FNg (p-value 0)
IL-1RA (p-value 0)
IL-8 (p-value 0.001)
IL-10 (p-value 0)
IL-12p40 (p-value 0)
IL-12p70 (p-value 0.005)
IL-15 (p-value 0)
IL-17A (p-value 0.001)
IL1a (p-value 0)
IP-10 (p-value 0)
MDC (p-value 0)
MIP1a (p-value 0.012)
MIP1b (p-value 0)
MIP4 (p-value 0.003)
PEDF (p-value 0.006)
CD30 (p-value 0.006)
sCD40L (p-value 0.007)
IL-2Ra (p-value 0)
IL-4R (p-value 0.005)
TNFRI (p-value 0)
TNFRII (p-value 0)
TGFα (p-value 0.001)
VEGFC (p-value 0.007)

Рисунок 1. Различия в концентрации лабораторных маркеров в исследуемой группе пациентов с БА и контрольной группе

корреляции с интерлейкином-12Р40 и трансформирующим фактором роста альфа (TGF α) в плазме, интерлейкин-1 альфа (IL-1 α) в ЦСЖ имеет позитивную корреляцию с интерлекином-3 (IL-3) в плазме, интерлейкин-6 (IL-6) в ЦСЖ имеет наиболее сильную позитивную корреляционную связь в нашей матрице с уровнем интерлейкина-3 в плазме, уровень фактора некроза опухоли альфа (TNF α) в ЦСЖ имеет позитивную корреляционную связь с лигандом fms-подобной тирозинкиназы 3 и интерлейкином-9 в плазме, растворимый рецептор эпидермального фактора роста (sEGFR) в ЦСЖ имеет позитивную корреляционную связь с интерлейкином-12Р40 в плазме, растворимый гликопротеин 130 в ЦСЖ имеет позитивную корреляционную связь с интерлейкином-12Р40 в плазме, уровень растворимого рецептора интерлейкина 1 типа 2 (sIL1R 2) в ЦСЖ имеет негативную корреляционную связь с растворимым рецептором интерлейкина-4 (sIL-4R) в плазме, растворимый рецептор интерлейкина-2 альфа (sIL-2Ra) в ЦСЖ имеет негативные корреляционные связи с интерлейкином-1 альфа (IL-1 α) и растворимым рецептором интерлейкина-4 (sIL-4R) в плазме, растворимый рецептор конечных продуктов гликозилирования (sRAGE) в ЦСЖ имеет позитивную

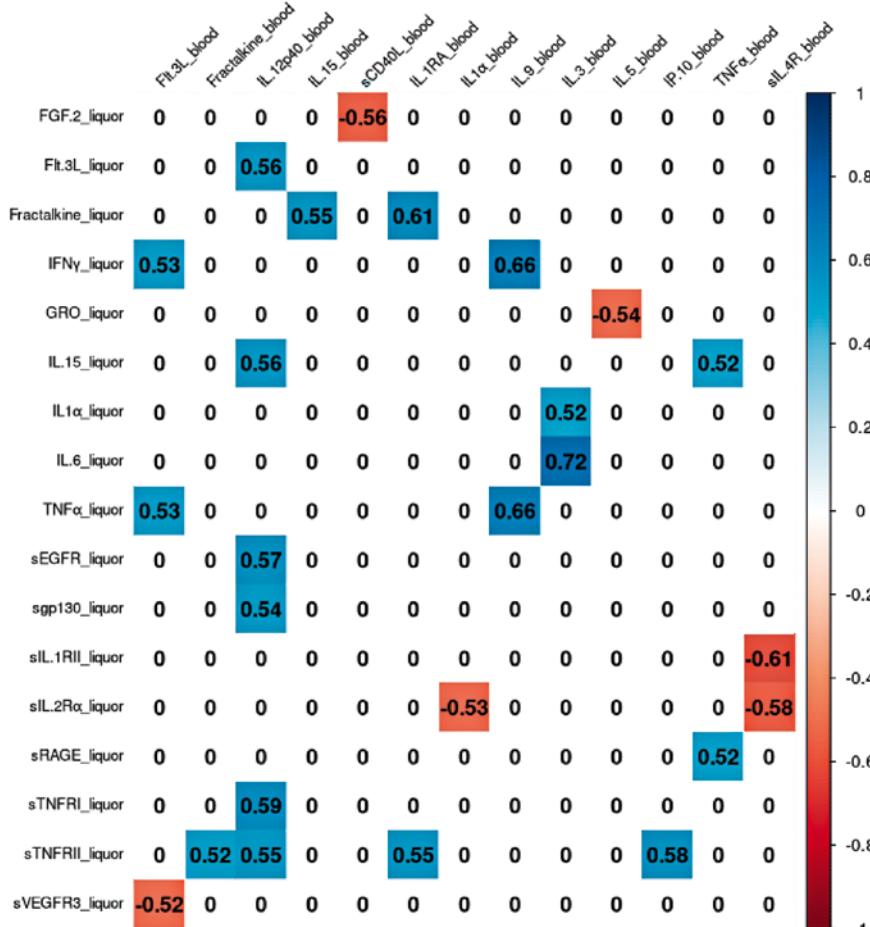


Рисунок 2. Корреляционная матрица, отражающая взаимосвязи между показателями биомаркеров в плазме крови и цереброспинальной жидкости при уровне значимости $p \leq 0,01$

корреляционную связь с фактором некроза опухоли альфа (TNF α в плазме, растворимый фактор некроза опухоли рецептора типа I (sTNFR-1) в ЦСЖ имеет позитивную корреляционную связь с интерлейкином-12Р40 в плазме, растворимый фактор некроза опухоли рецептора типа 2 (sTNFR-2) в ЦСЖ имеет позитивные корреляционные связи с фракталкином, интерлейкином-12Р40, интерлейкином-1 α , интерферон гамма индуцированным белком 10 в плазме, растворимый рецептор 3 типа фактора роста эндотелия сосудов (sVEGFR-3) в ЦСЖ имеет отрицательную корреляционную связь с лигандом fms-подобной тирозинкиназы 3 в плазме.

Обсуждение

Апо-А1 необходим для биологической активности липопротеинов высокой плотности, такой как способность стимулировать процесс обратного транспорта холестерина и проявлять антиоксидантную и противовоспалительную активность. Интересно, что этот аполипопротеин не синтезируется в головном мозге, как это происходит с Апо-Е, а образуется на периферии и благодаря способности преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) посредством процессов эндоцитоза локализуется в головном мозге, выполняя важнейшую роль в сохранении цереброваскулярной целостности [43]. Количество и качество белковых компонентов липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) определяют многочисленные биологические функции этих липопротеинов, в том числе способность противодействовать атерогенезу, устойчивому воспалению и токсическим эффектам реактивных частиц. Некоторые заболевания, в патогенезе которых играют роль воспаление и окислительный стресс, характеризуются нарушением протеома ЛПВП. Наиболее распространенными белками в ЛПВП являются аполипопротеины А1 (АпоA1) и АпоA2, причем первый присутствует во всех ЛПВП человека, а второй – в 60% всех частиц [44].

В нашей работе был выявлен более низкий плазменный уровень Апо-А1 у пациентов с БА, что соответствует полученным ранее результатам, в которых демонстрировалось снижение плазменной концентрации Апо-А1 у пациентов на додементных стадиях БА, коррелировало с увеличенным риском клинического прогрессирования заболевания [15]. Ранее была показана способность Апо-А1 ингибировать бета-амилоидные бляшки и обеспечивать протекцию против амилоид-индуцированной нейротоксичности *in vitro* [13–14]. Поскольку атеросклероз является общепризнанным фактором риска БА, можно предположить, что Апо-А1 также может выполнять защитную функцию при БА. Множество данных, полученных *in vitro* и *in vivo*, позволяют предположить, что Апо-А1 в головном мозге может быть вовлечен в патологический процесс при БА, ингибировать агрегацию и способствовать клиренсу бета-амилоида [46].

Считается, что Апо-А1, присутствующий в головном мозге, в первую очередь рекрутируется из периферического кровообращения через гематоэнцефалический барьер. Другие распространенные аполипопротеины включают Апо-СIII, Апо-Е, Апо-СI, Апо-СII и Апо-М [45]. В нашем исследовании плазменная концентрация Апо-С2 была статистически значимо снижена в группе пациентов с БА. Существуют данные, свидетельствующие о влиянии хронического воспаления, которое нарушает метаболизм липопротеинов, а также вызывает самые разнообразные изменения плазменной концентрации липидов и липопротеинов [16, 17]. Так, к примеру, плазменная концентрация АпоC2 была значительно снижена у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [18].

Апо-Е представляет собой гликопротеин, в основном синтезируемый печенью, а также некоторыми периферическими тканями и головным мозгом. Ген *APOE* демонстрирует генетический полиморфизм, определяемый тремя общими аллелями: *APOE2*, *APOE3* и *APOE4*. Три изоформы отличаются только заменой одной аминокислоты, что приводит к изменению структуры белка и корреляции

биологических функций. В частности, широко известно, что аллель *APOE4* является одним из значимых факторов риска развития БА, в то время как аллель *APOE2* проявляет нейропротективные свойства. Белок АроE является одним из основных компонентов ЛПВП-подобных частиц в ЦНС, хотя он присутствует в гораздо более низкой концентрации по сравнению с ЛПВП в плазме. Частицы липопротеинов, содержащие Аро-E, обычно не способны пересекать ГЭБ, поэтому уровни Аро-E в периферическом кровотоке и ЦНС можно рассматривать как маловероятно связанные события. Ранее выявленные результаты, свидетельствующие о снижении общей плазменной концентрации Аро-E у носителей *APOE 4* [19], вероятно, совпадают с нашими данными с учетом значимого снижения ее у пациентов с БА. Мы не исследовали генотип *APOE* в нашей опытной группе, однако логично предположить, что в когорте пациентов с БА число носителей аллеля *e4*, вероятно, будет выше.

У пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и умеренными когнитивными нарушениями (УКН) наблюдалось значительное повышение уровня D-димера в плазме по сравнению с контрольной группой ($p=0,011$). Такое повышение, вероятно, обусловлено патофизиологическими процессами СД, включающими в себя деструктивное действие на сосуды и дальнейший воспалительный каскад с тромбообразованием. Многофакторный регрессионный анализ также показал, что концентрация D-димера была независимым фактором риска развития УКН у пациентов с СД 2 типа и атеросклерозом брахиоцефальных артерий ($p=0,005$), а концентрация D-димера являлась чувствительным маркером наличия УКН с нестабильным атеросклеротическими бляшками ($p=0,028$) и индикатором наличия бляшек, значимо стенозирующих сонные артерии ($p=0,023$) [61].

Рассматривая важную роль сосудистой патологии при БА, логическим следствием этой гипотетической связи является то, что каждый кардиометаболический фактор риска может быть кандидатом в клинические предикторы БА. Таким образом, наши результаты предполагают

Распределение роли биомаркеров в процессах нейровоспаления

Провоспалительные цитокины		Противовоспалительные цитокины
IFN α	BMP 9	MIP4
IFN γ	Комплемент С4	P-селектин
IL-15	D-димер	sCD30
IL-1f	EGF	sICAM-1
IL-8	Эзотаксин	sNCAM-1
sTNFR-1	Фракталкин	sIL-2Ra
sTNFR-2	G-CSF	sIL-4R
IL-12p70 (IL-12p40)	GM-CSF	TGF α
IL-17a	GDF-15	VEGF-C
sCD40L	IL-1Ra	α 1-антитрипсин
sgp130	IL-4	MIP1 β
IP10	MDC	PEDF

Рисунок 3. Распределение исследуемых биомаркеров в соответствии с их патогенетической ролью в нейровоспалительных процессах при БА

потенциал кардиометаболических маркеров, таких как различные аполипопротеины, в будущем поиске эффективных диагностических биомаркеров и их панелей, так как их индикация в периферическом кровотоке у пациентов с БА и патогенетическая обоснованность делают это возможным.

На рисунке 3 представлена структура групп биомаркеров в зависимости от своей патогенетической роли при нейровоспалении в головном мозге при БА, продемонстрировавших статистически значимые результаты в нашей работе. В левом столбце находятся провоспалительные маркеры, в правом – противовоспалительные.

Плазменная концентрация провоспалительных цитокинов, таких как IFN α , IFN γ , IL-15, IL-1a, IL-8, sTNFR-1, sTNFR-2, IL-12p70 (включая его субъединицу IL-12p40), IL-17a, sCD40L, sgp130, IP10, эндоглина в результатах нашего исследования выше у пациентов с БА, чем у пациентов контрольной группы, что позволяет предположить, что плазменные биомаркеры воспалительного процесса являются индикаторами нейродегенерации центральной нервной системы, которую возможно идентифицировать в периферическом кровотоке. Анализируя роль исследуемых нами провоспалительных маркеров, мы сопоставили наши результаты и исследовали предыдущие данные о нейровоспалении при БА. Так, бета-амилоид также увеличивает выработку активных форм азота и кислорода клетками микроглии, что приводит к развитию окислительного стресса, стимуляции клеток Th17 и продукции IL-17. По-видимому, основная роль IL-17 в патогенезе БА заключается в привлечении нейтрофилов и стимуляции их функций. Было показано, что агрегаты бета-амилоида опосредуют хемотаксис и рекрутование нейтрофилов в ЦНС у мышей со сверхэкспрессией человеческого мутантного белка-предшественника амилоида (APP), который продуцирует IL-17 и, таким образом, усиливает проникновение нейтрофилов в ЦНС [49]. Более высокая доля клеток Th17 была отмечена в периферической крови пациентов с УКН при БА, чем у субъектов с УКН из-за патологий, отличных от БА, и у здоровых людей [50]. Также сообщалось, что IL-17 и IL-10 являются чувствительными плазменными биомаркерами, позволяющими дифференцировать пациентов с БА от лиц без когнитивных нарушений. Полученные данные концентраций sTNFR-1 и sTNFR-2 согласуются с предыдущими полученными данными, свидетельствующими об их более значимом повышении у пациентов с БА, чем у пациентов с УКН и здоровыми людьми.

Эндоглин является трансмембранным гликопротеином I типа, который в основном экспрессируется в эндотелиальных клетках сосудов и активированных макрофагах [58]. Растворимая форма эндоглина значительно увеличивает уровни макроРНК VEGF-A, TNF α , IL-6 и MMP-9 и других модуляторов воспаления, включая NLRP3, каспазу-1 и IL-1 β . Данные демонстрируют, что растворимая форма эндоглина индуцирует воспалительные реакции в микроглии [59].

Группа противовоспалительных цитокинов и хемокинов, факторов роста, различных белков, ассоциированных с воспалением, молекул клеточной адгезии, таких как G-CSF1, BMP9, комплемент C4, D-димер, EGF, эотаксин, фракталкин, G-CSF, GM-CSF, GDF-15, IL-1RA, IL-4, MDC, MIP1 β , MIP4, Р-селектин, PEDF, sCD 30, sICAM-1, sNCAM-1, sIL-2ra, sIL-4r, TGF α VEGF-C, альфа-1-антитрипсин, продемонстрировала в результатах нашей работы статистически значимую разницу ($p\leq 0,01$) в плазменной концентрации между группой пациентов с БА и контрольной группы, не имеющей когнитивных нарушений. Как известно, нарушение баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами в пользу последних приводит к циклу дальнейшего производства цитокинов и их синергизма, а также к дальнейшей клеточной активации [20]. IL-4 играет важную защитную роль при БА, регулируя фенотип микроглии, фагоцитоз бета-амилоида и секрецию противовоспалительных и нейротрофических цитокинов. IL-4 является самым сильным поляризующим фактором фенотипа M2 микроглии [52], причем не только участвуя в поляризации микроглии до протективного фенотипа [53], но и уменьшая нейровоспалительные процессы [54]. Одно из исследований альфа-1-антитрипсина показало его возможность уменьшать активацию NLRP3-инфламмасомы в стимулированных бета-амилоидом (который, как известно, оказывает дозозависимое цитотоксическое действие на астроциты) астроцитах на животной модели [57].

Полученные нами различия в концентрации комплемента C4 в исследуемой группе согласуются с ранее полученными данными о том, что патологический амилоидоз активирует систему комплемента, которая является частью иммунной системы и удаляет патологические с точки зрения иммунной системы элементы посредством фагоцитоза [21]. В недавнем исследовании также были определены различия комплемента C4 в слюне у пациентов с БА, концентрация которого оказывалась выше, чем у пациентов контрольной группы [60]. Взаимосвязь значений различных факторов роста с альцгеймеровской патологией заключается в том, что нарушение клиренса ЦСЖ приводит к недостатку различных трофических факторов и накоплению токсических агентов [20]. Нами получены данные, свидетельствующие о повышении плазменной концентрации факторов роста: GDF15, PEDF, EFG1, VEGF-C, TGF α у пациентов с БА ($p\leq 0,01$). Роль некоторых ростовых факторов, таких как различные изоформы VEGF, заключается в запуске провоспалительного каскада, при котором повышается эндотелиальная проницаемость, индуцируется экспрессия молекул клеточной адгезии, а также они являются хемоатрактантами моноцитов [22]. К примеру, VEGF-C может иметь терапевтический потенциал в лечении возрастных нейродегенеративных заболеваний, в которых решающую роль играет менингеальная лимфатическая дисфункция. VEGF-C может увеличивать диаметр менингеальных лимфатических сосудов, а также улучшать прорастание и функцию периферических лимфатических сосудов [62]. Наши результаты продемонстрировали значимые различия в виде повышения концентрации молекул клеточной адгезии sICAM-1 и sNCAM-1 ($p\leq 0,01$), что, вероятно, может быть интерпретировано как очередной периферической индикатор переброваскулярной эндотелиальной дисфункции при БА.

Снижение уровня sICAM-1, как это частично описано при шизофрении, может быть результатом дисфункции нейроэндокринно-иммунной связи, при которой адекватный иммунный ответ не развивается или, наоборот, происходит пролонгация нейровоспалительного процесса. Уменьшение количества переносимых иммунных клеток через ГЭБ из периферического кровотока в ЦНС или наоборот может, следовательно, ограничивать или усиливать центральную или периферическую провоспалительную передачу сигналов или обеспечивать одновременно оба этих процесса [55]. Другая интерпретация может заключаться в том, что при определенных патологических состояниях ГЭБ является гипопроницаемым, что предотвращает адекватный молекулярный обмен между ЦНС и периферической иммунной системой и не позволяет устраниить иммунную активацию в ЦНС. Повышенные уровни sICAM-1 отражают, по крайней мере, частичное разрушение ГЭБ с инвазией провоспалительных молекул в ЦНС. Эта инвазия необходима для устранения инфекционного или воспалительного процесса в ЦНС, однако, как только процесс завершится, воспаление должно быть подавлено, то есть количество противовоспалительных молекул в ЦНС и в ГЭБ должно быть увеличено. Нарушение этого регуляторного процесса может быть ключевым фактором различной патологии ЦНС, в том числе и БА [56]. Также необходимо отметить, что полученный нами результат, касающийся гемопоэтических факторов, таких как GM-CSF, G-CSF1, G-CSF в виде повышения их плазменного уровня у группы с БА ($p\leq 0,01$), представляет несомненный интерес, учитывая, что они вносят значимый вклад в процессы нейропоэза, усиливая нейрогенез при прогрессировании альцгеймеровской патологии [23].

Анализируя результаты, полученные в виде корреляционной матрицы между биомаркерами в ЦСЖ и плазме крови, мы наблюдаем статистически значимые ($p\leq 0,01$) разнонаправленные взаимодействия, к примеру, позитивные корреляционные связи между двумя провоспалительными агентами, такие как: IL-15-IL-12p40, sgp130-IL-12p40, sRAGE-TNF α , sTNFR-1-IL-12p40, sTNFR-2-IL-12p40, sTNFR-2-IL-1 α , IFN γ -IL-9, TNF α -IL-9, sTNFR-2-IP10. Исходя из полученных нами результатов, мы предполагаем, что субъединица 40 интерлейкина 12 (IL-12p40) является наиболее интересным биомаркером индикации воспалительного процесса ЦНС в периферической крови. Также были получены позитивные корреляционные связи между двумя противовоспалительными биомаркерами в ЦСЖ и плазме крови, например: фракталкин – IL-1RA, sIL1R2-sIL4R, sVEGFR 3-FLT3L. Большинство же полученных результатов представляли собой позитивные и негативные корреляционные связи между агентами с полярным функционалом, и опять же IL-12p40 в плазме продемонстрировал наибольшее количество значимых позитивных взаимодействий, в том числе и с биомаркерами протективных функций в ЦСЖ, такими как фракталкин и sVEGFR, что опять же подтверждает высказанное ранее предположение о вероятном потенциале данного цитокина в качестве диагностического и патогенетического маркера.

Предыдущие исследования IL-12p40 показывали, что, хотя он оказывается значительно вовлечен в патологический процесс в ранних стадиях БА, способность клеток

вырабатывать этот цитокин снижается по мере прогрессирования заболевания, что указывает на снижение иммунного ответа при АД [25]. IL-12p40 вырабатывается посредством активных воспалительных процессов различными клетками, включая макрофаги, нейтрофилы, микроглию, и дендритными клетками при их стимуляции различными патогенными или воспалительными агентами [63]. IL-12p40 является компонентом IL-12p70 и IL-23, однако в отличие от них может производиться в избытке в отличие от других субъединиц IL-12 и IL-23. Его наиболее широко известная функция заключается в обеспечении отрицательной обратной связи путем конкурентного связывания с рецептором IL-12. Однако IL-12p40 действует как хемоаттрактант для макрофагов и способствует миграции стимулированных воспалением или инфекционными агентами дендритных клеток. Ранее, на животной модели, повышение уровня IL-12p40 в ЦСЖ значительно коррелировало с когнитивной функцией [26]. В выполненнном исследовании, в котором подавлялся сигнальный путь IL-12/IL-23, отмечалось уменьшение процессов патологического амилоидоза, периферическое введение нейтрализующего p40-специфического антитела к IL-12p40 также приводило к снижению церебральной амилоидной нагрузки на модели с животными. Кроме того, интрацеребровентрикулярная доставка антител к IL-12p40 значительно снижала концентрацию амилоидных бляшек, вследствие чего наблюдался регресс когнитивных нарушений. Концентрация p40 также была увеличена в спинномозговой жидкости пациентов с БА, что позволяет предположить, что ингибирование пути IL-12/IL-23 может ослаблять развитие нейровоспаления и нейродегенерации [27, 65]. Представляется интересным и то, что потенциальная связь уровней IL-12p40 с умеренными когнитивными нарушениями и деменцией при БА была также подчеркнута недавним мультианалитным исследованием плазменных биомаркеров [28].

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значительной роли нейровоспаления, нарушения ангиогенеза, дисфункции ГЭБ в патологическом процессе, происходящем при БА. Нами были выявлены патогенетически обоснованные плазменные биомаркеры, аффилированные с различными звеньями патогенеза БА. Биомаркеры липидного обмена, такие как Аро-А1, Аро-СII, в периферическом кровотоке могут рассматриваться как индикаторы сосудисто-нейродегенеративного процесса. Провоспалительные цитокины (IFN α , IFN γ , IL-15, IL-1a, IL-8, sTNFR-1, sTNFR-2, IL-12p70 [включая его субъединицу IL-12p40], IL-17a, sCD40L, sgp130, IP10, эндоглин) и противовоспалительные биомаркеры (G-CSF1, BMP9, комплемент C4, D-димер, EFG1, эзотаксин, фракталкин, G-CSF, GM-CSF, GDF-15, IL-1RA, IL-4, MDC, MIP1 β , MIP4, Р-селектин, PEDF, sCD 30, sICAM-1, sNCAM-1, sIL2ra, sIL4r, TGF α VEGF-C, альфа-1-антитрипсин) в плазме крови, на наш взгляд, могут являться кандидатами в будущие эффективные диагностические лабораторные биомаркеры. Особенно целесообразно их использование в виде комбинаций и панелей с максимальной чувствительностью и специфичностью, которые пройдут необходимую валидацию и могут быть внедрены в клиническую практику. Наиболее перспективным

биомаркером представляется субъединица 40 интерлейкина 12 (IL-12p40), так как было показано и ее повышение в плазме крови пациентов с БА в отличие от контрольной группы и наибольшее количество корреляций ее плазменного уровня с другими биомаркерами в ЦСЖ.

Список литературы / References

- Литвиненко И.В., Лоббин В.Ю., Емелин А.Ю., Колмакова К.А., Лупанов И.А. Роль нейровоспаления в развитии болезни Альцгеймера. Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022; 41 (S4): 50–56.
Litvinenko I.V., Lobzin V.Yu., Emelin A.Yu., Kolmakova K.A., Lupanov I.A. The role of neuroinflammation in the development of Alzheimer's disease. Proceedings of the Russian Military Medical Academy. 2022; 41 (S4): 50–56. (In Russ.).
- Wohleb E.S., Powell N.D., Godbout J.P., Sheridan J.F. Stress-induced recruitment of bone marrow-derived monocytes to the brain promotes anxiety-like behavior. J. Neurosci. 2013; 33: 13820–13833.
- Sochacka M., Diriz B.S., Leszek J. Inflammatory responses in the CNS: Fried or foe? Mol. Neurobiol. 2017; 54: 8071–8089.
- McGeer P.L., Rogers J., McGeer E.G. Inflammation, antiinflammatory agents, and Alzheimer's disease: The last 22 years. J. Alzheimer's Dis. 2016; 54: 853–857.
- Pasinetti G.M. From epidemiology to therapeutic trials with anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease: The role of NSAIDs and cyclooxygenase in β -amyloidosis and clinical dementia. J. Alzheimer's Dis. 2002; 4: 435–445.
- Harder D.R., Zhang C., Gebremedhin D. Astrocytes function in matching blood flow to metabolic activity. News Physiol. Sci. 2002; 17: 27–31.
- Zlokovic B.V. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. Neuron. 2008; 57: 178–201.
- Abbott N.J., Friedman A. Overview and introduction: The blood-brain barrier in health and disease. Epilepsia. 2012; 53: 1–6.
- Kim J.-B., Yu Y.-M., Kim S.-W., Lee J.-K. Anti-inflammatory mechanism is involved in ethyl pyruvate-mediated efficacious neuroprotection in the postischemic brain. Brain Res. 2005; 1060: 188–192.
- Albert M.S., DeKosky S.T., Dickson D., et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011 May; 7 (3): 279–290. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.008. Epub 2011 April 21.
- Sperling R.A., Aisen P.S., Beckett L.A., et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011 May; 7 (3): 280–92. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.003. Epub 2011 April 21.
- McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H., et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011 May; 7 (3): 263–9. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005. Epub 2011 April 21.
- Paula-Lima A.C., Triceri M.A., Brito-Moreira J., Bomfim T.R., Oliveira F.F., Magdesian M.H., Grinberg L.T., Panizzutti R., Ferreira S.T. Human apolipoprotein A-I binds amyloid-beta and prevents Abeta-induced neurotoxicity. Int J. Biochem. Cell Biol. 2009; 41: 1361–1370.
- Lefterov I., Fitz N.F., Cronican A.A., Fogg A., Lefterov P., Kodali R., Wetzel R., Koldamova R. Apolipoprotein A-I deficiency increases cerebral amyloid angiopathy and cognitive deficits in APP/PS 1 DeltatE9 mice. J. Biol. Chem. 2010; (285): 36945–36957.
- Slot R.R., Van Harten A.C., Kester M.I., Jongbloed W., Bouwman F.H., Teunissen C.E., Scheltens P., Veerhuis R., Van der Flier W.M. Apolipoprotein A1 in Cerebrospinal Fluid and Plasma and Progression to Alzheimer's Disease in Non-Demented Elderly. J. Alzheimers Dis. 2017; 56 (2): 687–697.
- Haas M.J., Mooradian A.D. Inflammation, high-density lipoprotein and cardiovascular dysfunction. Curr. Opin. Infect. Dis. 2011; 24: 265–72.
- Gazi I.F., Apostolou F.A., Liberopoulos E.N., et al. Leptospirosis is associated with markedly increased triglycerides and small dense low-density lipoprotein and decreased high-density lipoprotein. Lipids. 2011; 46: 953–60.
- Ripollés Piquer B., Nazif H., Bourreille A., et al. Altered lipid, apolipoprotein, and lipoprotein profiles in inflammatory bowel disease: consequences on the cholesterol efflux capacity of serum using Fu5AH cell system. Metabolism. 2006; 55: 980–8.
- Martínez-Morillo Eduardo, Hansson Oskar, Atagi Yuka, Bu Guojun, Minthon Lennart, Diamondi Eleftherios, Nielsen Henrietta. Total apolipoprotein E levels and specific isoform composition in cerebrospinal fluid and plasma from Alzheimer's disease patients and controls. Acta Neuropathol. 2014 May; 127 (5): 633–43. DOI: 10.1007/s00401-014-1266-2. Epub 2014 Mar 15.
- Ogunmokun Gilbert, Dewanjanee Saikai, Chakraborty Pratik, Valupadas Chandrasekhar, Chaudhury Anupama, Kolfi Viswakalyan, Anand Utpal, Vallamkondu Jayalakshmi, Goel Parul, Prasad Reddy Paluri Hari, Dip Gill Kiran, Reddy P Hemachandra, De Feo Vincenzo, Kandimalla Ramesh. The Potential Role of Cytokines and Growth Factors in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. Cells. 2021 Oct 18; 10 (10): 2790. DOI: 10.3390/cells10102790
- Rubio-Perez J.M., Morillas-Ruiz J.M. A review: Inflammatory process in Alzheimer's disease, role of cytokines. Sci. World J. 2012; 2012: 756357.
- Zachary I. Signaling mechanisms mediating vascular protective actions of vascular endothelial growth factor. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2001; 280: C1375–C1386.
- Jin K., Peel A.L., Mao X.O., Xie L., Cottrell B.A., Henshall D.C., Greenberg D.A. Increased hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2004; 101: 343–347.
- Alasmari F., Alshammary M. A., Alasmari A. F., Alasmari W. A., Alhazzani K. Neuroinflammatory Cytokines Induce Amyloid Beta Neurotoxicity through Modulating Amyloid Precursor Protein Levels. Metabolism. Biomed. Res. Int. 2018; 2018: 3087475.
- Richartz E., et al. Decline of immune responsiveness: a pathogenetic factor in Alzheimer's disease? Journal of psychiatric research. 2005; 39: 535–543. <https://doi.org/10.1016/j.jopsych.2004.12.005>
- Tan M.-S., Yu J.-T., Jiang T., Zhu X.-C., Guan H.-S., Tan L. IL12/IL-23 p40 inhibition ameliorates Alzheimer's disease-associated neuropathology and spatial memory in SAMP8 Mice. JAD. 2013; 38: 633–646. DOI: 10.3233/JAD-131148
- Berg J., Prokop S., Miller K.R., et al. Inhibition of IL-12/IL-23 signaling reduces Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline. Nat Med. 2012; 18: 1812–1819. DOI: 10.1038/nm.2965
- Hu W.T., Holtzman D.M., Fagan A.M., et al. Plasma multi-analyte profiling in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. Neurology. 2012; 9: 897–905. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318266fa70

29. Bagyinszky E. et al. Role of inflammatory molecules in the Alzheimer's disease progression and diagnosis. *J. Neurological Sci.* 2017; 376: 242–254.
30. Latta CH, Brothers HM, Wilcock DM. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: A source of heterogeneity and target for personalized therapy. *Neuroscience*. 2015 Aug 27; 302: 103–11. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.09.061. Epub 2014 Oct 5. PMID: 25286385; PMCID: PMC4602369.
31. Phillips E. C. et al. Astrocytes and neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Biochemical Soc. Trans.* 2014; 42: 1321–1325.
32. Li Q, Barres BA. Microglia and macrophages in brain homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol.* 2018; 18: 225–242. DOI: 10.1038/nri.2017.125.
33. Schafer DP, Stevens B. Microglia function in central nervous system development and plasticity. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015; 7: a020545. DOI: 10.1101/cshperspect.a020545.
34. McFarland KN, Chakrabarty P. Microglia in Alzheimer's Disease: a Key Player in the Transition Between Homeostasis and Pathogenesis. *Neurotherapeutics*. 2022; 19: 186–208. DOI: 10.1007/s13311-021-01179-3.
35. Preman P, Alfonso-Triguero M., Alberdi E., Verkhratsky A., Arranz A. Astrocytes in Alzheimer's Disease: Pathological Significance and Molecular Pathways. *Cells.* 2021; 10: 540.
36. Gamache R, Wagner I., Rossetti I., Childs R., Niedermayer G., Chesworth R., Gyenges E. Cholinergic Modulation of Glial Function During Aging and Chronic Neuroinflammation. *Front. Cell. Neurosci.* 2020; 14: 577912.
37. Hylén U, Eklund D., Humble M., Bartoszek J., Sandahl E., Bejerot S. Increased inflammasome activity in markedly ill psychiatric patients: An explorative study. *J. Neuroimmunol.* 2020; 339: 577119.
38. Preman P, Alfonso-Triguero M., Alberdi E., Verkhratsky A., Arranz A. Astrocytes in Alzheimer's Disease: Pathological Significance and Molecular Pathways. *Cells.* 2021; 10: 540.
39. Одинак М.М., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. Нарушение когнитивных функций при цереброваскулярной патологии. СПб., 2022; 229.
- Odinak M. M., Emelin A. Yu., Lobzin V. Yu. Cognitive impairment in cerebrovascular pathology. St. Petersburg, 2022; 229. (In Russ.).
40. Лобзин В.Ю. Сосудисто-нейродегенеративные когнитивные нарушения (патогенез, клинические проявления, ранняя и дифференциальная диагностика): дис. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 2016. С. 333.
- Lobzin V. Yu. Vascular neurodegenerative cognitive disorders (pathogenesis, clinical manifestations, early and differential diagnosis): dis. ... Doctor of Medical Sciences. Saint Petersburg, 2016. P. 333. (In Russ.).
41. Колмакова К.А. Нарушение церебральной и системной гемодинамики при болезни Альцгеймера: специальность 14.01.11 Нервные болезни: дис. ... канд. мед. наук / Колмакова Кристина Андреевна. 2020. 149 с.
- Kolmakova K. A. Impaired cerebral and systemic hemodynamics in Alzheimer's disease: specialty 14.01.11 (Nervous diseases): dis. ... Candidate of Medical Sciences / Kolmakova Kristina Andreevna. 2020. 149 p. (In Russ.).
42. Alvarez-Vergara M.I., Rosales-Nieves A.E., March-Diaz R. et al. Non-productive angiogenesis disassembles A β plaque-associated blood vessels. *Nat Commun.* 2021; 12: 3098. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23337-z>
43. Zimetti F., Adorni M. P., Marsilach J., Marchi C., Trentini A., Valacchi G., Cervellati C. (2021). Connection between the altered HDL antioxidant and anti-inflammatory properties and the risk to develop Alzheimer's disease: a narrative review. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2021.
44. Quiñet M., Barrett T. J., Fisher E. A. Review Basic Mechanisms and Their Roles in Vascular Health and Disease. *Circ. Res.* 2019; 124: 1505–1518.
45. Shao B, Heinecke J. W. Quantifying HDL proteins by mass spectrometry: how many proteins are there and what are their functions? *Expert review of proteomics.* 2018; 15(1): 31–40.
46. Marsilach J., Adorni M. P., Zimetti F., Papotti B., Zuliani G., Cervellati C. HDL Proteome and Alzheimer's Disease: Evidence of a Link. *Antioxidants.* 2020; 9 (12): 1224.
47. Zhou A. L., Swaminathan S. K., Curran G. L., Poduslo J. F., Lowe V. J., Li L., Kandimala K. K. Apolipoprotein AI crosses the blood-brain barrier through clathrin-independent and cholesterol-mediated endocytosis. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2019; 369 (3): 481–488.

Сведения об авторах

Миночкин Але́с Константи́нович, зав. многопрофильным отделением¹, ассистент кафедры последипломного образования². ORCID: 0000-0002-1190-0886

Лобзин Влади́мир Юрьевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии², проф. кафедры нервных болезней³. ORCID: 0000-0003-3109-8795

Сущенцева Наталья Николаевна, начальник научно-исследовательской лаборатории трансляционной медицины¹. ORCID: 0000-0002-5100-5229

Попов Оле́г Серге́евич, биостатистик научно-исследовательской лаборатории трансляционной медицины¹. ORCID: 0000-0003-1778-0165

Апалько Светлана Вячеславовна, к.б.н., начальник научно-исследовательской лаборатории трансляционной биомедицины и лаборатории медико-генетических и геномных исследований¹. ORCID: 0000-0002-3853-4185

Коптева Юлия Павловна, врач кабинета КТ и МРТ рентгеновского отделения¹, ассистент кафедры последипломного образования². ORCID: 0009-0001-1223-0255

Пономарева Светлана Дмитриевна, младший научный сотрудник Медицинского института². ORCID: 0009-0000-5167-5110

Щербак Серге́й Григорьевич, д.м.н., проф., главный врач¹, зав. кафедрой последипломного образования². ORCID: 0000-0001-5036-1259

¹ СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного административного района» Минздрава России, Сестрорецк, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

Автор для переписки: Миночкин Але́с Константи́нович.
E-mail: alesminochkin@gmail.com

Для цитирования: Миночкин А.К., Лобзин В.Ю., Сущенцева Н.Н., Попов О.С., Апалько С.В., Коптева Ю.П., Пономарева С.Д., Щербак С.Г. Биомаркеры нейровоспаления и миокрекуляторной дисфункции при болезни Альцгеймера: комплексная оценка патогенетической и диагностической роли. Медицинский алфавит. 2025; (2): 29–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-2-29-38>

48. Zhou A. L., Swaminathan S. K., Curran G. L., Poduslo J. F., Lowe V. J., Li L., Kandimala K. K. Apolipoprotein AI crosses the blood-brain barrier through clathrin-independent and cholesterol-mediated endocytosis. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2019; 369 (3): 481–488.
49. Zenaro E., Pietronigro E., Bianco V. D., Piacentino G., Marongiu L., Budui S., Constantin G. Neutrophils promote Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline via LFA-1 integrin. *Nature medicine.* 2015; 21 (8): 880–886.
50. Oberstein T. J., Taha L., Spitzer P., Hellstern J., Herrmann M., Kornhuber J., Maier J. M. Imbalance of circulating Th17 and regulatory T cells in Alzheimer's disease: a case control study. *Frontiers in immunology.* 2018; 9: 1213.
51. Doecke J. D., Laws S. M., Faux N. G., Wilson W., Burnham S. C., Lam C. P., Lifestyle Research Group. Blood-based protein biomarkers for diagnosis of Alzheimer disease. *Archives of neurology.* 2012; 69 (10): 1318–1325.
52. Gordon S., Martinez F. O. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity.* 2010; 32 (5): 593–600.
53. Kawahara K., Suenobu M., Yoshida A., Koga K., Hyodo A., Ohtsuka H., Nakayama H. Intracerebral microinjection of interleukin-4/interleukin-13 reduces β -amyloid accumulation in the ipsilateral side and improves cognitive deficits in young amyloid precursor protein 23 mice. *Neuroscience.* 2012; 207: 243–260.
54. Suh H. S., Zhao M. L., Derico L., Choi N., Lee S. C. Insulin-like growth factor 1 and 2 (IGF1, IGF2) expression in human microglia: differential regulation by inflammatory mediators. *Journal of neuroinflammation.* 2013; 10 (1): 1–12.
55. Althubaiti N., Schubert J., Martins D., Yousaf T., Nettis M. A., Mondelli V., Veronese M. Choroid plexus enlargement is associated with neuroinflammation and reduction of blood brain barrier permeability in depression. *NeuroImage: Clinical.* 2022; 33: 102926.
56. Müller N. The role of intercellular adhesion molecule-1 in the pathogenesis of psychiatric disorders. *Frontiers in Pharmacology.* 2019; 10: 1251.
57. Ebrahimi T., Rust M., Kaiser S. N., Slowik A., Beyer C., Koczulla A. R., Bach J. P. a1-antitrypsin mitigates NLRP3-inflammasome activation in amyloid β 1–42-stimulated murine astrocytes. *Journal of neuroinflammation.* 2018; 15 (1): 1–15.
58. Rossi E., Bernabeu C., Smadja D. M. Endoglin as an adhesion molecule in mature and progenitor endothelial cells: a function beyond TGF- β . *Frontiers in Medicine.* 2019; 6: 10.
59. Park E. S., Kim S., Yao D. C., Savaraj J. P., Choi H. A., Chen P. R., Kim E. Soluble Endoglin Stimulates Inflammatory and Angiogenic Responses in Microglia That Are Associated with Endothelial Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022; 23 (3): 1225.
60. Tvarjoniaviciute A., Zamora C., Ceron J. J., Bravo-Cantero A. F., Pardo-Marin L., Valverde S., Lopez-Jornet P. Salivary biomarkers in Alzheimer's disease. *Clinical Oral Investigations.* 2020; 24 (10): 3437–3444.
61. Wang J., Huang R., Tian S., Lin H., Guo D., An K., Wang S. Elevated plasma level of D-dimer predicts the high risk of early cognitive impairment in type 2 diabetic patients as carotid artery plaques become vulnerable or get aggravated. *Current Alzheimer Research.* 2019; 16 (5): 396–404.
62. Karkkainen M. J., Saaristo A., Jussila L., Karila K. A., Lawrence E. C., Pajusola K., Alitalo K. A model for gene therapy of human hereditary lymphedema. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2001; 98 (22): 12677–12682.
63. Trinchieri G. et al. The IL-12 family of heterodimeric cytokines: new players in the regulation of T cell responses. *Immunity.* 2003; 19: 641–644.
64. Cooper AM, Khader SA. IL-12p40: an inherently agonistic cytokine. *Trends Immunol.* 2007 Jan; 28 (1): 33–8. DOI: 10.1016/j.it.2006.11.002. Epub 2006 Nov 28. PMID: 17126601.
65. Vom Berg J., Prokop S., Miller KR., Obst J., Kälin RE., Lopatégui-Cabezas I., Wegner A., Mair F., Schipke CG., Peters O., Winter Y., Becher B., Heppner FL. Inhibition of IL-12/IL-23 signaling reduces Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline. *Nat Med.* 2012 Dec; 18 (12): 1812–9. DOI: 10.1038/nm.2965. Epub 2012 Nov 25. PMID: 23178247.

Статья поступила / Received 29.01.2025
Получена после рецензирования / Revised 06.02.2025
Принята к публикации / Accepted 07.02.2025

About authors

Minochkin Ales K., head of Multidisciplinary Dept¹, assistant at Postgraduate Education Dept². ORCID: 0000-0002-1190-0886

Lobzin Vladimir Yu., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Neurology and Neurosurgery², professor at Dept of Nervous Diseases³. ORCID: 0000-0003-3109-8795

Sushentseva Natalia N., head of the Scientific Research Laboratory of Translational Medicine¹. ORCID: 0000-0002-5100-5229

Popov Oleg S., biostatistician at the Translational Medicine Research Laboratory¹. ORCID: 0000-0003-1778-0165

Apalko Svetlana V., PhD Bio Sci, head of the Translational Biomedicine Research Laboratory and the Laboratory of Medical, Genetic and Genomic Research¹. ORCID: 0000-0002-3853-4185

Kopteva Yulia P., physician of the CT and MRI room of the X-ray Dept¹, assistant at Postgraduate Education Dept². ORCID: 0009-0001-1223-0255

Ponomareva Svetlana D., junior researcher at Medical Institute². ORCID: 0009-0000-5167-5110

Shcherbak Sergey G., DM Sci (habil.), professor, chief physician¹, head of Postgraduate Education Dept². ORCID: 0000-0001-5036-1259

¹ Kurortny Administrative District City Hospital № 40, Ministry of Health of Russia, Sestroretsk, St. Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

³ S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Minochkin Ales K. E-mail: alesminochkin@gmail.com

For citation: Minochkin A. K., Lobzin V. Yu., Sushentseva N. N., Popov O. S., Apalko S. V., Kopteva Yu. P., Ponomareva S. D., Shcherbak S. G. Biomarkers of neuroinflammation and microcirculatory dysfunction in Alzheimer's disease: a comprehensive assessment of the pathogenetic and diagnostic role. Medical alphabet. 2025; (2): 29–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-2-29-38>



Клинический случай косоглазия, обусловленный воспалением нижней прямой мышцы глаза

М. Ф. Магомаев, Л. Г. Гейбатова, З. Р. Умаканова, Н. М. Магомаева, С. М. Магомаева

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России
Махачкала, Россия

РЕЗЮМЕ

В данной статье представлен случай воспаления правой нижней прямой мышцы глаза идиопатического характера.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: косоглазие, двоение, воспаление.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A clinical case of strabismus caused by inflammation of the inferior rectus muscle of the eye

M. F. Magomaev, L. G. Geybatova, Z. R. Umakhanova, N. M. Magomaeva, S. M. Magomaeva

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

SUMMARY

This article presents a case of inflammation of the right inferior rectus muscle of the eye (idiopathic in nature).

KEYWORDS: Strabismus, double vision, inflammation.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Орбитальный миозит – это редкое воспалительное заболевание одной или нескольких экстравокулярных мышц, ранее называвшееся псевдоопухолью орбиты [1, 2]. Диагноз идиопатического орбитального миозита ставится после исключения других состояний, которые могут привести к воспалению орбиты, таких как болезнь Грейвса, саркоидоз и злокачественные новообразования [3]. Примерно у 10 % пациентов имеется сопутствующее аутоиммунное заболевание, что позволяет предположить, что дисфункция иммунной системы может быть частью основной этиологии [4, 5]. Клиническое начало орбитального миозита может быть острым, подострым или хроническим. Классическим проявлением обычно является боль в орбите и двоение в глазах. Боль может быть легкой или сильной, приводящей к нарушениям сна, и обычно усиливается при попытке пошевелить глазами. Отсутствие боли не исключает постановки диагноза орбитального миозита. Однако это, безусловно, вызывает опасения по поводу опухолевого процесса, который требует биопсии. При осмотре у пациентов обычно выявляются ограничение движений глаз, отек и покраснение век и конъюнктивы, косоглазие [6].

Приводим клинический пример воспаления правой нижней прямой мышцы глаза.

Пациент Ч. М. 1985 г.р. обратился с жалобами на двоение, усиливающееся при взгляде вверх, и болезненность в области правой орбиты, усиливающаяся при движении глаза.

Из анамнеза: вышеописанные жалобы беспокоят около 6 месяцев, возникли остро, без видимых причин. Черепно-мозговые травмы, демиелинизирующие заболевания, злокачественные новообразования, заболевания щитовидной железы и системные заболевания соединительной ткани в анамнезе отрицают. Обратился к невропатологу в городе Ставрополе. Были сделаны компьютерная томография (КТ) головного мозга и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга + черепномозговых нервов. Заключение: КТ головного мозга без патологии. На МРТ – единичные очаги глиоза супратенториально-го белого вещества (сосудистого генеза, резидуального характера), вазоневральный конфликт 5-й пары слева. Неврологом был выставлен диагноз: нейропатия правого отводящего нерва. И назначено лечение – мильгамма, никотиновая кислота, трентал, нейромидин.

Во время лечения отмечался незначительный эффект в виде уменьшения двоения и болезненности в области правой орбиты. Он сохранялся две недели после окончания терапии.

В невростатусе: экзофтальм, мидриаз справа, сходящееся косоглазие за счет правого глаза, ограничение движений правого глазного яблока вверх. Исследование других черепных нервов не выявило отклонений, как и остальные неврологические исследования, включая двигательные, сенсорные, когнитивные, мозжечковые. Несмотря на сходящееся косоглазие при взгляде прямо, у больного движение глаз книзу было в полном объеме, что исключало поражение отводящего нерва (рис. 1–5).



Рисунок 1. При взгляде прямо



Рисунок 2. При взгляде вправо



Рисунок 3. При взгляде влево



Рисунок 4. При взгляде вниз



Рисунок 5. При взгляде вверх

Был заподозрен патологический процесс в области правой орбиты. При совместном осмотре с врачом-рентгенологом ранее сделанного МРТ-исследования был обнаружен диффузный отек нижней прямой мышцы правого глаза. Было рекомендовано повторить МРТ с контрастированием. При проведении исследования выявлено утолщение нижней прямой мышцы правого глазного яблока размерами $20 \times 14 \times 8$ мм, с четкими ровными контурами, изоинтенсивной структуры, овальной формы (рис. 6).

На постконтрастных сериях изображений отмечается равномерное накопление контрастного препарата в нижней прямой мышце правого глазного яблока, аналогичное контрастированию других мышц исследуемого уровня (рис. 7).

Нижняя прямая мышца опускает глазное яблоко вниз и слегка отводит внутрь, что мы видим на рисунке 1. А также ограничение движения

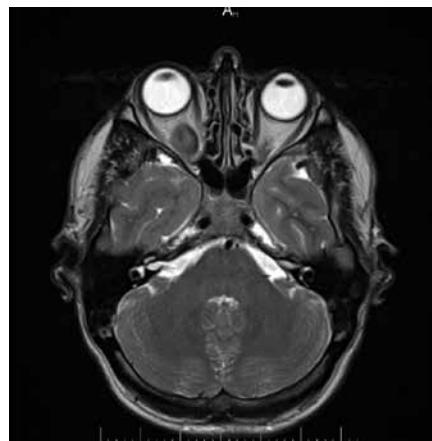


Рисунок 6. МРТ без контрастирования

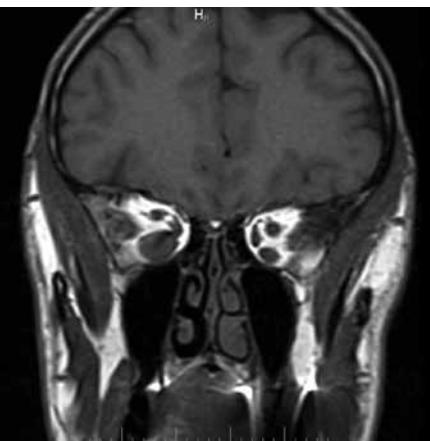
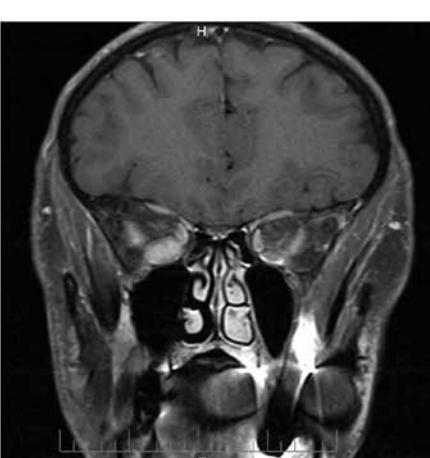


Рисунок 7. МРТ с контрастированием



правого глазного яблока вверх (рис. 5) объясняется спазмом нижней прямой мышцы правого глаза, которая не позволяет верхней прямой мышце поднять глазное яблоко вверх. Был выставлен диагноз: миозит нижней прямой мышцы правого глаза идиопатического характера. Рекомендована консультация окулиста.

Больной был госпитализирован в офтальмологическое отделение, где были проведены инъекции дипроспаном в нижнюю прямую мышцу правого глаза. Состояние больного улучшилось, вышеописанные симптомы уменьшились.

Вывод

Причиной остро возникшего косоглазия может быть поражение не только глазодвигательных нервов, но и воспаление глазодвигательных мышц. Неврологу необходимо обращать внимание на нехарактерные симптомы поражения глазодвигательных нервов. При направлении больного на МРТ-исследование головного мозга необходимо акцентировать внимание врача лучевой диагностики на область глазницы с целью исключения патологии глазодвигательных мышц.

Список литературы / References

1. Верма С., Крокер К.И., Федорак Р.Н. Адалимумаб при орбитальном миозите у пациента с болезнью Крона, который прекратил прием инфликсимаба: отчет о клиническом случае и обзор литературы. BMC Гастроэнтерология. 2013; 4 (13): 59. *Varma S, Kroeker KI, Fedorak RN. Adalimumab for orbital myositis in a patient with Crohn's disease who discontinued infliximab: a case report and review of the literature. BMC Gastroenterol. 2013 Apr 4; 13: 59. DOI: 10.1186/1471-230X-13-59. (In Russ.). PMID: 23556424; PMC3621100.*
2. Гори С., Луккези К., Калабрезе Р., Косотини М., Катарси Э., Тавони А., Сицилиано Г. Миозит нижней прямой мышцы: редкая причина болезненной офтальмоплегии и терапевтическая проблема. Неврологические науки. 2013; 34 (5): 789–91. Опубликовано 3 июля 2012 г.

- Gori S, Lucchesi C, Calabrese R, Cosottini M, Catarsi E, Tavoni A, Siciliano G. *Inferior rectus myositis: a rare cause of painful ophthalmoplegia and a therapeutic challenge*. *Neurol Sci.* 2013 May; 34 (5): 789–91. (In Russ.). DOI: 10.1007/s10072-012-1128-4. Epub 2012 Jul 3. PMID: 22752122.
3. Юэн С. Дж., Рубин П. А. Идиопатическое воспаление глазницы: распространенность, клинические особенности и результаты лечения. *Архив офтальмологии*. 2003; 121 (4): 491–9.
- Yuen SJ, Rubin PA. *Idiopathic orbital inflammation: distribution, clinical features, and treatment outcome*. *Arch Ophthalmol.* 2003 Apr; 121 (4): 491–9. (In Russ.). DOI: 10.1001/archophth.121.4.491. PMID: 12695246.
4. Ян Дж., Ву Р. Идиопатический орбитальный миозит. *Журнал черепно-лицевой хирургии*. 2014; 25 (3): 884–7.
- Yan J, Wu P. *Idiopathic orbital myositis*. *J. Craniocat. Surg.* 2014 May; 25 (3): 884–7. (In Russ.). DOI: 10.1097/SCS.0000000000000510. PMID: 24670274.
5. Гроув А. С. младший, Вебер А. Л. Псевдоопухоль глазницы – историческое происхождение и актуальность в наши дни. *Офтальмологическая пластическая и реконструктивная хирургия*. 2013; 29 (5): 341–6.
- Grove AS Jr, Weber AL. *Orbital pseudotumor – historical origin and modern relevance*. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2013 Sep-Oct; 29 (5): 341–6. (In Russ.). DOI: 10.1097/IOP.0b013e31828de474. PMID: 23584450.
6. Шозер Б. Г. Глазной миозит: диагностика, дифференциальная диагностика и лечение редкого заболевания мышц – пять новых случаев и обзор. *Клиническая офтальмология*. 2007; 1 (1): 37–42.

Schoser BG. *Ocular myositis: diagnostic assessment, differential diagnoses, and therapy of a rare muscle disease – five new cases and review*. *Clin. Ophthalmol.* 2007 Mar; 1 (1): 37–42. (In Russ.). PMID: 19668464; PMCID: PMC 2699981.

7. Аян Т., Тонг Дж. Й., Патель С., Харди Т. Г., Макнаб А., Сельва Д. Магнитно-резонансная томография идиопатического орбитального миозита. *Офтальмологическая пластическая и реконструктивная хирургия*. 2024; 40 (5): 544–551.
- Ang T, Tong JY, Patel S, Hardy TG, McNab A, Selva D. *Magnetic Resonance Imaging of Idiopathic Orbital Myositis*. *Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg.* 2024 Sep-Oct 01; 40 (5): 544–551. (In Russ.). DOI: 10.1097/IOP.00000000000002640. Epub 2024 Sep 5. PMID: 38427822.
8. Кальтибайано К., Тонг Дж. Й., Хусан С., Сельва Д. Рецидивирующий миозит нижней косой мышцы живота и его последствия. *BMJ Case. Rep.* 2024; 17 (3): e255952.
- Caltabiano C, Tong JY, Huang S, Selva D. *Recurrent inferior oblique myositis and its outcomes*. *BMJ Case. Rep.* 2024 Mar 12; 17 (3): e255952. (In Russ.). DOI: 10.1136/bcr-2023-255952. PMID: 38471701; PMCID: PMC 10936484.

Статья поступила / Received 13.01.2025

Получена после рецензирования / Revised 16.02.2025

Принята к публикации / Accepted 17.02.2025

Сведения об авторах

Магомаев Магомед Феликсович, д.м.н., доцент кафедры неврологии ФПК и ППС. **Гейбатова Лайра Гейбатовна**, к.м.н., доцент кафедры неврологии ФПК и ППС. **Умакханова Зоя Рашидовна**, к.м.н., зав. кафедрой неврологии ФПК и ППС. **Магомаева Нелли Магомедовна**, студентка 1-го курса лечебного факультета. **Магомаева Саадат Магомедовна**, студентка 4-го курса лечебного факультета. E-mail: magomaeva.saadat@gmail.ru

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России Махачкала, Россия

Автор для переписки: Магомаев Магомед Феликсович. E-mail: magomaev@mail.ru

Для цитирования: Магомаев М. Ф., Гейбатова Л. Г., Умакханова З. Р., Магомаева Н. М., Магомаева С. М. Клинический случай косоглазия, обусловленный воспалением нижней прямой мышцы глаза. *Медицинский алфавит*. 2025; (2): 39–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-2-39-41>

About authors

Magomaev Magomed F., DM Sci (habil.), associate professor at Dept of Neurology of Faculty of Advanced Studies and Professional Retraining of Specialists

Geybatova Laura G., PhD Med, associate professor at Dept of Neurology of Faculty of Advanced Studies and Professional Retraining of Specialists.

Umakhanova Zoya R., PhD Med, head of the Dept of Neurology of Faculty of Advanced Studies and Professional Retraining of Specialists.

Magomaeva Nelli M., 1st year student of the Faculty of Medicine.

Magomaeva Saadat M., 4th year student of the Faculty of Medicine.

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

Corresponding author: Magomaev Magomed F. E-mail: magomaev@mail.ru

For citation: Magomaev M.F., Geybatova L.G., Umakhanova Z.R., Magomaeva N.M., Magomaeva S.M. A clinical case of strabismus caused by inflammation of the inferior rectus muscle of the eye. *Medical alphabet*. 2025; (2): 39–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-2-39-41>

DOI: 10.33667/2078-5631-2025-2-41-47

Парадоксальная психоневрология: необычное течение обычных заболеваний

И. В. Дамулин

¹ Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В обзорной статье рассматриваются необычные с точки зрения традиционной психоневрологии ситуации, когда поражение головного мозга приводит не к нарастанию дефекта, а к его уменьшению или исчезновению. Подобные необычные и неожиданные эффекты церебральных поражений отмечаются при различных по генезу заболеваниях. Особое внимание уделено инсульту и черепно-мозговой травме. Приводятся результаты работ, в которых показано уменьшение выраженности экстрапирамидных нарушений, болевых синдромов, обессиленно-компульсивных нарушений, различного рода аддикций у пациентов после перенесенного инсульта. Также рассматриваются случаи регресса эпилептических приступов и нарушений поведения после черепно-мозговой травмы. Подчеркивается то, что в основе подобных необычных эффектов лежит реорганизация церебральных связей с активацией тормозящих механизмов, в норме клинически себя не проявляющих, либо с определенными особенностями протекающих в патологических условиях процессов нейропластичности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсульт, черепно-мозговая травма, парадоксальное улучшение церебральных функций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Работа выполнена в рамках госзадания «Разработка клинико-патогенетической модели и диагностического модуля расстройств тревожно-депрессивного спектра у больных с коморбидной патологией». Регистрационный номер: 124020800061-8.

Paradoxical neuropsychiatry: an unusual course of common diseases

I. V. Damulin

¹ Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of National Medical Research Centre for Psychiatry and Addiction Psychiatry n.a. V.P. Serbsky, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

SUMMARY

The review article examines unusual situations from the point of view of traditional neuropsychiatry, when brain damage does not lead to an increase in the defect, but to its decrease or disappearance. Similar unusual and unexpected effects of cerebral lesions are observed in patients with different types of the disease. Special attention is paid to stroke and traumatic brain injury. The paper presents the results of studies showing a decrease in the severity of extrapyramidal disorders, pain syndromes, obsessive-compulsive disorders, and various kinds of addictions in patients after a stroke. Cases of regression of epileptic seizures and behavioral disorders after traumatic brain injury are also considered. It is emphasized that such unusual effects are based on the reorganization of cerebral connections with the activation of inhibitory mechanisms that normally do not manifest themselves clinically, or with certain features of neuroplasticity processes occurring in pathological conditions.

KEYWORDS: stroke, traumatic brain injury, paradoxical improvement of cerebral functions.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

The work was carried out within the framework of the state assignment «Development of a clinical and pathogenetic model and diagnostic module of anxiety-depressive spectrum disorders in patients with comorbid pathology». Registration number: 124020800061-8.

Традиционно постулируется (общизвестно), что повреждения головного мозга, вне зависимости от причины, приводят к возникновению двигательных и сенсорных нарушений, когнитивных, поведенческих и/или эмоциональных расстройств. Однако парадоксально, но в некоторых случаях эти повреждения могут приводить к улучшению церебральных функций, что имеет большую как индивидуальную, в первую очередь для пострадавшего пациента, так и теоретическую значимость [1–5]. Разумеется, никаких «экспериментов» в этом направлении на здоровых лицах быть в принципе не может, однако клиницисты, имеющие дело с пациентами психоневрологического профиля, нередко приводят сообщения о необычных и неожиданных эффектах церебральных поражений [1–4]. Так, после повреждения головного мозга может отмечаться регресс имевшихся до этого психических и неврологических расстройств; лучшее, чем у лиц, не имевших подобных повреждений, осуществление сенсорных функций; а также усиление или появление творческих способностей, ранее не отмечавшихся (даже у больных с деменцией) или уменьшение связанных со старением изменений [1–7]. В частности, в литературе приводится описание случаев возникновения творческих способностей у пациентов с деменцией лобно-височного типа, эпилепсией, болезнью Паркинсона, а также у лиц, перенесших черепно-мозговую травму или субарахноидальное кровоизлияние [7–9].

Парадоксальная психоневрология: инсульт

Подобные парадоксальные ситуации отмечаются и при других психоневрологических заболеваниях, в частности, при инсульте. Так, в ряде случаев повторное повреждение головного мозга приводит не к усилению имеющегося после первого повреждения мнестического дефекта, а к его регрессу, порой весьма существенному [3, 4]. Описаны случаи регресса гиперкинезов (дистонии и трепора) после перенесенного повторного инсульта [1, 10]. Впрочем, исчезновение постинсультного трепора, возникшего после первого небольшого

по размерам инсульта в лобных отделах, могло быть обусловлено размерами повторного инсульта, захватывающего лобную, теменную и затылочную доли противоположного полушария и сопровождавшегося плегией [10]. Также возможно уменьшение выраженности левостороннего синдрома зрительного игнорирования, обусловленного поражением правого полушария головного мозга – при повторном поражении, но уже в левом полушарии – в области верхнего бугорка слева и повторного инфаркта лобной локализации [2, 4, 11]. Сходное улучшение при повторных повреждениях может отмечаться и в слуховой модальности [4].

В литературе упоминаются случаи исчезновения заикания после перенесенных повреждений головного мозга [2, 11, 12]. Так, приводится описание случая исчезновения заикания после перенесенного ишемического инсульта с локализацией очагов с обеих сторон в области медиального таламуса с распространением на ростральные отделы среднего мозга у больного 66 лет [12]. При этом у пациента кардинально изменилось поведение – из человека строгого в обычной жизни он стал вести себя как ребенок. Авторы связывают эти изменения с нарушением связей между структурами таламуса и лобными отделами (дополнительной моторной корой, латеральной префронтальной корой) [12]. Причиной приводимых в литературе подобных случаев, вероятно, является влияние повреждения нейронных сетей, обеспечивающих связи между двигательными, речевыми и сенсорными отделами, что клинически реализуется в виде заикания [13].

Также довольно сложным для трактовки с точки зрения традиционной психоневрологии феноменом быть появлению иностранного акцента после перенесенного левополушарного инсульта височно-теменной локализации, который, впрочем, исчез после повторного инсульта в мозжечке [11, 14]. В литературе приводится описание случая появления иностранного акцента после перенесенного правополушарного инсульта лобно-височно-теменной локализации (у правши), причем по данным позитронной эмиссионной томографии

была выявлена зона диафиза в левом полушарии мозжечка – при отсутствии изменений в этой области по данным МРТ [15]. Авторы объясняют данный феномен как проявление нарушения комплексных церебральных связей супра- и инфрагенториальных структур [15].

Парадоксальные случаи клинического улучшения после инсульта отмечаются и в психиатрической практике. Так, у больного, у которого в течение 60 лет отмечались расстройства обсессивно-компульсивного характера, после перенесенного инсульта таламической локализации в левом полушарии головного мозга эти нарушения регрессировали [16]. Одной из ключевых зон в возникновении аддикций является располагающаяся в глубине сильвиеевой борозды инсула (островок) [17], что подтверждается и результатами исследования коннектома человека [18, 19]. По данным ретроспективного исследования, проведенного Н. Н. Науви и соавт. в 2007 г. [20], было показано, что поражение инсулярной области сопровождается быстрым и внезапным прекращением никотиновой зависимости. Несмотря на определенные вопросы, связанные с методологией этого провокационного по своей идеологии исследования, полученные данные рассматриваются в контексте перспектив дальнейших исследований, включая методы нейровизуализации, а также разработки новых методов, направленных на избавление от никотиновой зависимости [21–23]. Следует заметить, что у больных с инсультом инсулярной локализации гораздо легче протекает период отказа от курения, у них снижается выраженность никотиновой зависимости [24].

Отказ от курения отмечается и при поражении базальных ганглиев [25–27]. Процент лиц, прекративших курение после инсульта, составляет 37% при локализации очага поражения в области базальных ганглиев и 75% – при сочетанном поражении базальных ганглиев и инсулярной коры (в группе сравнения при иной локализации инсульта – лишь 14,3%) [25]. Также больные с инсультом в задних отделах полосатого тела существенно чаще прекращают курить, чем больные с инсультом иной локализации (лобные, височные, теменные доли, ствол мозга, таламус, внутренняя капсула и др.) [26]. Однако в литературе имеется описание случая внезапного и без всяких дополнительных приемов прекращения курения и появление отвращения к алкоголю после перенесенного геморрагического инсульта в области левого таламуса [27]. Также у приведенной в публикации больной внезапно возникла тяга к сладкой пище, которая не отмечалась до инсульта. Внезапное и полное прекращение курения отмечено у больной после разрыва артериовенозной мальформации с развитием геморрагического очага в задних отделах цингулярной коры [28]. При этом у больной сколь-либо значимых когнитивных расстройств через 3 месяца после начала заболевания выявлено не было. Было высказано предположение о ведущей роли таламуса и цингулярной коры в возникновении табачной и алкогольной зависимости [27, 28]. Регресс аддикций отмечается и при иной локализации ишемических очагов. Так, в литературе приводится описание случая прекращения опиатной и алкогольной зависимости после развития небольших по размерам билатеральных ишемических очагов в области бледного шара, возникших у больной после передозировки метадона [29]. При этом сколь-либо значимых клинических

неврологических нарушений, включая когнитивную сферу, отмечено не было, за исключением легкой лицевой дискинезии.

Боли в спине различной интенсивности в тот или иной период жизни отмечаются у 80–100% лиц в популяции [30–32], поэтому высказывается парадоксальное мнение, что нормой является, скорее, наличие этой боли, а не ее отсутствие [31]. Этот синдром является наиболее частым среди всех болевых синдромов, с которыми пациенты обращаются к неврологам. В течение года боли в спине отмечаются примерно у 20% лиц в популяции и у 50% лиц трудоспособного возраста. У пациентов с неспецифической болью в спине, одним из наиболее частых хронических болевых синдромов, при исследовании активности головного мозга «в покое» выявляется реорганизация нейронных сетей/коннектома человека, проявляющаяся снижением связей между церебральными областями, обеспечивающими интеграцию сенсорной и/или моторной информации (прецентральная кора слева, IV и V дольки мозжечка слева) [33, 34]. В литературе имеется описание случая регресса имевшегося до инсульта тяжелого и длительно существовавшего болевого синдрома поясничной локализации при локализации очага в области левого таламуса [35]. При этом следует учитывать и то, что развитие инсульта в передних отделах таламуса справа может приводить к регрессу поясничной боли и памяти об этой боли (боли, существовавшей до острого нарушения мозгового кровообращения) [36]. Этот феномен связывают с ролью таламуса в функционировании нейронных сетей, лежащих в основе патогенеза болевых ощущений [36].

В ряде случаев повторные инсульты в том же самом сосудистом бассейне могут приводить к регрессу возникшего после первого инсульта болевого синдрома, а также к исчезновению фантомной боли [11, 37–40]. Впрочем, и сама по себе эффективность одного из методов нейро-реабилитации при фантомных болях – проведение занятий с созданием иллюзии сохранности утраченной конечности в зеркальной коробке – позволяет уменьшить выраженность боли, что служит еще одним из подтверждений клинических психоневрологических парадоксов [41].

Учитывая локализацию повторного инсульта в области лучистого венца или теменной доли контрлатерального по отношению к имевшейся боли полушария, механизм подобного парадоксального эффекта связывают с нарушением афферентации от пораженной конечности по пути, связывающему таламические структуры с теменными отделами [38, 39]. Также в литературе приводится описание случая правополушарного парамедианного таламического инфаркта с распространением на верхние отделы ствола, при котором полностью регрессировал имевшийся на протяжении 10 лет до инсульта и сопровождавшийся парестезиями синдром беспокойных ног [42].

Полученные данные свидетельствуют о том, что при боли в спине возникают значительные изменения связей между инсулярной корой (как считается, ключевой церебральной зоной в процессах модуляции боли) и отделами головного мозга, участвующими в осуществлении когнитивных и эмоциональных функций (в частности, префронтальной и височной корой) [43]. В этой связи следует заметить, что не вызывает сомнений влияние настроения пациентов с болью в спине на выраженность этого болевого

синдрома. Причем в настоящее время показано, что на фоне плохого («грустного») настроения у этой категории больных меняется и структура коннектома «в покое» [44].

Результаты исследования изменений коннектома у пациентов с болью в спине, у которых оперативное лечение оказалось неэффективным, показало наличие выраженных изменений функциональных связей «в покое» между структурами, участвующими в болевых процессах, а также обеспечивающих сенсорные, двигательные, эмоциональные и когнитивные функции [45, 46]. Причем, помимо обычно участвующих в болевых процессах церебральных структур, у данной категории больных изменения были выявлены и в дополнительных модулирующих боль зонах, включая дорсолатеральную префронтальную кору и островок, а также таламус [46]. При этом высказывается предположение, что структура измененных связей потенциально может быть возвращена к нормальной [45]. Следует заметить, что дорсолатеральной префронтальной коре придается особое значение в модуляции, переносимости боли, используя механизм межполушарного ингибирования [47]. Причем в процессе восприятия боли более значительную роль играет правая дорсолатеральная префронтальная кора [47].

Феномен улучшения церебральных функций при инсульте отмечается и при экстрапирамидных заболеваниях, что подтверждается и клиническими данными, и результатами экспериментальных исследований на животных [1]. Регресс эссенциального тремора отмечен при инсультах в области таламуса, моста, мозжечка, белого вещества полушарий головного мозга и лобной коры [1, 48–56]. Любопытно заметить, что исчезновение эссенциального тремора возможно и при лакунарных чисто сенсорных инсультах, не сопровождающихся какой-либо двигательной симптоматикой (парезом или плегией) [48]. Также сложно объяснить лишь мышечной гипотонией исчезновение тремора в руке ипсилатерально к ишемическому инсульту в полушарии мозжечка, двигательная симптоматика при котором сопровождалась помимо снижения мышечного тонуса другими мозжечковыми симптомами – атаксией, адиадохокинезом, дисметрией и нистагмом [50]. Высказывается предположение, что в основе подобного «лечебного» эффекта инсульта при эссенциальном треморе лежит нарушение связей между первичной сенсомоторной корой и мозжечком, а также процессов осцилляции, затрагивающих на функциональном уровне оба полушария головного мозга [49, 51, 53–57].

Исчезновение тремора при инсульте в белом веществе противоположного полушария головного мозга может отмечаться не только при эссенциальном треморе [49, 54, 56], но и при дистоническом треморе – при инсульте в области внутренней капсулы [58]. В основе подобного улучшения при треморе различного генеза (дистоническом, эссенциальном) предполагается нарушение функционирования кортико-церебелло-таламо-кортикальных кругов [49, 58].

Известны случаи исчезновения тремора при болезни Паркинсона – при развитии инфаркта таламической локализации [1, 4, 59–62]. В частности, к подобному феномену может приводить инсульт в области васкуляризации тубероталамической артерии [59]. Другие проявления паркинсонизма (брадикинезия, ригидность, постуральные нарушения, расстройства ходьбы) у приведенного в этой публикации больного не претерпели после инсульта сколь-либо значимой динамики [59]. Следует заметить, что инсульты, возникающие в зоне васкуляризации

этой артерии, отходящей от задней соединительной артерии, могут приводить к речевым нарушениям (при поражении левой туберо-таламической артерии у правшей), мнестическим расстройствам и аспонтанности [63], а также к острым психотическим расстройствам галлюцинаторного характера [64]. В литературе приводится описание случая исчезновения длительно существовавшего контролатерального тремора покоя у пациента с болезнью Паркинсона после перенесенного чисто сенсорного (изолированного сенсорного) лакунарного инсульта с локализацией очага ишемии в дорсолатеральных отделах левого таламуса [61].

Предполагается, что в основе случаев регресса тремора лежит нарушение церебелло-таламо-кортикального круга, лежащего в основе развития этого синдрома при болезни Паркинсона [62]. Следует заметить, что десятки тысяч пациентов с этим заболеванием отмечают улучшение в своем состоянии после вмешательства на базальных ганглиях (высокочастотная электростимуляция, изолированная нейрохирургическая деструкция) [1]. Так, на фоне высокочастотной электростимуляции весьма ограниченной части головного мозга у пациентов буквально на второй день улучшается ходьба и регрессирует тремор в руках, что существенно улучшает качество жизни больных [1]. При этом возникает вполне естественный вопрос – каким образом вмешательство на неповрежденной ткани головного мозга приводит к улучшению церебральных функций [1]. Все это поднимает проблему, связанную с ролью базальных ганглиев в функционировании центральной нервной системы.

Рассматривая возможность улучшения церебральных функций при повреждении головного мозга, в частности при экстрапирамидных заболеваниях, следует учитывать и то, что базальные ганглии и их связи обеспечивают функционирование параллельного, прямо не связанного с пирамидным трактом, пути передачи и обработки информации. Во всяком случае, такие функции, как двигательный контроль, движения глаз, когнитивные функции (такие, как память) и эмоции осуществляются при их участии [1]. Восходящие проводящие пути от таламических структур к церебральной коре (в частности, к дополнительной моторной коре) обеспечивают такой критически важный процесс, как реализация в движении замысла [1]. В условиях повторного повреждения головного мозга, приводящего в ряде случаев к уменьшению или полному исчезновению экстрапирамидного дефекта, происходит подавление активности коры, полосатого тела или таламуса, проявлявшегося гиперкинезами (дистония, тремор) [1]. В необычных, критических для индивидуума ситуациях (например, появление парадоксальной кинезии у пациентов с болезнью Паркинсона при пожаре), вероятно, происходит активация до этого момента неактивных путей, связывающих базальные ганглии с другими структурами головного мозга, что реализуется в двигательной сфере [1, 65].

Парадоксальная психоневрология: черепно-мозговая травма

Черепно-мозговая травма наряду с цереброваскулярными заболеваниями и нейроинфекциями является одной из основных причин симптоматической эпилепсии: посттравматическая эпилепсия составляет более 20% от всех случаев эпилепсии в популяции [66, 67]. Точное количество

больных, перенесших черепно-мозговую травму, у которых в последующем возникла эпилепсия, неизвестно. Однако в литературе приводятся следующие цифры: среди гражданского населения, получившего травму в мирных условиях, эпилепсия отмечается в 7–25% случаев (в среднем в 12%) среди лиц, получивших травму в военных условиях, существенно выше – более чем в 30% случаев [68]. При закрытой черепно-мозговой травме причиной психоневрологических расстройств является повреждение головного мозга по механизму удара и противоудара, также имеет значение повышение внутричерепного давления, отек головного мозга, гипоксия и возможное образование внутричерепной гематомы. При этом возникает характерный микроскопический феномен – диффузное аксональное повреждение. Именно с этим феноменом связывают нарушения высших мозговых функций у пациентов, перенесших черепно-мозговую травму [69]. Нередко возникающий у этой категории больных фронтальный дефект может быть обусловлен не собственно повреждением лобных отделов головного мозга, а нарушением их связей с другими отделами коры и субкортикальными структурами. Прогностически неблагоприятными факторами являются тяжесть черепно-мозговой травмы (в частности, длительность бессознательного состояния), характер неврологического дефекта и наличие посттравматического кровоизлияния, а также повреждение височных долей [66, 68, 70].

Однако крайне редко возможно и снижение частоты и даже полное прекращение эпилептических приступов после черепно-мозговой травмы [71–74]. В литературе приводится описание случая травматического повреждения мозолистого тела, которое привело к регрессу имевшихся у больной до травмы комплексных парциальных вторично-генерализованных приступов (длительность наблюдения составила 5 месяцев) [71]. Еще в одной публикации отмечается временная ремиссия (на протяжении года) после закрытой черепно-мозговой травмы у больной с труднокурабельной эпилепсией, протекавшей также с комплексными парциальными приступами [73]. У больной до травмы (падения с лестницы, сопровождавшегося ударом головой) по данным ЭЭГ выявлялись изменения в виде острых волн в правой височной области. После черепно-мозговой травмы у пациентки возник легкий левосторонний гемипарез и снижение слуха на левое ухо, а при компьютерной томографии были выявлены травматические (контузионные) изменения правой височной доли и линейный перелом левой теменной кости. Парез регрессировал на 7-й месяц после травмы, а эпилептические приступы не отмечались на протяжении 13 месяцев. Они возникли на фоне уменьшения суточной дозы карбамазепина с 1200 до 800 мг и развития воспалительных изменений в области среднего уха. Со слов родственников больной, приступы по своим проявлениям не отличались от приступов до черепно-мозговой травмы. В последующем больная дала согласие на проведение правосторонней височной лоботомии, после которой отмечалась длительная ремиссия (у больной возник лишь единичной приступ через 5 месяцев после операции с последующим отсутствием приступов на протяжении 30 месяцев) [73]. Авторы рассматривают данный случай как спонтанный травматический аналог абляционной хирургии, которая используется для лечения некоторых вариантов эпилепсии [73]. В возникшей дискуссии по поводу этого случая

были представлены результаты исследования, проведенного в г. Инсбруке (Австрия), которое показало снижение частоты приступов после перенесенной черепно-мозговой травмы у 51% больных [74]. Объяснение этого парадоксального на первый взгляд феномена авторы также связывают со спонтанным эффектом черепно-мозговой травмы, имитирующим в данных случаях абляционное хирургическое вмешательство [74]. Какой-либо дополнительной информации о столь неоднозначных результатах этого исследования авторы не приводят.

По некоторым данным, длительный период амнезии после перенесенной черепно-мозговой травмы снижает риск последующего возникновения посттравматического стрессового расстройства, т.е. в определенном смысле является потенциально протективным [4]. Отмечено, что у ветеранов боевых действий в США, которые получили тяжелую черепно-мозговую травму, сопровождавшуюся повреждением амигдалы, посттравматическое стрессовое расстройство либо совсем не развивается, либо проявляется в легкой степени [75].

Следует заметить, что черепно-мозговая травма (в частности, вследствие аварии) является фактором риска развития обсессивно-компульсивных расстройств [76]. Однако в литературе указывается на крайне редкие случаи регресса этих расстройств после травматических повреждений головного мозга с повреждением базальных ганглиев, лобной доли, височно-теменно-затылочных отделов [77].

В литературе имеется описание случая улучшения у больных с обсессивно-компульсивными расстройствами после неудачной суицидальной попытки (выстрел в область левого виска с повреждением, по данным КТ, левой лобной доли, но без клинических признаков фронтального дефекта) [78] и перенесенного геморрагического инсульта в области полосатого тела слева [79–81]. При этом в одной из публикаций подчеркивается, что ни выпадение полей зрения, ни двигательный постинсультный дефект, легкий по своей выраженности, не могли повлиять на изменение поведения больного после инсульта [80]. Авторы считают, что в основе подобного улучшения может лежать возникшее после перенесенного инсульта поражение склерупы и, возможно, латерального сегмента бледного шара, снижение их ингибирующего влияния на медиальный сегмент бледного шара [80]. Как результат, повышение активности последнего привело к снижению активности таламуса и префронтальной коры, что клинически сопровождалось улучшением проявлений обсессивно-компульсивных расстройств у больного [80]. Следует заметить, что эти предположения носят в значительной мере условный, недостаточно обоснованный характер и не исключают иных объяснений данного феномена. Также в одной из недавно опубликованных работ отмечено полное разрешение компульсивных расстройств у больной с шизофренией после геморрагического инсульта в области склерупы слева с прорывом крови в желудочки [79]. При этом в постинсультном периоде существенные неврологические расстройства у больной отсутствовали, а помимо быстрого регресса компульсивных нарушений у нее было отмечено и существенное уменьшение психотических расстройств, включая галлюцинации [79]. Авторы считают, что в основе регресса обсессивно-компульсивных нарушений (а в приведенном случае и проявлений существующей шизофрении) помимо деструкции склерупы слева может лежать и поражение переднего колена внутренней капсулы [79].

В литературе имеется описание случая полного регресса нарушений пищевого поведения у больной с рефрактерной эпилепсией, которой ранее была проведена левосторонняя височная лоботомия с хорошим эффектом в плане регресса эпилептических припадков [82]. Через год после операции пациентка перенесла черепно-мозговую травму, сопровождавшуюся правосторонней субдуральной гематомой и коматозным состоянием. В неврологическом статусе выявлялся левосторонний гемипарез. По выходе из комы у больной полностью регрессировала имевшаяся до этого anorexia nervosa, а также улучшилось настроение и нормализовалось либидо. При МРТ были выявлены посттравматические изменения нижне-лобных и височных отделов справа. В основе подобного улучшения в состоянии больной, вероятно, лежали структурные изменения в области цингулярной коры, которые привели к изменениям пищевого поведения (в данном случае в контексте пищевого поведения – положительным). Подтверждением этому предположению являются имеющиеся в настоящее время данные исследований с использованием функциональной МРТ, которые показали значение дисфункции передних и средних отделов цингулярной коры в патогенезе анорексии [83].

Заключение

В настоящее время в основе представления о нарушениях церебральных функций лежит модель, в которой постулируется ведущее значение собственно органического повреждения головного мозга как причины психоневрологических расстройств при различных по характеру патологических процессах – модель «повреждение-дефект» (англ. – lesion-deficit model) [1, 3]. В частности, наиболее удачно эта модель описывает патогенез нарушений, обусловленных поражением двигательного пути, что основано на классических представлениях об организации движений – функционировании двигательного пути, начинающегося от нейронов первичной моторной коры и заканчивающегося на поперечнополосатой мускулатуре. Поражению иных отделов головного мозга, таких как мозжечок или дополнительная моторная кора, располагающаяся кпереди от первичной моторной коры, придается меньшее значение.

Анализируя заложенный в модель «повреждение-дефект» подход, следует отметить то, что при этом нередко a priori не принимается во внимание, параллельно возникающему дефекту, возможность усиления функций в других сферах [3]. Сама по себе модель «повреждение-дефект» фокусирует внимание на поражении определенной области головного мозга (и связанном с этим поражением дефекте), игнорируя значимость, нередко определяющую в плане восстановления, изменения функционирования в такой ситуации головного мозга в целом, что обеспечивается разнообразными по своим характеристикам церебральными связями. В частности, потеря функций после деструктивного поражения также зависит от возникающих изменений других отделов головного мозга, обусловленных пораженной зоной [84]. Предполагается, что парадоксальное усиление церебральных функций при поражениях головного мозга может быть связано с активацией тормозящих (ингибиторных) механизмов, в норме клинически себя не проявляющих либо с определенными особенностями протекающих в патологических условиях процессов нейропластичности [2, 7]. Изучение этих парадоксальных на первый

взгляд особенностей функционирования структур центральной нервной системы в условиях ее повреждения помогает не только понять механизмы функционирования в нормальных условиях и в условиях патологических, но и дает ключ к реабилитационным стратегиям, которые могут позволить восстановить утраченные функции.

Список литературы / References

1. Jha A, Brown P. Paradoxes in Parkinson's disease and other movement disorders. In: The Paradoxical Brain. Ch.10. Ed. by N. Kapur. Cambridge: Cambridge University Press, 2011. P. 189–203. <https://doi.org/10.1017/cbo9780511978098.012>
2. Kapur N. Paradoxical functional facilitation in brain-behaviour research: A critical review. *Brain*. 1996; 119 (5): 1775–1790. <https://doi.org/10.1093/brain/119.5.1775>
3. Kapur N., Pascual-Leone A., Manly T., Cole J. The paradoxical nature of nature.–In: The Paradoxical Brain. Ch.1. Ed. by N. Kapur. Cambridge: Cambridge University Press, 2011. P. 1–13. <https://doi.org/10.1017/cbo9780511978098.003>
4. Kapur N., Cole J., Manly T., Viskontas I., Ninteman A., Hasher L., Pascual-Leone A. Positive clinical neuroscience. *The Neuroscientist*. 2013; 19 (4): 354–369. <https://doi.org/10.1177/1073858412470976>
5. Viskontas I. V., Miller B. L. Paradoxical creativity and adjustment in neurological conditions.–In: The Paradoxical Brain. Ch.12. Ed. by N. Kapur. Cambridge: Cambridge University Press, 2011. P. 221–233. <https://doi.org/10.1017/cbo9780511978098.014>
6. Pascual-Leone A., Obreja N., Merabek L. B. Paradoxical effects of sensory loss.–In: The Paradoxical Brain. Ch.2. Ed. by N. Kapur. Cambridge: Cambridge University Press, 2011. P. 14–39. <https://doi.org/10.1017/cbo9780511978098.004>
7. Pollak T. A., Mulvenna C. M., Lythgoe M. F. *De novo* artistic behaviour following brain injury.–In: *Neurological Disorders in Famous Artists. Part 2. Frontiers of Neurology and Neuroscience*. Vol. 22. Ed. by J. Bogousslavsky, M. G. Hennerici. Basel: S. Karger AG, 2007. P. 75–88. <https://doi.org/10.1159/000102873>
8. Midorikawa A., Kawamura M. The emergence of artistic ability following traumatic brain injury. *Neurocase*. 2015; 21 (1): 90–94. <https://doi.org/10.1080/13554794.2013.873058>
9. Schott G. D. Pictures as a neurological tool: lessons from enhanced and emergent artistic in brain disease. *Brain*. 2012; 135 (6): 1947–1963. <https://doi.org/10.1093/brain/awr314>
10. Yerdelen D., Yeknel S., Dogan A. Tremor onset with acute frontal infarct and disappearance with the second stroke. *Neurosciences Journal*. 2015; 20 (2): 164–166. <https://doi.org/10.17172/nsj.2015.2.20140588>
11. Kapur N. Paradoxical functional facilitation and recovery in neurological and psychiatric conditions. In: The Paradoxical Brain. Ch.3. Ed. by N. Kapur.– Cambridge: Cambridge University Press, 2011. P. 40–73. <https://doi.org/10.1017/cbo9780511978098.005>
12. Murai A., Hirayama K., Tanno Y., Shimizu S., Watanabe T., Yamamoto T. Cessation of stuttering after bilateral thalamic infarction. *Neurology*. 1999; 53 (4): 890. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.4.890>
13. Xuan Y., Meng C., Yang Y., Zhu C., Wang L., Yan Q., Lin C., Yu C. Resting-state brain activity in adult males who stutter. *PLoS ONE*. 2012; 7 (1): e30570. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030570>
14. Cohen D. A., Kuroski K., Steven M. S., Blumstein S. E., Pascual-Leone A. Paradoxical facilitation: the resolution of foreign accent syndrome after cerebellar stroke. *Neurology*. 2009; 73 (7): 566–567. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181b2a4d8>
15. Piffis K., Alger L., Baracchetti L., Magnani S., Gobbo M., De Pellegrin S. Acquired neurogenic foreign accent syndrome after right-hemisphere lesion with left cerebellar diaphysis: A longitudinal study. *Cortex*. 2020; 130: 220–230. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.05.019>
16. Erbay L. G., Erbay M. F., Kamisi S., Demirbay S., Undal S. Refractory obsessive-compulsive disorder with symptoms regressing after thalamic infarction: A case report. *Neurology India*. 2022; 70 (1): 399–401. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.338703>
17. Naqvi N. H., Bechara A. The hidden island of addiction: the insula. *Trends in Neurosciences*. 2009; 32 (1): 56–67. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.09.009>
18. Chen Y., Chaudhary S., Wang W., Li C.-S.R. Gray matter volumes of the insula and anterior cingulate cortex and their dysfunctional roles in cigarette smoking. *Addiction Neuroscience*. 2022; 1: 100003. <https://doi.org/10.1016/j.addn.2021.100003>
19. Zanchi D., Brady A. L., Montandon M.-L., Kopel R., Emmert K., Preti M. G., Van De Ville D., Haller S. Cigarette smoking leads to persistent and dose-dependent alterations of brain activity and connectivity in anterior insula and anterior cingulate. *Addiction Biology*. 2015; 20 (6): 1033–1041. <https://doi.org/10.1111/adb.12292>
20. Naqvi N. H., Rudrauf D., Damasio H., Bechara A. Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science*. 2007; 315 (5811): 531–534. <https://doi.org/10.1126/science.1135926>
21. Brownlee C. Addiction subtraction: Brain damage curbs cigarette urge. *Science News*. 2007; 171(4): 51. <https://doi.org/10.1022/scin.2007.5591710402>
22. McKhann G. M. Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Neurosurgery*. 2007; 60 (4): N8. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000309481.58232.08>
23. Vorel S. R., Bisaga A., McKhann G., Kleber H. D. Insula damage and quitting smoking. *Science*. 2007; 317 (5836): 318–319. <https://doi.org/10.1126/science.317.5836.318c>
24. Abdolahi A., Williams G. C., Benesch C. G., Wang H. Z., Spitzer E. M., Scott B. E., Block R. C., van Wijngaarden E. Damage to the insula leads to decreased nicotine withdrawal during abstinence. *Addiction*. 2015; 110 (12): 1994–2003. <https://doi.org/10.1111/add.13061>
25. Gaznick N., Tranel D., McNutt A., Bechara A. Basal ganglia plus insula damage yields stronger disruption of smoking addiction than basal ganglia damage alone. *Nicotine & Tobacco Research*. 2014; 16 (4): 445–453. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntr172>
26. Jing C., Jing C., Zheng L., Hong G., Zheng J., Yu L., Song N., Zhang T., Ma Q., Fang J. Disruption of cigarette smoking addiction after dorsal striatum damage. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2021; 15: 646337. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.646337>
27. Najeeb F., Silver B., Khan M. Cessation of smoking and alcohol addiction following thalamic hemorrhage. *The Neurologist*. 2016; 21 (6): 91–92. <https://doi.org/10.1097/nrl.0000000000000091>
28. Jarraya B., Brugiere P., Tani N., Hodel J., Grandjacques B., Fenelon G., Decq P., Palfi S. Disruption of cigarette smoking addiction after posterior cingulate damage. *Journal of Neurosurgery*. 2010; 113 (6): 1219–1221. <https://doi.org/10.3171/2010.6.jns10346>
29. Mousawali K., Kalivas P. W., Lee J. W. Abstinence from drug dependence after bilateral globus pallidus hypoxic-ischemic injury. *Biological Psychiatry*. 2016; 80 (9): e79–e80. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.04.005>
30. Braddom R. L. Perils and pointers in the evaluation and management of back pain. *Seminars in Neurology*. 1998; 18 (2): 197–203. <https://doi.org/10.1055/s-2008-008073>
31. Hall H. Back Pain. –In: *Neurological Therapeutics Principles and Practice*. Editor-in-chief J. H. Noseworthy. Second edition. Vol. I. Ch. 21. Oxon: Informa Healthcare, 2006. P. 240–256.
32. Jayson M. I. General aspects of back pain: An overview. –In: *Back pain, painful syndromes and muscle spasms (Current concepts and recent advances)*. Ed. by M. I. Jayson et al. Camforth etc.: The Parthenon Publishing Group, 1990. P. 11–15.

33. Pijnenburg M., Brumagne S., Caeyenberghs K., Janssens L., Goossens N., Marinazzo D., Swinnen S.P., Claeys K., Slagzdaite R. Resting-state functional connectivity of the sensorimotor network in individuals with nonspecific low back pain and the association with the sit-to-stand-to-sit task. *Brain Connectivity*. 2015; 5 (5): 303–311. <https://doi.org/10.1089/brain.2014.0309>
34. Pijnenburg M., Hosseini S.M.H., Brumagne S., Janssens L., Goossens N., Caeyenberghs K. Structural brain connectivity and the sit-to-stand-to-sit performance in individuals with nonspecific low back pain: a diffusion magnetic resonance imaging-based network analysis. *Brain Connectivity*. 2016; 6 (10): 795–803. <https://doi.org/10.1089/brain.2015.0401>
35. Shanthanna H. A case report of a thalamic stroke associated with sudden disappearance of severe chronic low back pain. *Scandinavian Journal of Pain*. 2018; 18 (1): 121–124. <https://doi.org/10.1515/sjpain-2017-0169>
36. Asano N., Maeshima S., Okamoto S., Okazaki H., Sonoda S. Thalamic amnesia accompanying disruption of pain memory: a case of right anterior thalamic infarction and a subsequent vertebral compression fracture. *Pain Medicine*. 2017; 18 (5): 997–1000. <https://doi.org/10.1093/pmt/pnw277>
37. Collins R., O'Hanlon E., O'Neill D. Therapeutic stroke: resolution of central post-stroke pain after a second stroke. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1997; 45 (4): 532. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1997.tb05188.x>
38. Helmchen C., Lindig M., Petersen D., Tronnier V. Disappearance of central thalamic pain syndrome after contralateral parietal lobe lesion: implications for therapeutic brain stimulation. *Pain*. 2002; 98 (3): 325–330. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(02\)00139-2](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(02)00139-2)
39. Soria E.D., Fine E.J. Disappearance of thalamic pain after parietal subcortical stroke. *Pain*. 1991; 44 (3): 285–288. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(91\)90098-i](https://doi.org/10.1016/0304-3959(91)90098-i)
40. Yarnitsky D., Barron S.A., Bentol E. Disappearance of phantom pain after facial brain infarction. *Pain*. 1988; 32 (3): 285–287. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(88\)90040-1](https://doi.org/10.1016/0304-3959(88)90040-1)
41. Manly T., Robertson I.H., Kapur N. Paradoxes in neurorehabilitation. In: *The Paradoxical Brain*. Ch.4. Ed. by N. Kapur. Cambridge: Cambridge University Press, 2011. P. 74–93. <https://doi.org/10.1017/cbo9780511978098.006>
42. Cozey J., Ribeiro E., de La Sayette V., Viader F. Complete recovery of restless legs syndrome after unilateral thalamic and tegmental infarction: A case report. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2017; 24: 229–230. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.06.024>
43. Zhang S., Wu W., Huang G., Liu Z., Guo S., Yang J., Wang K. Resting-state connectivity in the default mode network and insula during experimental low back pain. *Neural Regeneration Research*. 2014; 9 (2): 135–142. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.125341>
44. Letzen J.E., Robinson M.E. Negative mood influences default mode network functional connectivity in patients with chronic low back pain. *Pain*. 2017; 158 (1): 48–57. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000708>
45. Kolesar T.A., Bilevicius E., Kornelsen J. Salience, central executive, and sensorimotor network functional connectivity alterations in failed back surgery syndrome. *Scandinavian Journal of Pain*. 2017; 16 (1): 10–14. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.01.008>
46. Kornelsen J., Sbato-Frankenstein U., McIver T., Gervai P., Wacnik P., Berrington N., Tomanek B. Default mode network functional connectivity altered in failed back surgery syndrome. *The Journal of Pain*. 2013; 14 (5): 483–491. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.12.018>
47. Sevel L.S., Letzen J.E., Staud R., Robinson M.E. Interhemispheric dorsolateral prefrontal cortex connectivity is associated with individual differences in pain sensitivity in healthy controls. *Brain Connectivity*. 2016; 6 (5): 357–364. <https://doi.org/10.1089/brain.2015.0405>
48. Barbaud A., Hadjout K., Blard J.M., Pages M. Improvement in essential tremor after pure sensory stroke due to thalamic infarction. *European Neurology*. 2001; 46 (1): 57–59. <https://doi.org/10.1159/000050762>
49. Constantino A.E.A., Louis E.D. Unilateral disappearance of essential tremor after cerebral hemispheric infarct. *Journal of Neurology*. 2003; 250: 354–355. <https://doi.org/10.1007/s00415-003-0970-y>
50. Dupuis M.J.-M., Delwaide P.J., Boucquey D., Gonsette R.E. Homolateral disappearance of essential tremor after cerebellar stroke. *Movement Disorders*. 1989; 4 (2): 183–187. <https://doi.org/10.1002/mds.870040210>
51. Dupuis M.J.-M., Evrard F.L.A., Jacqueyere P.G., Picard G.R., Lermen O.G. Disappearance of essential tremor after stroke. *Movement Disorders*. 2010; 25 (6): 2884–2887. <https://doi.org/10.1002/mds.23238>
52. Im J.-H., Kim J.-S., Lee M.-C. Disappearance of essential tremor after small thalamic hemorrhage. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 1996; 98 (1): 40–42. [https://doi.org/10.1016/0030-8467\(95\)00080-1](https://doi.org/10.1016/0030-8467(95)00080-1)
53. Kim J.-S., Park J.-W., Kim H.-J., Kim Y.-I., Lee K.-S. Disappearance of essential tremor after frontal cortical infarct. *Movement Disorders*. 2006; 21 (8): 1284–1285. <https://doi.org/10.1002/mds.20894>
54. Le Pira F., Giuffrida S., Panetta M.R., Lo Bartolo M.L., Politi G. Selective disappearance of essential tremor after ischaemic stroke. *European Journal of Neurology*. 2004; 11 (6): 422–423. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00284.x>
55. Sarchioto M., Manca A.N., Melis M., Cossu G. Long term essential tremor recovery after stroke thalamotomy. *Basal Ganglia*. 2017; 9: 18–19. <https://doi.org/10.1016/j.baga.2017.06.003>
56. Xi C., Li Y., Liu Y., Mei B. Disappearance of long-term right-sided essential tremor after stroke in the left corona radiata. *Neurology Clinical Practice*. 2019; 9 (6): 487–489. <https://doi.org/10.1212/cpj.0000000000000650>
57. Mochizuki H., Ugawa Y. Disappearance of essential tremor after stroke: Which fiber of cerebellar loops is involved in posterior limb of the internal capsule? *Movement Disorders*. 2011; 26 (8): 1577. <https://doi.org/10.1002/mds.23712>
58. Buijink A.W.G., Snijders A.H., Helmich R.C. Dystonic disappearance after internal capsule stroke. *Movement Disorders Clinical Practice*. 2023; 10 (8): 1203–1206. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13790>
59. Choi S.-M., Lee S.-H., Park M.-S., Kim B.-C., Kim M.-K., Cho K.-H. Disappearance of resting tremor after thalamic stroke involving the territory of the tuberothalamic artery. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2008; 14 (4): 373–375. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2007.06.016>
60. Horn A., Kipp L., Meola A., Kuhn A.A., Leithner C. Teaching NeuroImages: Stroke mimicking thalamotomy. *Neurology*. 2016; 87 (17): e208–e209. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000003263>
61. Probst-Cousin S., Druscky A., Neundorfer B. Disappearance of resting tremor after "ste-rotaxic" thalamic stroke. *Neurology*. 2003; 61 (7): 1013–1014. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000086810.14643.fcc>
62. Sugumar T., Shankar V., Ramesh D. A stroke of luck: abolition of Parkinson's tremor with stroke. *Movement Disorders Clinical Practice*. 2020; 7 (1): 111–112. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12857>
63. Lisovskis F., Koskas P., Dubard D., Dessert I., Dehen H., Cambier J. Left tuberothalamic artery territory infarction: neuropsychological and MRI features. *European Neurology*. 1993; 33 (2): 181–184. <https://doi.org/10.1159/000116930>
64. Kumral E. Paranoid (delusional) disorder associated with tuberothalamic artery territory infarction. *Cerebrovascular Diseases*. 2001; 11 (2): 137–138. <https://doi.org/10.1159/000047625>
65. Duysens J., Nonnekes J. Parkinson's kinesia paradoxica is not a paradox. *Movement Disorders*. 2021; 36 (5): 1115–1118. <https://doi.org/10.1002/mds.28550>
66. Abramovici S., Bagic A. Epidemiology of epilepsy. In: *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 138 (3rd series). *Neuroepidemiology*. Ch. 10. Ed. by C. Rosano, M.A. Ikram, M. Ganguli. Amsterdam: Elsevier B.V., 2016. P. 159–171. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-802973-2.00010-0>
67. Verellen R.M., Cavazos J.E. Post-traumatic epilepsy: an overview. *Therapy*. 2010; 7 (5): 527–531. <https://doi.org/10.2217/ther.10.57>
68. Da Silva A.M., Willmore L.J. Posttraumatic epilepsy. In: *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 108 (3rd series). *Epilepsy*, Part II. Ch. 35. Ed. by H. Stefan and W.H. Theodor. Amsterdam: Elsevier B.V., 2012. P. 585–599. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-52899-5.00017-4>
69. Levine B., Cabeza R., McIntosh A.R. et al. Functional reorganisation of memory after traumatic brain injury: a study with H2 15O positron emission tomography. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2002; 73 (2): 173–181. <https://doi.org/10.1136/jnnp.73.2.173>
70. Balestrini S., Arzimanoglu A., Blumcke I., Scheffer I.E., Wiebe S., Zelano J., Walker M.C. The aetiologies of epilepsy. *Epileptic Disorders*. 2021; 23 (1): 1–16. <https://doi.org/10.1684/epd.2021.1255>
71. Cukiert A., Haddad M.S., Mussi A., Marino Jr.R. Traumatic callosotomy. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria (Sao Paulo)*. 1992; 50 (3): 365–368. <https://doi.org/10.1590/s0042-19290000300017>
72. Schachter S.C. Paradoxical phenomena in epilepsy. In: *The Paradoxical Brain*. Ch. 11. Ed. by N. Kapur. Cambridge: Cambridge University Press, 2011. P. 204–220. <https://doi.org/10.1017/cbo9780511978098.013>
73. Spitz M.C., Tobwin J.A., Shantz D. Closed head injury resulting in paradoxical improvement of a seizure disorder. *Seizure*. 2000; 9: 142–144. <https://doi.org/10.1053/seiz.1999.0360>
74. Trinka E., Luef G., Bauer G. Closed head injury resulting in paradoxical improvement of a seizure disorder. *Seizure*. 2000; 9: 531–532. <https://doi.org/10.1053/seiz.2000.0457>
75. Leveque M. *Psychosurgery. New Techniques for Brain Disorders*. Cham: Springer, 2014. 347 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-01144-8>
76. Przeworski A., Cain N., Dunbeck K. Traumatic life events in individuals with hoarding symptoms, obsessive-compulsive symptoms, and comorbid obsessive-compulsive and hoarding symptoms. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*. 2014; 3 (1): 52–59. <https://doi.org/10.1016/j.jocrd.2013.12.002>
77. Hosseini S.H., Azari P., Abdi R., Alizadeh-Navaei R. Suppression of obsessive-compulsive symptoms after head trauma. *Case Reports in Medicine*. 2012; 70 (1): 399–401. <https://doi.org/10.1155/2012/909614>
78. Solyom L., Turnbull I.M., Wilensky M. A case of self-inflicted leucotomy. *British Journal of Psychiatry*. 1987; 151 (6): 855–857. <https://doi.org/10.1192/bjp.151.6.855>
79. Echizen K., Sakakibara E., Suga M., Kasai K. Improvements in obsessive-compulsive disorder and schizophrenia after left putaminal hemorrhage. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2021; 75 (11): 354–355. <https://doi.org/10.1111/pcn.13296>
80. Fujii T., Otsuka Y., Suzuki K., Endo K., Yamadori A. Improvement of obsessive-compulsive disorder following left putaminal hemorrhage. *European Neurology*. 2005; 54 (3): 166–170. <https://doi.org/10.1159/000090109>
81. Yaryura-Tobias J.A., Neziroglu F. Basal ganglia hemorrhagic ablation associated with temporary suppression of obsessive-compulsive symptoms. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2003; 25 (1): 40–42. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462003000100008>
82. Levine R., Lipson S., Devinsky O. Resolution of eating disorders after right temporal lesions. *Epilepsy & Behavior*. 2003; 4 (6): 781–783. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.08.011>
83. Su T., Gong J., Tang G., Qiu S., Chen P., Chen G., Wang J., Huang L., Wang L., Wang Y. Structural and functional brain alterations in anorexia nervosa: A multimodal meta-analysis of neuroimaging studies. *Human Brain Mapping*. 2021; 42 (15): 5154–5169. <https://doi.org/10.1002/hbm.25602>
84. Geschwind N. Mechanisms of change after brain lesions. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1985; 457 (1): 1–12. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1985.tb20795.x>

Статья поступила / Received 28.02.2025
Получена после рецензирования / Revised 01.03.2025
Принята к публикации / Accepted 01.03.2025

Сведения об авторе

Дамулин Игорь Владимирович, д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник отделения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии¹; проф., кафедры неврологии Факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития². ORCID: 0000-0003-4826-5537

¹ Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия
² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Москва, Россия

Для переписки: Дамулин Игорь Владимирович. E-mail: damulin_igor@mail.ru

Для цитирования: Дамулин И.В. Парадоксальная психоневрология: необычное течение обычных заболеваний. Медицинский алфавит. 2025; (2): 41–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-2-41-47>

About author

Damulin Igor V., DM Sci (habil.), professor, leading researcher at Dept of Exogenous Organic Disorders and Epilepsy¹; professor at Dept of Neurology at the Faculty of Additional Professional Education at the Institute of Continuing Education and Professional Development². ORCID: 0000-0003-4826-5537

¹ Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of National Medical Research Centre for Psychiatry and Addiction Psychiatry n.a. V.P. Serbsky, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

For correspondence: Damulin Igor V. E-mail: damulin_igor@mail.ru

For citation: Damulin I.V. Paradoxical neuropsychiatry: an unusual course of common diseases. Medical alphabet. 2025; (2): 41–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-2-41-47>

Клиническая типология стереотипий у детей

Л. Ж. Аттаева¹, И. В. Макаров^{2,3}

¹ ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н. А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Стереотипии – это неспецифическое проявление психических заболеваний различной этиологии без привязки этих проявлений к конкретному расстройству. При этом важно отметить, что непатологические стереотипные действия могут быть естественными для детей определенного возраста, являясь гиперкомпенсаторными или условно-патологическими действиями. На сегодня стереотипии представлены как ранний симптом или предиктор психического расстройства, на который следует обратить особое внимание при диагностике. Корректное и своевременное определение стереотипного поведения как патологического значимо для разработки рациональных терапевтических мер на начальном этапе проявления стереотипий. В связи с этим разработка клинической типологии стереотипий, учитывающей их клинико-динамические особенности, окажет влияние на динамику и курабельность установленного диагноза психиатрического кода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: классификация, стереотипии, дети, психиатрия, МКБ-10, МКБ-11.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical typology of stereotypes in children

L. Zh. Attaeva¹, I. V. Makarov^{2,3}

¹ Mental-Health Clinic № . 1 named after N. A. Alekseev of Moscow Health Department, Moscow, Russia

² V. M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

³ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

Stereotypes are a non-specific manifestation of mental illnesses of various etiologies, without linking these manifestations to a specific disorder. It is important to note that non-pathological stereotypical actions may be natural for children of a certain age, being hypercompensatory or conditionally pathological actions. Today, stereotypes are presented as an early symptom or predictor of a mental disorder, which should be paid special attention to when diagnosing. The correct and timely definition of stereotypical behavior as pathological is important for the development of rational therapeutic measures at the initial stage of the manifestation of stereotypes. In this regard, the development of a clinical typology of stereotypes, taking into account their clinical and dynamic features, will have an impact on the dynamics and validity of the established diagnosis of the psychiatric code.

KEYWORDS: classification, stereotypes, children, psychiatry, ICD-10, ICD-11.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Стереотипии встречаются у детей раннего возраста и представляют собой повторяющееся поведение как в виде простых движений (раскачивание взад-вперед, однообразное сгибание головы, подпрыгивание и др.), так и более сложных действий с использованием предметов (открывание-закрывание дверей, настойчивое раскладывание предметов в ровные ряды и др.).

Еще в XIX веке американский врач Э. Сеген описывал стереотипии как проявления поведения в рамках патологии умственного развития детей [1]. С XX века стереотипии и их проявления изучались как симптомом различных психических заболеваний.

В последние десятилетия изучение стереотипий ведется преимущественно у детей с аутизмом и представляет собой в основном статистические исследования. Однако стереотипное поведение не является специфическим симптомом и может проявляться у пациентов с различной психической патологией, в том числе без аутистической

симптоматики. Так, стереотипии могут наблюдаться при шизофрении, аффективных и эмоциональных нарушениях, органических психических расстройствах, умственной отсталости, дистониях, непроизвольных движениях (моторных автоматизмах), моторных тиках, орофациальных дискинезиях (в т.ч. патологических мимических нервно-мышечных рефлексах), хромосомных и генетических заболеваниях, фокальных эпилептических пароксизмах, а также при различных вариантах сенсорной и социальной депривации.

Важно отметить, что стереотипии в раннем детстве выявляются у 5 % психически здоровых детей [2] и характеризуются различными простыми стереотипными движениями, которые по мере возрастного развития переходят в самостоятельные движения или поведенческий паттерн ребенка. Так, непатологические стереотипные действия могут быть естественными для детей определенного возраста, наиболее часто встречаются у мальчиков [3], являясь

гиперкомпенсаторными или условно-патологическими действиями. Эти действия нехарактерны для большинства детей, но не выходят за психофизиологические рамки приспособительных реакций, которые обусловлены индивидуальными особенностями [4–7].

Согласно классификации МКБ-10, стереотипии представляют собой «произвольные, повторяющиеся, стереотипные, нефункциональные (часто ритмические) движения и считаются патологическими лишь в том случае, если они препятствуют повседневной адаптации и жизнедеятельности или приводят к физическим самоповреждениям» [8].

В МКБ-11 стереотипии входят в раздел «стереотипные двигательные расстройства без членовредительства» (шифр 6A07.0), «стереотипные двигательные расстройства с членовредительством» (шифр 6A07.1), «стереотипные двигательные расстройства, неуточненные» (шифр 6A07.3). В DSM-V расстройство стереотипных движений определяется как двигательное расстройство в категории расстройства нервного развития¹ (шифр 307.3). При диагностике стереотипного двигательного расстройства DSM-V требует уточнения: с или без самоповреждающего поведения; связь с другим известным заболеванием или фактором окружающей среды; степень тяжести (легкая, средняя или тяжелая).

Необходимо отметить, что стереотипии многообразны во внешних выражениях и их можно классифицировать по некоторым формализованным критериям. Так, в методике Stereotyped and Self-Injurious Movement Interview-SSIMI предусмотрено изучение 32 форм стереотипий [9]. Шкала Repetitive Behavior Scale (Revised, RBS-R) [10] позволяет подразделять стереотипии по многофакторным аспектам (поведение, актуальная потребность, фокусировка или избирательность стереотипного внимания, направление агрессии и пр.). С. Голдман, П. Грин (2013) в своей классификации стереотипий соотносят часть тела и тип стереотипного движения [11]. Cl. Melo и соавт. (2023) представили модель клинической классификации стереотипий в рамках клинического рандомизированного исследования двигательных стереотипий при расстройствах аутистического спектра [12].

Цель данного исследования – разработка современной клинической типологии стереотипий, в которой учитывались их клинико-динамические особенности, для обоснования подходов к их коррекции и профилактике.

Выборка исследования сформирована на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н. А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы» «Психоневрологический диспансер № 15» (ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ» «ПНД № 15») и Государственного казенного учреждения здравоохранения «Психоневрологический диспансер» Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики (ГКУЗ «ПНД» МЗ КБР). В исследование

были включены результаты мониторинга эпикризов, амбулаторных карт в период наблюдения пациентов с 1993 по 2020 г. (в ретроспективной группе) и опроса родителей с помощью разработанного и валидированного опросника для оценки проявлений и динамики стереотипий при кататоно-ретрессивном расстройстве в детском возрасте от 3 до 10 лет (в период с 2021 по 2022 г.). Опросник был ориентирован на родителей и законных представителей детей в проспективной группе. Выборки представлены 1109 пациентами с кататоно-ретрессивным расстройством в ретроспективной (ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ» «ПНД № 15» – 611 человек, ГКУЗ «ПНД» МЗ КБР – 498 человек) и 814 пациентов с КРР в проспективной группе (ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ» «ПНД № 15» – 458 человек, ГКУЗ «ПНД» МЗ КБР – 356 человек).

Критерии включения в ретроспективную группу исследования

- установленный диагноз по МКБ-9 инфантильный аутизм (включает: детский аутизм, синдром Каннера, инфантильный психоз) 299.0; неуточненные психозы, характерные для детского возраста (включают: детский психоз NOS, шизофрению, детский тип NOS, шизофренический синдром детского возраста NOS) 299.9;
- установленный диагноз по МКБ-10 другой тип шизофрении F 20.8; синдром Аспергера (F84.5); детский аутизм дизонтогенетический (F84.0); детский психоз (F84.02); синдром Каннера (F84.01); атипичный аутизм синдромальный (F84.11) и атипичный детский психоз (F84.12).

Критерии включения в проспективную группу исследования

- возраст ребенка на момент обследования от 3 до 10 лет (включительно);
- письменное согласие родителей (официальных представителей) на участие ребенка и личное участие родителей в исследовании;
- установленный диагноз по МКБ-10 другой тип шизофрении F 20.8; синдром Аспергера (F84.5); детский аутизм дизонтогенетический (F84.0); детский психоз (F84.02); синдром Каннера (F84.01); атипичный аутизм синдромальный (F84.11) и атипичный детский психоз (F84.12).

Критерии невключения в исследование

- возраст менее 3 и более 10 лет;
- верифицированные генетические аномалии;
- умственная отсталость, обусловленная тяжелыми органическими повреждениями мозга;
- отказ родителей (официальных представителей) от участия ребенка и/или личного участия родителей в исследовании.

Критерии исключения

- отказ родителей (официальных представителей) от дальнейшего участия ребенка и/или личного участия родителей в исследовании.

¹Американская психиатрическая ассоциация (2013). Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам (5-е изд.). Арилнгтон, Вирджиния: American Psychiatric Publishing. С. 77–80.

Исследовалась группа детей, перенесших регрессивно-кататонический психоз с кататонической психотической симптоматикой с двигательным возбуждением, явлениями негативизма, тяжелого аутизма.

Проводилось изучение клинико-динамических данных о стереотипиях у ретроспективной и проспективной групп детей с кататоно-регрессивным расстройством.

Анализ полученных в результате проведенного исследования данных о стереотипном поведении позволил нам сформировать следующие классификационные группировки стереотипий: по этиологии; по степени тяжести; по форме; по длительности течения; по распространенности; по механизму управления; по частоте; по прерываемости; по влиянию на социализацию; клинические варианты; психопатологическое качество стереотипий (табл.).

Заключение

Несомненен тот факт, что стереотипии определяются в большей мере как неспецифическое проявление психических заболеваний различной этиологии без привязки этих проявлений к конкретному расстройству. На сегодня стереотипии представлены как ранний симптом или предиктор психического расстройства, на который следует обратить особое внимание при диагностике.

Выделенные особенности клинических проявлений стереотипий могут послужить обоснованием для выработки дифференцированного подхода к психофармакотерапии, профилактике и реабилитации пациентов со стереотипным поведением. Корректное и своевременное определение стереотипного поведения как патологического важно для разработки рациональных терапевтических мер, что, в свою очередь, окажет влияние на развитие, динамику и курабельность проявлений основного заболевания.

Список литературы / References

- Сеген Э. Воспитание, гигиена и нравственное лечение умственно-ненормальных детей. СПб: М.Л. Альтенштадт, 1903.
Seguin E. Education, hygiene and moral treatment of mentally abnormal children (in English). St. Petersburg: M. L. Lichtenstadt, 1903.

- Аттаева Л.Ж., Макаров И.В. Стереотипы у детей. Социальная и клиническая психиатрия. 2021; 31 (2): 79–85. Доступно по адресу: <https://psychiatr.ru/magazine/scp/132/2092>
Attaeva L. J., Makarov I. V. Stereotypes in children (in English). Social and clinical psychiatry. 2021; 31 (2): 79–85. Available at: <https://psychiatr.ru/magazine/scp/132/2092>
- Lissovoy D. V. Head-banging in early childhood: A study of incidence. Journal of Pediatrics. 1961; 58: 803–805.
- Зейгарник Б.В. Патопсихология. М., 1986.
Zeigarnik B. V. Pathopsychology (in English). Moscow, 1986.
- Попов Ю.В. Этапы компенсации психопатологических нарушений у подростков. Новое в теории и практике реабилитации психически больных. Л., 1985.
Popov Yu. V. Stages of compensation for psychopathic disorders in adolescents (in English). New in the theory and practice of rehabilitation of mentally ill. L., 1985.
- Личко А.Е. Подростковая психиатрия: Руководство для врачей. Л.: Медицина, 1979.
Lichko A. E. Adolescent psychiatry: A guide for doctors (in English). L.: Medicine, 1979.
- Кириченко Е.И., Шевченко Ю.С., Бобылева Г.И. Психологическая структура реактивных депрессий у детей раннего возраста. Невропатология и психиатрия. 1986; 10: 1555–1560.
Kirichenko E. I., Shevchenko Yu. S., Bobyleva G. I. The psychological structure of reactive depressions in young children (in English). Neuropathology and psychiatry. 1986; 10: 1555–1560.

Таблица
Современная классификация стереотипий

I. По этиологии	Дизонтогенетические	Связанные с нарушениями индивидуального развития организма
	Психогенные	Имеющие психическое или эмоциональное происхождение, обусловленное психотравмой
	Энцефалопатические	Развившиеся вследствие различных неврологических заболеваний
	Смешанные	
II. По степени тяжести (сумма баллов по разделам III, IV, VII, VIII, IX)	Легкая	5 баллов
	Средняя	6–9 баллов
	Тяжелая	10–15 баллов
III. По форме	Простые	Типичные, элементарные однокомпонентные действия (1 балл)
	Сложные	Необычные, ритуалоподобные, сложноорганизованные действия (2 балла)
	Сочетанные (комбинированные)	Сочетание простых и/или сложных стереотипий у одного ребенка (3 балла)
IV. По длительности течения	Кратковременные (транзиторные, острые)	Стереотипные действия, не имеющие функционального значения и однократно возникающие в стрессовых ситуациях (1 балл)
	Временные (неустойчивые, непостоянны)	Стереотипные действия, наблюдающиеся на протяжении менее года (2 балла)
V. По распространенности	Постоянные (стойкие, хронические)	Стереотипные действия, встречающиеся у ребенка на протяжении не менее года (3 балла)
	Часто встречающиеся	Стереотипные действия, наблюдающиеся на протяжении года
	Редко встречающиеся	Стереотипные действия, встречающиеся у многих детей
VI. По механизму управления	Крайне редко встречающиеся	Встречаются у небольшого количества детей
	Самостимулирующие	Возникают от недостатка внешних стимулов
VII. По частоте	Саморегулирующие	Возникают от избытка внешних стимулов
	Редкие	1 раз в неделю (1 балл)
	Частые	Ежедневно (2 балла)
VIII. По прерываемости	Очень частые	Несколько раз в день (3 балла)
	Легкопрерываемые	Попытки прекращения повторяющихся действий со стороны взрослых не приводят к появлению агрессивного и другого нежелательного поведения у ребенка (1 балл)
	Труднопрерываемые	Попытки заставить ребенка прекратить действие могут привести к появлению агрессивного и другого нежелательного поведения (2 балла)
IX. По влиянию на социализацию	Очень труднопрерываемые	При попытке отвлечь ребенка от повторяющихся действий он начинает плакать, кричать, проявлять агрессию более интенсивно и «нестандартно» с социальной точки зрения (3 балла)
	Непрерываемые	Ребенок не совершает повторяющиеся действия только во время сна (4 балла)
IX. По влиянию на социализацию	Недизадаптирующие	Не препятствуют повседневной активности ребенка, его обучению и социализации (1 балл)
	Дизадаптирующие	Препятствуют повседневной активности ребенка, его обучению и социализации (2 балла)

Продолжение таблицы

Х. Клинические варианты	Кинестетические	Однообразные, неоднократно повторяющиеся движения без какой-либо конкретной цели, попытки их прекращения со стороны взрослых могут привести к появлению агрессивного и другого нежелательного поведения у ребенка
	Оральные	Произвольные повторяющиеся движения губами, языком, не связанные с повреждением структур мозга, наблюдающиеся на протяжении, по крайней мере, нескольких месяцев, не соответствующие возрастным нормам развития ребенка
	Сенсорные	Повторяющиеся движения, не связанные с тем, что ребенок живет в условиях «обедненной среды», то есть среды, в которой он не получает достаточное количество зрительных, слуховых, осязательных и прочих стимулов
	Фрагментарные	Стереотипные действия с частями объектов или нефункциональными компонентами игрового материала вызваны нарушением «центрального связывания» – способности связать детали в общую картину вследствие фрагментарности восприятия ребенка
	Узкосюжетные	Произвольные действия с игрушкой во время игры совершаются только определенным образом или разыгрывается повторяющийся сюжет, наблюдающийся на протяжении, по крайней мере, нескольких месяцев. Попытки изменить действие могут привести к появлению агрессивного и другого нежелательного поведения
	Аффективные	Произвольные, «нестандартные», не соответствующие возрастным нормам развития ребенка действия, которые вызывают эффект либо у самого ребенка, либо у других людей, продолжающиеся на протяжении, по крайней мере, нескольких месяцев и не меняющиеся при попытке внешнего воздействия
	Речевые	Бессмысленные частые повторения, не направленные на выполнение социально значимой функции – например, на общение с другими людьми
	Монотропные	Интенсивные, особые интересы и стремление сосредоточиться на интересующем занятии при одновременном исключении из внимания других тем. Узкая сфокусированность, одержимость, поглощенность ребенка чем-то. Наблюдаются на протяжении длительного периода времени (по крайней мере, нескольких месяцев). Отмечаются выраженные проблемы поведения при переключении внимания ребенка на что-то другое
	Самоповреждения	Непроизвольные стереотипы, которые часто монотонны и носят ритмичный характер, могут повторяться строго по определенной схеме, лишены смыслового содержания или какой-либо содержательности. Невозможность осуществить, попытки прервать подобное поведение извне приводят к усилию аутоагрессии или проявлениям гетероагрессии
	Преходящий непатологический феномен	Возникают в ответ на тот или иной специфический стимул и несут компенсаторную функцию, связанную с питанием, сном, исследовательским или очищающим поведением
XI. Психопатологическое качество стереотипий	Условно патологическое поведение	Относительно автономная система поведения, осуществление которой стало потребностью (индивидуальные привычки)
	Патологическое привычное действие	Повторяющиеся стереотипы, дополняясь условно рефлекторными связями, приобретают функциональную автономию и сохраняются в силу отсутствия достаточных стимулов для альтернативного поведения
	Собственно психопатологический феномен	Повторяющиеся действия возникают в возрасте свыше 3 лет, преобладая над другими формами поведения, прежде всего над игровой деятельностью

8. МКБ-10. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. Под ред. Ю. Л. Нуллера, С. Ю. Циркина. СПб.: Оверлайд, 1994. 303 с.
- ICD-10. International Classification of Diseases (10th revision). Classification of mental and behavioral disorders. Clinical descriptions and diagnostic instructions (in English). Edited by Yu. L. Nuller, S. Yu. Tsirkin. St. Petersburg: Overlay, 1994. 303 p.

9. Gal E, Dyck MJ, Passmore A. The relationship between stereotyped movements and self-injurious behavior in children with developmental or sensory disabilities. *Res Dev Disabil*. 2009 Mar-Apr;30 (2): 342-52. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2008.06.003>. Epub 2008 Aug 8. PMID: 18693081.

10. Miller JM, Singer HS, Bridges DD, Waranch HR. Behavioral therapy for treatment of stereotypic movements in nonautistic children. *J. Child. Neuro*. 2006 Feb; 21 (2): 119-25. <https://doi.org/10.1177/0883073806210020701>. PMID: 16566875.

11. Goldman S, Greene PE. Stereotypies in autism: a video demonstration of their clinical variability. *Front. Integr. Neurosci*. 2013; 6: 121. <https://doi.org/10.3389/fnint.2012.00121>

12. Melo Cl, Ribeiro TP, Prior C, Gesta C, Martins V, Oliveira G, Temudo T. Motor stereotypies in autism spectrum disorder: Clinical randomized study and classification proposal. *Autism*. 2023; 27 (2): 456-471.

Статья поступила / Received 21.01.2025
Получена после рецензирования / Revised 01.02.2025
Принята к публикации / Accepted 04.02.2025

Сведения об авторах

Аттаева Лейла Жамаловна, к.м.н., врач-психиатр¹.
ORCID: 0000-0002-1821-2760

Макаров Игорь Владимирович, д.м.н., проф.,
руководитель отделения детской психиатрии²;
проф. кафедры психиатрии и наркологии³;
главный внештатный детский специалист
психиатр Минздрава России в Северо-Западном
федеральном округе, председатель секции
детской психиатрии Российского общества
психиатров. РИНЦ AuthorID: 664781
Scopus AuthorID: 56404736600
ResearcherID: O-9715-2016
ORCID: 0000-0003-0176-3846

¹ ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Автор для переписки: Аттаева Лейла Жамаловна.
E-mail: staff1@staffmsk6.ru

About authors

Attaeva Leila Zh., PhD M, psychiatrist¹.

Makarov Igor V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Child Psychiatry²; professor at Dept of Psychiatry and Narcology³; chief freelance child psychiatrist of the Ministry of Health of the Russian Federation in the Northwestern Federal District, chairman of the Section of Child Psychiatry of the Russian Society of Psychiatrists. RSCI AuthorID: 664781
Scopus AuthorID: 56404736600
ResearcherID: O-9715-2016
ORCID: 0000-0003-0176-3846

¹ Mental-Health Clinic № 1 named after N. A. Alekseev of Moscow Health Department, Moscow, Russia

² V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Attaeva Leila Zh.
E-mail: staff1@staffmsk6.ru

Для цитирования: Аттаева Л.Ж., Макаров И.В. Клиническая типология стереотипий у детей. Медицинский алфавит. 2025; (2): 48-51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-2-48-51>

For citation: Attaeva L. Zh., Makarov I. V. Clinical typology of stereotypes in children. Medical alphabet. 2025; (2): 48-51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-2-48-51>

Вальпроевая кислота: историческая справка и перспективы применения в ургентной психиатрической практике

В.Л. Козловский^{1,2}, А.С. Забродина²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² СПб ГКУЗ «Городская психиатрическая больница № 6 (стационар с диспансером)», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Расширение показаний к применению вальпроевой кислоты (ВК) отмечено с конца XX в. С одной стороны, это обусловлено фармакодинамикой препарата и благоприятным профилем его клинического действия, а с другой – появлением современных лекарственных форм, определяющих удобство применения. По аналогии с карбамазепином терапевтическая активность ВК стала изучаться при психических расстройствах. Наряду с тимостабилизирующим действием, подобным литию, ВК начали применять для терапии не только аффективных колебаний, но и профилактики вторичных обострений эндогенной прогредиентной патологии шизофренического спектра. С разработкой концепции, основывающейся на взаимодействии нейрональных сетей, при отсутствии первичного влияния на медиаторный гомеостаз перспективы применения ВК в психиатрии не исчерпываются сказанным. Благодаря появлению лекарственной формы для парентерального введения перспективы применения ВК при терапии ургентных состояний имеют значительные перспективы применения в психиатрической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вальпроевая кислота (ВК), фармакодинамика, нейрональные сети, возбудимость нейронов, психическая патология, нейрометаболическое действие.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Конфликт интересов отсутствует.

Valproic acid: historical background and prospects for use in urgent psychiatric practice

V.L. Kozlovskii^{1,2}, A.S. Zabrodina²

¹ The St. Petersburg Bekhterev Psychoneurological Research Institute, St. Petersburg, Russia

² City psychiatric hospital No 6, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

The expansion of indications for the use of valproic acid (VK) has been noted since the end of the 20th century. On the one hand, this is due to the pharmacodynamics of the drug and the favorable profile of its clinical action, and on the other hand, the emergence of modern dosage forms that determine the ease of use. By analogy with carbamazepine, the therapeutic activity of VK began to be studied in mental disorders. Along with the thymostabilizing effect similar to lithium, VK began to be used for the treatment of not only affective fluctuations, but also for the prevention of secondary exacerbations of endogenous progressive pathology of the schizophrenia spectrum. With the development of a concept based on the interaction of neural networks, in the absence of a primary effect on mediator homeostasis, the prospects for the use of VK in psychiatry are not limited to what has been said. Due to the emergence of a dosage form for parenteral administration, the prospects for the use of VK in the treatment of urgent conditions have significant prospects for application in psychiatric practice. Key words: valproic acid (VA), pharmacodynamics, neural networks, neuronal excitability, mental pathology, neurometabolic action.

KEYWORDS: valproic acid (VA), pharmacodynamics, neuronal networks, neuronal excitability, mental pathology, neurometabolic action.

CONFLICT OF INTEREST. There is no conflict of interest.

Введение

Как известно, вальпроевая кислота (ВК) как антиконвульсант была случайно отобрана в экспериментальных работах на животных, где она применялась в качестве растворителя биологически активных веществ при парентеральном введении [1]. В 1967 г. была зарегистрирована в качестве противоэпилептического препарата, пребывая исключительно в этом статусе до конца XX в. При этом работы о «полезных» свойствах вальпроатов в психиатрической практике уже стали появляться в 80–90 гг. [2–5]. Поначалу фармакодинамику вальпроатов (вальпроевая

кислота и ее соли) связывали исключительно с ингибированием фермента ГАМК-трансаминазы и, возможно, активацией фермента глутаматдекарбоксилазы, что, по мнению исследователей, приводило к увеличению выработки ГАМК и опосредованному усилению ГАМК-ergicеского торможения [3, 6]. В последующем появились работы, связанные с влиянием ВК на ионные каналы нейронов и трансмембранные перемещение ионных потоков, с чем, собственно, и связали противоэпилептическое действие вальпроатов [7, 8]. Появление на фармацевтическом

рынке парентеральной формы ВК в виде раствора для внутривенного введения добавило в группу антиконвульсантов еще один препарат среди иных средств, применяемых для купирования эпилептического статуса [9]. При этом в исследованиях по изучению общебиологического действия производных ВК было установлено, что препарат вовсе не является совсем биологически нейтральным средством. Сравнительно скоро было показано, что ВК обладает определенными свойствами, которые приводят к развитию гепато- и нефротоксичности, вызывают нарушения кроветворения, т. е. помимо нейротропного действия ВК способна модулировать метаболическую активность различных тканей живого организма, что в ряде случаев определяет формирование нежелательных явлений и возможное расширение показаний (кардиология – антиаритмическое действие) [10–14]. В настоящее время вальпроаты активно изучаются в ассоциации с процессами генетического регулирования метаболизма [15, 16].

Нейрональные сети – генераторы нейрофизиологических реакций

Современные представления об антиэпилептическом действии могут быть обусловлены способностью препарата индуцировать нейрогенез и реконструировать работу нейрональных сетей [17, 18], что, вероятно, связано с нейрометаболической активностью.

Понятие нейрональных сетей введено в научный обиход в начале XX в. вслед за получением нобелевских премий Рамон-и-Кахалом и Гльджи в 1906 г. и в последующем американским нейроанатомом и нейрофизиологом Лоренте де Но, развившим концепцию Рамон-и-Кахала о взаимодействии между нейронами и введением понятия нейрональных сетей, связавших их функцию с формированием физиологических реакций мозга. В XX–XXI вв. огромное значение в развитии физиологического направления исследований роли нейрональных сетей в организации высших функций мозга связано с именем Э. Кендала [18]. С некоторых пор понятие нейрональных сетей претерпело огромную трансформацию благодаря разработкам в области вычислительной техники и сопряжению с ними нейрофизиологии и нейровизуализационных методов исследований в психиатрии [19]. Наиболее отчетливо понятие нейронных (нейрональных) сетей стало эксплуатироваться в экспериментальной неврологии при изучении механизмов эпилептогенеза и формировании аффективных реакций [20–23].

К настоящему времени роль и модуляция функциональных нейрональных сетей установлена в развитии эндогенных психических нарушений [19]. Связь между эндогенными психическими расстройствами и антиэпилептическим действием ВК обнаружилась по многим направлениям [24–27] чуть позже, чем аналогичные исследования по изучению психотропных эффектов карбамазепина.

В последующем ВК наряду с карбамазепином и ламотриджином вошла в состав базовой комбинированной

терапии биполярного расстройства. При этом среди доступных антиконвульсантов небензодиазепиновой структуры в РФ лишь ВК имеет общедоступную форму парентерального введения для купирования эпилептического статуса. Исходя из этого, можно говорить о том, что при таком пути введения в плазме крови создаются концентрации вещества, способные подавлять спонтанные очаги гиперсинхронной активности нейронов с расположением в любой структуре мозга и любой нейрональной сети.

ВК: перспективы применения в психиатрии

В отличие от классических противосудорожных препаратов (производных бензодиазепина и барбитуровой кислоты) действие ВК реализуется при участии кальций-зависимой системы вторичных внутриклеточных посредников [28, 29]. Способностью к модулированию внутриклеточного гомеостаза кальция обладают многие противоэпилептические препараты, некоторые через модуляцию химиоуправляемых каналов, регулируемых ВАК, вольтзависимыми или через внутриклеточные системы (вторичные посредники внутриклеточной метаболической активности), определяющие стабильность кальциевого гомеостаза. В психиатрической практике ВК, по аналогии с карбамазепином, испытывалась при эндогенных психических нарушениях в роли стабилизаторов вторичного обострения при эндогенной патологии [30, 31], но не рассматривалась для купирования острых состояний за исключением биполярного аффективного расстройства (БАР).

Таким образом, сопряженности патогенеза эндогенных психических нарушений и патофизиологических звеньев формирования эпилептической болезни совпадают на отдельных этапах развития патологии, рассматривая последнюю с позиций формирования и вовлеченности нейрональных сетей в генерализации патологического процесса. В этой связи можно предполагать, что некоторые симптомы патологических состояний являются сходными или неспецифическими, определяя их с позиций транснозологического подхода. Прежде всего речь идет о симптомах выраженного перевозбуждения – «генерализации возбуждения в нейрональных сетях», механизмы развития которого в той или иной степени универсальны. Также универсальный, независимый от медиаторного гомеостаза корректирующий характер подавления активности нейрональных популяций, составляющих нейрональные сети, имеют противосудорожные, противоэпилептические препараты. Среди последних ВК занимает важное место, поскольку доступность парентеральной формы и низкий индекс токсического действия позволяют использовать ее не только на этапе поддерживающего лечения, но потенциально и для купирования обострений (психомоторное возбуждение). Возможно, что подобные эффекты могут быть установлены и у других антиконвульсантов, имеющих парентеральные инъекционные формы для внутривенного введения (например, леветирацетам, лакосамид). Особенности действия таких лекарственных форм позволяют сравнительно быстро достичь в крови концентрации

препарата, необходимой для подавления патологически усиленного возбуждения (действие антиконвульсивов выражено тем легче, чем выше уровень возбуждения нейронов), не оказываясь существенно на нормальной электрической активности нейронов.

Для психиатрической практики крайне важным бывает лишь снятие психомоторного возбуждения, не изменяя ядерные симптомы психического расстройства (например, в практике судебной психиатрии, для определения прогноза и выработки тактики лекарственной терапии). В отличие от психотропных препаратов, обладающих способностью модулировать синаптическую передачу с риском развития диссоциативных реакций на уровне взаимодействия нейрональных сетей, ВК в силу своего механизма действия (диффузное снижение возбудимости) не способна изменять качество сложившихся устойчивых нейрональных взаимодействий, сохраняя прежний характер связей между отдельными системами мозга.

Следует отметить то, что любые проявления психической патологии связаны с нарушением баланса возбуждающих и тормозящих систем мозга. Даже в клинических ситуациях с преобладанием симптомов видимого угнетения отдельных психических и моторных реакций можно полагать, что в основе этого процесса, скорее всего, лежат механизмы снижения тонического торможения и дезингибрование возбуждающих процессов. В норме предупреждение перевозбуждения и развитие симптомов «угнетения» (кататонический и тревожный ступор, выраженный депрессивный аффект и т. п.) – также физиологически активные процессы. Основой для координированной деятельности систем мозга является тонический тормозной контроль, нарушения которого сопровождаются гетерогенной клинической картиной, в том числе с преобладанием симптомов угнетения какого-либо вида деятельности ЦНС [32]. Можно полагать, что как ступор, так и возбуждение по сути активные физиологические состояния, имеющие в своей основе перевозбуждение популяций нейронов. Полярность физиологических проявлений таких нейрональных реакций определяется лишь вовлечением/включением разных нейрональных сетей. Таким образом, можно допустить, что механизм противоэпилептического действия (подавление гипервозбудимости нейронов) может определять универсальность корректирующего действия на развитие нервно-психической патологической активности, предупреждающей диссоциативные взаимодействия в работе нейрональных сетей и генерализованных реакций.

Трудности изучения прикладного действия антиконвульсивов на симптомы возбуждения в структуре различных психических расстройств могут определяться поиском эффективной дозы препарата. При этом вероятно то, что дозы, применяемые в неврологической практике лечения эпилепсии, не могут быть эквивалентными применяемым в рамках терапии пациентов с психической патологией. Вероятно, справедливо также и то, что профилактические и «купирующие» дозы одного препарата различаются в зависимости от цели его назначения.

Одни и те же противоэпилептические препараты в высоких дозах могут проявлять «обрывающее», в том числе и психотическое, возбуждение, а в меньших – оказывать профилактический эффект.

Помимо сказанного, следует подчеркнуть, что профилактическое действие ВК и, вероятно, других антиконвульсивов не исключает специфической базовой терапии, показанной для лечения основной психической патологии. Однако применение антиконвульсивов с профилактической целью имеет особенности, связанные с начальным периодом назначения. Учитывая фармакодинамику препаратов, «профилактические дозы» (средний диапазон), вероятно, можно рассматривать как нейростабилизирующий фактор, консолидирующий характер межструктурных взаимодействий в ЦНС. В связи с этим необходимость назначения антиконвульсивов актуальна в период ремиссии на этапе состоявшейся коррекции основных симптомов заболевания. Применение препаратов на этапах обострения и/или созревания ремиссии, скорее всего, никак не скажется на течении патологического процесса или даже может отодвинуть период наступления ремиссии, модулируя развитие патологии. Ранее авторами отмечалось терапевтическое действие антиконвульсивов при фазных психотических расстройствах, обращалось внимание на аффективную составляющую (откуда и пошло – тимостабилизаторы), однако, сообразуясь с представленным выше, более адекватным может быть использование термина «психостабилизаторы». При этом, как уже отмечалось, можно полагать, что подобными свойствами способны обладать и другие представители группы антиконвульсивов, прямо действующие на процессы клеточного электрогенеза, а также некоторые представители блокаторов кальциевых каналов, вмешивающиеся в генерацию электрической активности не только кардиомиоцитов [33–35]. Таким образом, изучение ВК для купирования симптомов возбуждения при психических расстройствах психотического уровня является вполне обоснованной тактикой неотложной адвокантной терапии. Этому благоприятствует доступность разных форм препарата и относительно низкая токсичность веществ, особенно при проведении кратковременных курсов купирующей терапии у пациентов, резистентных к принятому «стандартному» лечению в психиатрической практике (антipsихотики, антидепрессанты).

Заключение

Таким образом, парентеральная лекарственная форма антиконвульсивов, и в частности ВК, может иметь значительные преимущества перед использованием базовых психотропных препаратов при оказании неотложной помощи психически больным. Купирование неспецифических симптомов возбуждения антиконвульсантами позволяет избежать индукции лекарственного патоморфоза в развитии болезни, способствуя уточнению диагностики и адекватному подходу к выбору базовой терапии.

Статья выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» Минздрава России 2024–2026 гг. (XSOZ 2024 0012).

Список литературы / References

1. Карпова В.И., Пылева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Вальпроевая кислота и ее соли – от истории открытия до клинической практики (исторический очерк). *Рус. журн. дет. невр.* 2011; VI (3): 36–46.
2. Karpova V.I., Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu., Petruhin A.S. Valproic acid and its salts – from the history of discovery to clinical practice (historical essay). *Rus. jour. det. nevr.* 2011; VI (3): 36–46. (In Russ.).
3. Bruni J, Wilder BJ. Valproic acid. Review of a new antiepileptic drug. *Arch Neurol.* 1979 Jul;36(7):393–8. DOI: 10.1001/archneur.1979.00500430023002. PMID: 110294.
4. Löscher W, Frey HH. On the mechanism of action of valproic acid.
5. Post RM, Weiss SR, Chuang DM. Mechanisms of action of anticonvulsants in affective disorders: comparisons with lithium. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1992 Feb; 12 (1 Suppl): 233–355. DOI: 10.1097/00004714-19920201-00005. PMID: 1541715.
6. Grunze HC. The effectiveness of anticonvulsants in psychiatric disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008; 10 (1): 77–89. DOI: 10.31887/DCNS.2008.10.1/hcrgrunze. PMID: 18472486 *Arzneimittelforschung.* 1977; 27 (5): 1081–2. PMID: 328017.
7. Battistin L, Varotto M, Berlese G, Roman G. Effects of some anticonvulsant drugs on brain GABA level and GAD and GABA-T activities. *Neurochem Res.* 1984 Feb; 9 (2): 225–31. DOI: 10.1007/BF0096170. PMID: 6429560.
8. Zona C, Avoli M. Effects induced by the antiepileptic drug valproic acid upon the ionic currents recorded in rat neocortical neurons in cell culture. *Exp Brain Res.* 1990; 81 (2): 313–7. DOI: 10.1007/BF00228121. PMID: 2168843.
9. Карлов В.А., Лебедева А.В., Степаненко А.Ю., Рудакова И.Г., Власов П.Н., Липатова Л.В., Попугаев К.А., Головтеев А.Л., Гехт А.Б. Возможности применения внутривенных форм противозептических препаратов при эпилептических приступах. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2014; 4 (2): 66–75.
10. Karlov V.A., Lebedeva A.V., Stepanenko A.Yu., Rudakova I.G., Vlasov P.N., Lipatova L.V., Popugaev K.A., Golovteev A.L., Gekht A.B. Possibilities of using intravenous forms of antiepileptic drugs in epileptic seizures. *Journal of Neurology and Psychiatry.* 2014; 4 (2): 66–75. (In Russ.).
11. Veitch K, Van Hoof F. In vitro effects of eight-carbon fatty acids on oxidations in rat liver mitochondria. *Biochem Pharmacol.* 1990 Nov 1; 40 (9): 2153–9. DOI: 10.1016/0006-2952(90)90248-j. PMID: 2242043.
12. Rumbach L, Cremel G, Marescaux C, Warter JM, Waksman A. Succinate transport inhibition by valproate in rat renal mitochondria. *Eur. J. Pharmacol.* 1989 May 30; 164 (3): 577–81. DOI: 10.1016/0014-2999(89)90267-7. PMID: 2504612.
13. Strobin Benedetti M, Rumigny JF, Dostert P. Mechanisms of action and biochemical toxicology of valproic acid]. *Encéphale.* 1984; 10 (4): 177–88. PMID: 6094147.
14. Shnayder NA, Grechko VV, Khasanova AK, Bochanova EN, Dontceva EA, Petrova MM, Asadulin AR, Shipulin GA, Altynbekov KS, Al-Zamil M, Nasryova RF. Therapeutic and Toxic Effects of Valproic Acid Metabolites. *Metabolites.* 2023 Jan 16; 13 (1): 134. DOI: 10.3390/metabolites13010134. PMID: 36677060.
15. Jia L, Verkerk AO, Tan HL. The Anti-Epileptic Drugs Lamotrigine and Valproic Acid Reduce the Cardiac Sodium Current. *Biomedicines.* 2023 Feb 7; 11 (2): 477. DOI: 10.3390/biomedicines11020477. PMID: 36831014.
16. Wolking S, Moreau C, Nies AT, Schaeffeler E, McCormack M, Auce P, Avbersek A, Becker F, Krenn M, Møller RS, Nikanorova M, Weber YG, Weckhuysen S, Cavallieri GL, Delanty N, Deponti C, Johnson MR, Koelman BPC, Kunz WS, Marson AG, Sander JW, Sills GJ, Striano P, Zara F, Zimprich F, Schwab M, Krause R, Sisodiya SM, Cossette P, Girard SL, Lerche H; EpipGX. Testing association of rare genetic variants with resistance to three common antiseizure medications. Consortium. *Epilepsia.* 2020 Apr; 61 (4): 657–666. DOI: 10.1111/epi.16467. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32141622.
17. Reynolds GP, Fachim HA. Does DNA methylation influence the effects of psychiatric drugs? *Epigenomics.* 2016 Mar; 8 (3): 309–12. DOI: 10.2217/epi.15.116. Epub 2016 Feb 26. PMID: 26918935.
18. Higgins GA, Georgoff P, Nikolian V, Allyn-Feuer A, Pauls B, Higgins R, Athey BD, Alam HE. Network Reconstruction Reveals that Valproic Acid Activates Neurogenic Transcriptional Programs in Adult Brain Following Traumatic Injury. *Pharm Res.* 2017 Aug; 34 (8): 1658–1672. DOI: 10.1007/s11095-017-2130-6. Epub 2017 Mar 7. PMID: 28271248.
19. Jones MW. Errant ensembles: dysfunctional neuronal network dynamics in schizophrenia. *Biochem Soc Trans.* 2010 Apr; 38 (2): 516–21. DOI: 10.1042/BST0380516. PMID: 20298213.
20. Pototskiy E, Dellinger JR, Bumgarner S, Patel J, Sherrerd-Smith W, Musto AE. Brain injuries can set up an epileptogenic neuronal network. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021 Oct; 129: 351–366. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.08.003. Epub 2021 Aug 9. PMID: 34384843.
21. Cooray GK, Rosch RE, Friston KJ. Modelling cortical network dynamics. *SN Appl Sci.* 2024; 6 (2): 36. DOI: 10.1007/s42452-024-05624-8. Epub 2024 Jan 29. PMID: 38299095.
22. Sloviter RS. Status epilepticus-induced neuronal injury and network reorganization. *Epilepsia.* 1999; 40 (Suppl 1): S34–9; discussion S40–1. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb00876.x. PMID: 10421559.
23. Cottovic G, Oliveira-Maia AJ. Functional neuroanatomy of mania. *Transl Psychiatry.* 2022 Jan 24; 12 (1): 29. DOI: 10.1038/s41398-022-01786-4. PMID: 35075120.
24. Daniels SD, Boison D. Bipolar mania and epilepsy: pathophysiology and treatment may converge in purine metabolism: A new perspective on available evidence. *Neuropharmacology.* 2023 Dec 15; 241: 109756. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2023.109756. Epub 2023 Oct 9. PMID: 37820933.
25. Oros MM. Genetic performance criteria for valproate in patients with epilepsy. *Lik Sprava.* 2011 Apr-Jun; (3–4): 113–9. PMID: 2241637.
26. Zhu MM, Li HL, Shi LH, Chen XP, Luo J, Zhang ZL. The pharmacogenomics of valproic acid. *J Hum Genet.* 2017 Dec; 62 (12): 1009–1014. DOI: 10.1038/jhg.2017.91. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28878340.
27. Ho AM, Coombes BJ, Nguyen TTL, Liu D, McElroy SL, Singh B, Nassan M, Colby CL, Larabee BR, Weinshilboum RM, Frye MA, Biernacka JM. Mood-Stabilizing Antiepileptic Treatment Response in Bipolar Disorder: A Genome-Wide Association Study. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Dec; 108 (6): 1233–1242. DOI: 10.1002/cpt.1982. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32627186.
28. Kurita M, Nishino S, Ohtomo K, Rai M, Shirakawa H, Mashiko H, Niwa S, Nakahata N. Sodium valproate at therapeutic concentrations changes Ca^{2+} response accompanied with its weak inhibition of protein kinase C in human astrocytoma cells. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007 Apr 13; 31 (3): 600–4. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2006.11.019. Epub 2007 Jan 25. PMID: 17258372.
29. Akimoto T, Kusumi I, Suzuki K, Masui T, Koyama T. Effects of valproate on serotonin-induced intracellular calcium mobilization in human platelets. *J. Psychiatry Neurosci.* 2007 Jan; 32 (1): 17–22. PMID: 17245470.
30. Вовин Р. Я. Вторичная профилактика карbamазепином аффективных нарушений при эндогенных психозах // В кн.: Антиконвульсанты в психиатрической практике. С. 50–71 / под ред. А. М. Вейна, С. Н. Мосолова. Санкт-Петербург, Медицинское информационное агентство, 1994. 336 с. ISBN 5-85619-072-6.
31. Вовин Р. Я. Secondary prevention of affective disorders in endogenous psychoses with carbamazepine // In the book *Anticonvulsants in psychiatric practice.* Pp. 50–71 / edited by A. M. Vein, S. N. Mosolov. St. Petersburg, Medical Information Agency, 1994. 336 p. (In Russ.). ISBN 5-85619-072-6.
32. Мосолов С. Н., Костюкова Е. Г., Кузавкова М. В. Профилактическое применение антиконвульсантов при фазнопротекающих эндогенных психозах [сравнительное изучение карbamазепина, вальпроата натрия и солей лития] // В кн.: Антиконвульсанты в психиатрической практике. С. 72–128 / под ред. А. М. Вейна, С. Н. Мосолова. Санкт-Петербург, Медицинское информационное агентство, 1994. 336 с. ISBN 5-85619-072-6.
33. Мосолов С. Н., Костюкова Е. Г., Кузавкова М. В. Prophylactic use of anticonvulsants in phase-proceeding endogenous psychoses [a comparative study of carbamazepine, sodium valproate and lithium salts] // In the book *Anticonvulsants in Psychiatric Practice.* Pp. 72–128 / edited by A. M. Vein, S. N. Mosolov. St. Petersburg, Medical Information Agency, 1994. 336 p. (In Russ.). ISBN 5-85619-072-6.
34. Крыжановский Г. Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. М.: Медицина, 1980. 359 с.
35. Kryzhanovsky G. N. Determinant structures in the pathology of the nervous system. M.: Medicine, 1980. 359 p. (In Russ.).
36. Strain JJ, Karim A, Caliendo G, Alexis JD, Lowe RS 3rd, Fuster V. Cardiac drug-psychotropic drug update. *Gen Hosp Psychiatry.* 2002 Sep-Oct; 24 (5): 283–9. DOI: 10.1016/s0163-8343(02)00184-6. PMID: 12220709.
37. Hollister LE, Trevino ES. Calcium channel blockers in psychiatric disorders: a review of the literature. *Can J. Psychiatry.* 1999 Sep; 44 (7): 658–64. DOI: 10.1177/000843789904400702. PMID: 10500866.
38. Dubovsky SL, Marshall D. Calcium Channel Antagonists for Mood Disorders. *J. Clin Psychopharmacol.* 2022 Mar-Apr 01; 42 (2): 188–197. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001534. PMID: 35185116.

Статья поступила / Received 21.01.2025
Получена после рецензирования / Revised 24.01.2025
Принята к публикации / Accepted 29.01.2025

Сведения об авторах

Козловский Владимир Леонидович, ведущий научный сотрудник¹, врач клинический фармаколог². ORCID: 0000-0003-2972-235X

Забродина Алина Сергеевна, врач-психиатр². ORCID: 0009-0003-9638-1468

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² СПб ГКУЗ «Городская психиатрическая больница № 6 (стационар с диспансером)», Санкт-Петербург, Россия

Автор для переписки: Козловский Владимир Леонидович. E-mail: kvl1958@mail.ru

Для цитирования: Козловский В.Л., Забродина А.С. Вальпроевая кислота: историческая справка и перспективы применения в ургентной психиатрической практике. Медицинский алфавит. 2025; (2): 52–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-2-52-55>

About authors

Kozlovsky Vladimir L., leading researcher¹, clinical pharmacologist².

ORCID: 0000-0003-2972-235X

Zbrodina Alina S., psychiatrist². ORCID: 0009-0003-9638-1468

¹ The St. Petersburg Bekhterev Psychoneurological Research Institute, St. Petersburg, Russia

² City psychiatric hospital No 6, St. Petersburg, Russia

Corresponding author. Kozlovskii Vladimir L. E-mail: kvl1958@mail.ru

For citation: Kozlovskii V.L., Zabrodina A.S. Valproic acid: historical background and prospects for use in urgent psychiatric practice. Medical alphabet. 2025; (2): 52–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-2-52-55>



Наследственная диффузная лейкоэнцефалопатия с аксональными сфероидами: описание клинического случая

Е. С. Остапчук^{1,2}, О. П. Глинин¹, М. В. Малахов²

¹ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, Россия

² ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень, Россия

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Наследственная диффузная лейкоэнцефалопатия с аксональными сфероидами – генетически обусловленная мутация гена CSF1R с изменением белого вещества головного мозга. Основными исследованиями в постановке диагноза являются магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и генетическое исследование.

Описание клинического случая. Нами описан клинический случай наследственной диффузной лейкоэнцефалопатии с аксональными сфероидами у женщины, подтвержденный генетическими исследованиями. Клиническая картина проявлялась когнитивными, аффективными, двигательными нарушениями, судорожным синдромом.

Заключение. Наследственные лейкоэнцефалопатии являются относительно редкими заболеваниями, понимание их патогенеза и клинической картины значительно расширило знания о нейродегенеративных заболеваниях.

Ключевые слова: лейкоэнцефалопатия, белое вещество головного мозга, нейродегенеративное заболевание.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие. От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (6.09.2024).

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids: description of a clinical case

Е. С. Остапчук^{1,2}, О. П. Глинин¹, М. В. Малахов²

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

² The Regional Clinical Hospital № 1, Tyumen, Russia

SUMMARY

Background. Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids is a genetically determined mutation of the CSF1R gene with changes in the white matter of the brain. The main tests in making a diagnosis are magnetic resonance imaging (MRI) of the brain and genetic testing.

Clinical Case Description. We have described a clinical case of hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids in a woman, confirmed by genetic studies. The clinical picture was manifested by cognitive, affective, motor disorders, and convulsive syndrome.

Conclusion. Hereditary leukoencephalopathies are relatively rare diseases, understanding their pathogenesis and clinical picture has significantly expanded knowledge about neurodegenerative diseases

KEYWORDS: leukoencephalopathy, white matter of the brain, neurodegenerative disease.

CONFLICT OF INTEREST. This study was not supported by any external sources of funding.

Informed consent. The patient gave written voluntary informed consent for the publication of the clinical case description (09/06/2024).

Funding source. The study had no sponsorship.

Обоснование

Лейкоэнцефалопатия (ЛЭ) – обширная группа заболеваний, поражающих преимущественно белое вещество головного мозга. Первоначально этот термин введен применительно к патологоанатомическому анализу ткани головного мозга, но в настоящее время стал чаще использоваться при нейровизуализации, особенно при магнитно-резонансной томографии. Сочетание неврологических проявлений в этой группе заболеваний весьма разнообразно и включает в себя когнитивные нарушения, изменение поведения, проблемы со зрением и слухом, двигательные нарушения, изменение походки, симптомы центральных мотонейронов, судороги, изменения в вегетативной сфере. Вторичные лейкоэнцефалопатии могут возникать на фоне заболеваний,

поражающих белое вещество головного мозга, такие как инсульты, энцефалиты, опухоли, травмы, отравления. Частота вторичных лейкоэнцефалопатий значительно выше, чем генетически обусловленных. В настоящее время благодаря развитию молекулярно-генетических методов исследования выявляется все большее число именно генетических лейкоэнцефалопатий [1, 2].

Наследственная диффузная лейкоэнцефалопатия с аксональными сфероидами (НДЛС) является генетически обусловленной патологией головного мозга. В 1984 г. впервые описан семейный случай НДЛС в Западной Швеции. Главными морфологическими изменениями данной патологии являются дегенерация белого вещества с образованием нейроаксональных сфероидов и, как следствие,

уменьшение массы головного мозга [3]. В 2011 г. найдено генетическое обоснование данного заболевания в виде мутации в гене *CSF1R* в хромосомном локусе 5q32 в виде 24 экзонов [4, 5]. Наследование НДЛС является аутосомно-доминантным с неполной пенетрантностью. В настоящее время известно более 60 мутаций гена *CSF1R*, и часть мутаций ассоциирована с развитием карциномы молочной железы, анапластической крупноклеточной лимфомы, хронической миеломоцитарной лейкемии [5, 6].

Патогенетически заболевание проявляется потерей миелиновой оболочки и разрушением аксонов, механизм которого недостаточно изучен. При НДЛС сфериоидные включения в виде скопления нейрофиламентов и клеточных органел находятся в аксонах центральной нервной системы. В микролии происходит реактивация астроцитов, выявляется большое количество макрофагов, перенасыщенных липидами. Стенка капилляров утолщается из-за накапливания коллагена [7, 8].

Распространенность НДЛС неизвестна. В Японии изучены 122 пациента с наследственной диффузной лейкоэнцефалопатией со сфероидами со средним возрастом начала заболевания в 43 года, средним возрастом смерти в 53 года. Длительность НДЛС варьировала от 1 года до 29 лет, со средней длительностью заболевания 6,8 года. У женщин клинические проявления наблюдались раньше (в 40 лет) по сравнению с мужчинами (47 лет) [9].

Самым ранним проявлением заболевания считается психическая симптоматика, которая включает в себя тревожно-депрессивные и когнитивные нарушения, расстройства ориентировки в месте и во времени, элементы агрессии и ажитации. Медленное присоединение неврологической симптоматики в виде симптома паркинсонизма, атаксии, судорожного синдрома, нарушения ходьбы [10, 11].

Установка диагноза НДЛС основывается на данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга в виде несимметричных с двух сторон поражений проводящих путей больших полушарий головного мозга и мозолистого тела. При прогрессировании заболевания лейкоареозные очаги генерализуются и сливаются, выявляется атрофия головного мозга [12]. При выполнении МРТ головного мозга в латентной стадии заболевания выявляются только небольшие очаговые изменения в перивентрикулярном пространстве, которые с течением времени становятся слившимися и распространяются на подкорковые структуры с расширением желудочков и развитием атрофии коры (преимущественно лобной доли). Это наблюдение предполагает, что процесс в головном мозге начинается локально, а затем, по мере прогрессирования заболевания, распространяется более диффузно. В режиме DWI возможно выявить снижение диффузии в проводящих путях головного мозга, что может быть связано с цитотоксическим отеком в данной области. При томографии возможно обнаружение многочисленных мелких кальцификаторов в пораженных тканях головного мозга [12].

Результаты клинических лабораторных исследований при НДЛС в пределах нормы [13]. У пациентов с подозрением на НДЛС проводится исключение болезни Альцгеймера, лобно-височной деменции, паркинсонизма, рассеянного склероза и заболевания мелких сосудов головного мозга [10].

Клинический пример

Женщина П., 48 лет, считает себя больной с июня 2023 г., когда впервые заметила трудности в подборе слов. Через месяц после начала болезни отметила нарушение глотания твердой и жидкой пищи, снижение памяти. Консультирована неврологом по месту жительства, в августе 2023 г. выполнено МРТ головного мозга: незаращение прозрачной перегородки, сосудистые очаги в белом веществе, атрофические изменения преимущественно в теменных долях. Установлен диагноз: дегенеративное заболевание ЦНС. Прогрессирующий наядерный паралич. Когнитивный дефицит. Дизартрия.

Осенью 2023 г. эпизод дезориентации в пространстве, не могла вернуться домой. 27.09.2023 консультирована неврологом, выставлен диагноз: хроническая ишемия мозга 2-й ст., субкомпенсация на фоне АГ. Последствия ишемического инсульта неизвестной давности (предположительно сентябрь 2022 г.), дизартрия, левосторонняя гемигипестезия.

Пациентка имеет высшее образование, беременостей не было (первичное бесплодие).

С 17.01.2024 по 25.01.2024 находилась на стационарном лечении в неврологическом отделении ОКБ № 1. В неврологическом статусе – слаженность носогубной складки слева, девиация языка влево, псевдобульбарный синдром, экстрапирамидный тонус в конечностях, высокие сухожильные рефлексы, патологический симптом Бабинского с двух сторон, постуральная неустойчивость, адиадохокинез слева, ахейрокинез. В отделении проведено МРТ головного мозга: лейкоэнцефалопатия с зонами перивентрикулярного глиоза и атрофии, компенсаторное расширение желудочков и наружных ликворных пространств, мелкие перивентрикулярные очаги ограничения диффузии. Выставлен диагноз: «Нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы неуточненное. Псевдобульбарный синдром. Синдром паркинсонизма с постуральной неустойчивостью. Тетрапирамидная недостаточность. Синдром выраженных когнитивных нарушений (MMSE 25 баллов, тест MoCA 13 баллов)». После выписки рекомендован прием препаратов Леводопа + Бенсеразид 200 мг + 50 мг по 1/2 таб. 2 раза в день, Холина альфосциерат 400 мг 3 раза в день на 3 месяца и Нафтидилоурил 100 мг 3 раза в день на 3 месяца. Рекомендовано пройти генетическое исследование на выявление наследственной лейкоэнцефалопатии.

В последующие 3 месяца после выписки симптоматика нарастала, возникали частые эпизоды дезориентации в пространстве, не могла сформулировать простые фразы, отвечала на вопросы не по теме, развитие генерализованного судорожного синдрома с частотой 1–2 раза в месяц.

С 02.04.2024 по 09.04.2024 повторно госпитализирована в неврологическое отделении ОКБ № 1. В неврологическом осмотре в динамике присоединилась двухсторонняя интенция при проведении координаторных проб, брадиляния и брадифрения. Проведено МРТ головного мозга 04.04.2024 – без динамики. Выставлен диагноз «Нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы неуточненное. Псевдобульбарный синдром. Синдром паркинсонизма с постуральной неустойчивостью. Тетрапирамидная недостаточность. Синдром выраженных когнитивных нарушений. Акатизия». Проведена смена терапии

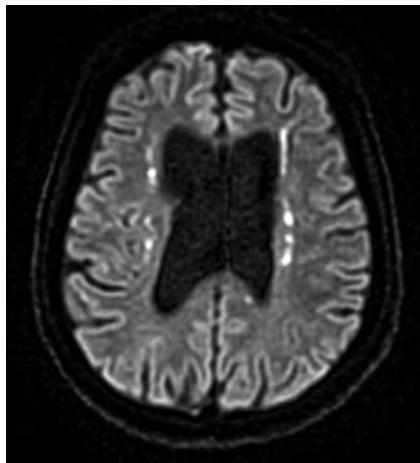


Рисунок. Многочисленные мелкие и неоднородные очаги ограничения диффузии паравентрикулярно в белом веществе

на вальпроевую кислоту 500 мг 2 раза в день и мемантин по 10 мг в сутки.

При генетическом тестировании подтверждена мутация гена *CSF1R*, что характерно для наследственной диффузной лейкоэнцефалопатии со сфероидами I типа.

09.07.2024 при осмотре пациента в динамике в неврологическом статусе незначительная положительная динамика в виде отсутствия интенции при выполнении координаторных проб, устойчивости в позе Ромберга, снижение выраженности брадилалии. В психическом статусе: шкала MMSE – 16 баллов. Тест с 12 карточками – самостоятельно вспомнила 2 слова без подсказок и дополнительно 5 слов с подсказками. Предложено назвать слова на букву «Л» за 1 минуту – названо 3 слова. Нарушено понимание прочитанного текста. Также выявлена алексия, акалькулия, аграфия.

Обсуждение

Таким образом, наша пациентка имела клиническую картину лейкоэнцефалопатии со сфероидами в виде когнитивных нарушений, синдрома паркинсонизма и судорожного синдрома. Первыми проявлениями НДЛС были когнитивные расстройства и бульбарные нарушения, затем присоединились симптомы паркинсонизма и судороги. Начало заболевания зафиксировано в 47 лет, что согласуется с данными литературы [1, 2], где средний возраст начала составляет 43 года. Заболевание имеет неуклонно прогрессирующее течение и сопряжено с тяжелым неврологическим дефицитом с грубой инвалидацией.

При лейкоэнцефалопатии со сфероидами деменция носит лобный характер и проявляется отсутствием критики, неадекватным поведением, нарушением внимания, снижением когнитивных функций, расторможенностью, нарушением личностных границ. В дебюте заболевания муж пациентки отметил нарушение сна и депрессивный фон настроения. Кроме лобной деменции у пациентки возникли расстройства высших корковых функций в виде элементов моторной афазии, аграфии, акалькулии.

Рутинные клинические, биохимические показатели, данные спинномозговой жидкости у пациентки не изменены.

Значительную роль в постановке диагноза лейкоэнцефалопатии со сфероидами имеет МРТ головного мозга. По данным томографии диагностическим признаком НДЛС является нарушение в белом веществе в виде гиперинтенсивности в режимах T2 и FLAIR, гипointенсивности в T1 (рис.). У пациентки с двух сторон в глубоких субкортикальных отделах лобно-теменной области и около-боковых желудочках головного мозга очаги сливного характера со вторичным расширением желудочковой системы и атрофией головного мозга. Учитывая, что пациентка имеет артериальную гипертонию, первоначально данные изменения на МРТ были расценены как проявления хронического нарушения мозгового кровообращения, что задержало постановку верного диагноза.

У пациентки исключались такие заболевания в рамках дифференциальной диагностики, как паркинсонизм, лобно-височная деменция, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, поздняя болезнь Александера, ЦАДАСИЛ, лейкодистрофия с вегетативными расстройствами, болезнь Крейтцфельда – Якоба.

Взрослая форма болезни Александера может начинаться во взрослом возрасте с двадцати до семидесяти лет с нарастающими нарушениями в пирамидных путях, мозжечке и стволе головного мозга. Болезнь Александера проявляется неуклонным прогрессированием неврологической симптоматики без явных когнитивных нарушений. Учитывая наличие когнитивной дисфункции, данная патология была исключена.

Патогенетического лечения в настоящее время не существует. Учитывая акинетико-риgidный синдром, пациентке назначался противопаркинсонический препарат, но без клинического эффекта.

Заключение

Таким образом, учитывая развитие генодиагностики и фармацевтической отрасли, исследование наследственных лейкоэнцефалопатий у взрослых имеет важное значение. Описанный нами клинический случай показывает сложность в дифференциальной диагностике при выявлении лейкоареозных очагов в головном мозге. Полиморфизм клинических проявлений лейкоэнцефалопатий и низкая информированность специалистов о данной патологии сопряжены со сложностями в постановке диагноза наследственных заболеваний. Пациент с коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями может иметь генетически обусловленную патологию. Поэтому знание данной патологии, полное клиническое и инструментальное исследование виде МРТ и генодиагностики позволяют правильно установить диагноз наследственных лейкоэнцефалопатий.

Список литературы / References

1. Lynch D.S., Rodrigues B.A., Zhang W.J. Clinical and genetic characterization of leukoencephalopathies in adults. *Brain*. 2017; 140 (5): 1204–1211.
2. Köhler W., Curiel J., Vanderwerf A. Adulthood leukodystrophies. *Nature Reviews Neurology*. 2018; 14 (2): 94–105.
3. Axelsson R., Roypta M., Sourander P., Akesson H.O., Andersen O. Hereditary diffuse leucoencephalopathy with spheroids. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*. 1984; 314: 1–65.
4. Rademakers R., Baker M., Nicholson A.M. Mutations in the colony stimulating factor 1 receptor (*CSF1R*) gene cause hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Nature Genetics*. 2011; 44 (11): 200–205.
5. Ridge SA, Worwood M, Oscier D. FMS mutations in myelodysplastic, leukemic, and normal subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 1990 Feb; 87 (4): 1377–80.
6. Tamimi RM, Brugge JS, Freedman ML. Circulating colony stimulating factor-1 and breast cancer risk. *Cancer Research*. 2008 Jan; 68 (1): 18–21.
7. Lin WL, Wszolek ZK, Dickson DW. Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids: ultrastructural and immunoelectron microscopy studies. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2010 Jul; 3 (7): 665–74.
8. Marotti J.D., Tobias S., Fratkin J.D. Adult onset leukodystrophy with neuroaxonal spheroids and pigmented glia: report of a family, historical perspective, and review of the literature. *Acta Neuropathologica*. 2004; 107: 481–488.

9. Konno T., Yoshida K., Mizuno T., Kawarai T., Tada M., Nozaki H., Ike-da S.I., Nishizawa M., Ondera O., Wszolek Z.K., Ikeuchi T. Clinical and genetic characterization of adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia associated with CSF1R mutation. *European Journal of Neurology*. 2017; 24 (1): 37–45.
10. Sundal C., Lash J., Aasly J., Oygarden S. Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids (HDLs): a misdiagnosed disease entity. *Journal of the Neurological Sciences*. 2012; 314 (1–2): 130–137.
11. Baba Y., Ghetti B., Baker M. C. Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids: clinical, pathologic and genetic studies of a new kindred. *Acta Neuropathologica*. 2006; 111: 300–311.
12. Van Gerpen J. A., Wider C., Broderick D. F. Insights into the dynamics of hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids. *Neurology*. 2008; 71 (12): 925–929.
13. Hancock N., Poon M., Taylor B., McLean C. Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2003; 74 (9): 1345–1347.

Участие авторов. О.П. Глинин – лечение пациента, написание теста статьи, Е.С. Остапчук – руководство лечением пациента, написание текста статьи, М. В. Малахов – рентгенологическая диагностика, обсуж-

дение результатов исследования. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. O.P. Glinin – patient treatment, writing the article text, E. S. Ostapchuk – patient treatment management, writing the article text, M. V. Malakhov – X-ray diagnostics, discussion of the research results. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Статья поступила / Received 21.01.2025
Получена после рецензирования / Revised 29.01.2025
Принята к публикации / Accepted 09.02.2025

Сведения об авторах

Остапчук Екатерина Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры неврологии¹, зав. неврологическим отделением². SPIN-код: 6877-6140. ORCID: 0000-0003-1176-4113

Глинин Олег Павлович, врач-ординатор, невролог¹. ORCID: 0009-0007-8911-2007

Малахов Максим Владимирович, врач лучевой диагностики². ORCID: 0009-0000-4277-5857

¹ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, Россия

² ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень, Россия

Автор для переписки: Остапчук Екатерина Сергеевна.
E-mail: ostapchuk2008@mail.ru

About authors

Ostapchuk Ekaterina S., PhD Med, associate professor at Dept of Neurology¹, head. Nnurological Dep². SPIN-код: 6877-6140. ORCID: 0000-0003-1176-4113

Glinin Oleg P., resident physician, neurologist¹. ORCID: 0009-0007-8911-2007

Malahov Maxim V., radiologist². ORCID: 0009-0000-4277-5857

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

² The Regional Clinical Hospital № 1, Tyumen, Russia

Corresponding author: Ostapchuk Ekaterina S. E-mail: ostapchuk2008@mail.ru

Для цитирования: Остапчук Е.С., Глинин О.П., Малахов М.В. Наследственная диффузная лейкоэнцефалопатия с аксональными сфероидами: описание клинического случая. Медицинский алфавит. 2025; (2): 56–59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-2-56-59>

DOI: 10.33667/2078-5631-2025-2-59-62

Биологические ритмы и функциональная асимметрия головного мозга

**И. А. Лебедев¹, Ю. В. Болдырева¹, К. Б. Абрамов², И. О. Муравьев¹,
Л. А. Данилова¹, Ю. С. Воронова¹, И. А. Аптекарь¹**

¹ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье обобщены сведения о функциональной асимметрии головного мозга и ее взаимосвязи с хронотипом человека. Обоснована необходимость учета распределения церебральных функций между полушариями мозга с целью повышения производительности труда, эффективности обучения и сохранения здоровья человека.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: функциональная межполушарная асимметрия мозга, индивидуальный профиль асимметрии, латерализация полушарий, тип организации нервной системы, леворукие, левши, левшество, хронотип, «сова», «голубь», «жаворонок».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Biological rhythms and functional asymmetry of the brain

**I. A. Lebedev¹, Yu. V. Boldyreva¹, K. B. Abramov², I. O. Muravyov¹,
L. A. Danilova¹, Yu. S. Voronova¹, I. A. Aptekar¹**

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

² V. A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

The article summarizes information about the functional asymmetry of the brain and its relationship with the human chronotype. The necessity of taking into account the distribution of cerebral functions between the hemispheres of the brain is substantiated in order to increase labor productivity, learning efficiency and preserve human health.

KEYWORDS: functional interhemispheric asymmetry of the brain, individual profile of asymmetry, lateralization of the hemispheres, type of organization of the nervous system, left-handed, left-handed, left-handedness, chronotype, «owl», «pigeon», «dark».

CONFLICT OF INTERESTS. The authors declare that there is no conflict of interest.

Цель исследования

Изучить особенности хронотипа у лиц с левосторонним профилем асимметрии.

Материалы и методы

Выборка испытуемых составила 500 студентов Тюменского государственного медицинского университета в возрасте от 18 до 26 лет. Для исследования биоритмологического типа организации нервной системы был применен тест Хорна-Остберга, а для определения межполушарной функциональной асимметрии использовались вопросник и экспериментальные пробы.

Результаты и обсуждения

Прежде чем отразить результаты проведенного исследования, необходимо разъяснить основные термины, встречающиеся в статье. Под индивидуальным профилем асимметрии (профиль латеральной организации нервной системы) подразумевают определенное сочетание функциональных асимметрий (моторной, сенсорной, психической), характерных для данного человека. Существующие представления о левшах или правшах, основанные только на мануальной асимметрии, являются неточным показателем латерализации полушарий мозга. Важно разделять понятия «леворукие» и «левши» (или «левшество»), а также «праворукие» и «правши».

Исходя из этого, выделяют три индивидуальных профиля асимметрии: правосторонний (с преобладанием левого полушария, или левополушарный), левосторонний (правополушарный) и смешанный. Леворукими называют людей с ведущей левой рукой, а левшами (левшество) – лиц с преобладанием левых частей тела (рука, нога, глаз, ухо) и двигательной активности вследствие устойчивого специфического правополушарного типа организации центральной нервной системы (ЦНС) [1, 2].

Под хронотипами понимают устойчивую временную периодизацию психофизиологического состояния человека. Для каждого из хронотипов подъем интеллектуальной и физической активности наступает в определенное время. «Жаворонками» называют рано встающих людей, пик их активности приходится на первую половину дня, «совы» – поздно просыпаются и поздно ложатся, в первой половине дня их активность крайне низка; «голуби» – промежуточный тип, к ним относятся лица, максимальная активность которых приходится на середину дня [2].

Распределение испытуемых по признаку церебральной латерализации функций было следующим. Наибольшую группу составили лица с правосторонним профилем (доминантная левая гемисфера) – 83 %. Левосторонний профиль асимметрии встречался у 5 % испытуемых, доля тех, кто занимал промежуточное между ними положение, равнялась 12 %.

Встречаемость ведущих правых частей тела была намного больше, но в связи с тем, что наибольший интерес представляет левшество, то первое место по частоте занимал ведущий левый глаз (32 %). Левшество уха наблюдалось несколько реже (27 %), на третьем месте по распространенности отмечалась ведущая левая нога (12 %), и реже всего, что совпадает с литературными данными, наблюдалась леворукость (7,4 %).

Ведущим глазом у 24 % лиц, включенных в исследование, с доминантной левой гемисферой был левый, этот глаз первым устремлял взор к предмету. Именно в левом глазу у этих лиц раньше включался механизм аккомодации, этот глаз управлял установкой подчиненного правого глаза. Такими же свойствами обладал правый глаз у 76 % «левополушарных» студентов.

Только у 15 % испытуемых с правосторонним профилем асимметрии ведущим является левое ухо, которое в данном случае лучше воспринимает высоту, силу, длительность и тембр звуков, а доминирование левой ноги над правой по частоте ее использования, скорости и точности движения встречается лишь у 3 % представителей этой группы.

Интересно, что среди левополушарных людей, удалось выявить тех, у кого преобладает левая рука, то есть тех, кого часто ошибочно называют левшами – 0,5 % (2 человека). Предпочтение в применении левой руки у таких людей может быть связано с вынужденным освоением работы этой рукой в результате травмы в раннем детстве правой руки с нарушением мышечного тонуса и движений в ней. Также можно выделить «социальную» леворукость в семьях с леворукими взрослыми, когда ребенок стремится подражать своим родителям.

Среди испытуемых со смешанным типом полушарного реагирования чаще всего выявлялось доминирование левого уха (79 %). Левшество глаза найдено у 70 % представителей этой группы. Правая нога играет ведущую роль у 61 % анкетированных, праворуких среди них было 89 %. Тут имеются своеобразный «перекрест» в виде различных комбинаций асимметрий. В обычных условиях сложно выявить доминирование одного полушария, однако в стрессовых ситуациях у таких лиц происходит переключение полушарий в пользу ведущего.

У 96 % лиц, составляющих экспериментальную группу, преобладающим было левое ухо, левая нога лидировала у 92 % испытуемых с правополушарным фенотипом реагирования, левшество руки отмечено у 84 % человек, а левшество глаза у 76 %. Стоит обратить внимание на то, что у 16 % тех, у кого выявлен левосторонний профиль асимметрии, это 4 человека, ведущей является правая рука.

Полученные данные позволяют констатировать высокий процент «сов» + «жаворонков» среди тех, у кого

функционально преобладает правая гемисфера мозга, «голубей» в этой группе выявлено в два раза меньше, чем среди лиц с доминантным правым полушарием (36 и 64% соответственно).

Противоположная тенденция отмечена у лиц с главенствующей левой гемисферой, «голубей» в этой группе было 62%, а на долю «крайних вариантов» приходилось 38%.

У лиц со смешанным типом полушарного реагирования соотношение «сов» + «жаворонков» и «голубей» соответствовало 1:1 (47,5 и 52,5 соответственно). Это дает возможность предположить наличие взаимосвязи между биоритмологическим типом организации нервной системы и функциональной асимметрией мозга.

Различие встречаемости представителей обоего пола среди трех групп биоритмологической организации ЦНС было недостоверным ($p>0,05$). Статистически незначимыми были и различия частоты мужчин и женщин в группах правого и левополушарного доминирования, а также среди испытуемых со смешанным типом гемисферного реагирования.

Основы латерализации функциональной активности мозга с доминирующей функцией одной гемисфера мозга являются генетически детерминированными.

Помимо генотипических факторов функциональной латерализации одного из полушарий головного мозга, второе место занимают факторы фенотипической адаптации, в том числе и биосоциальной, происходит совершенствование, усложнение и возможное изменение структуры межполушарного взаимодействия, что приводит к формированию индивидуального специфического профиля функциональной асимметрии активности нейросетей мозга [3–5]. Степень доминирования и характер распределения функций между гемисферами персонифицированы, и их функциональные характеристики имеют прямую зависимость с генетической патологией или адаптацией генотипа организма к факторам влияния со стороны внешней среды. Эти особенности максимально проявляются при выполнении сложных задач [4].

Понимание особенностей функциональной асимметрии будет способствовать формированию оптимальных условий для получения и усвоения знаний, приобретения практических навыков, формирования hard skills, soft, meta, transferable skills, что способствует эффективной и успешной реализации субъекта в профессиональной сфере, в процессе выполнения большинства видов человеческой деятельности. Последовательность реализации генотипической фенотипологии может быть ситуационно обусловленной в процессе роста и развития субъекта или быть сформированной в процессе реализации образовательных программ на стадии моделирования интеллекта и обучения.

Эти процессы формируют не только функциональную локализацию деятельности ЦНС, но и предопределяют компетенции (навыки) управления временем, одно- или многозадачности, локус контроля и сроки формирования зрелой личности в процессе жизнедеятельности.

При сравнительном анализе сведений, полученных в данном исследовании, с результатами более ранних исследований были выявлены устойчивые различия. Так, по данным Т. А. Доброхотовой и Н. Н. Брагиной

(1994), среди всей популяции наиболее часто встречалось левшество уха – 37%. Второе место занимало левшество ноги (26%), на третьем месте было левшество зрения (19%) и реже всего леворукость – 5%.

Такие различия говорят о необходимости дальнейшего изучения данной проблемы, можно предположить различные взаимоотношения описываемых параметров как в разных популяциях, так и их динамику с течением времени [6, 7].

В обычных условиях сложно выявить доминирование какой-то гемисфера у лиц с лидерством двух частей тела с одной стороны и двух с другой, однако в стрессовых ситуациях у таких лиц происходит переключение полушарий в пользу ведущего.

В заключение хотелось бы отметить, что проявления функциональной асимметрии мозга у каждого человека индивидуальны и разнообразны. У лиц с левосторонним профилем асимметрии ведущей из рук может оказаться правая, с правосторонним – левая. Поэтому существующие представления о левидах или правидах, основанные только на мануальной латерализации, не совсем верны. При оценке профиля межполушарной асимметрии необходимо учитывать совокупность всех признаков моторной, сенсорной, психической асимметрии.

Преобладание лиц с доминированием левого полушария головного мозга является основой для формирования условий жизни в человеческом обществе, приспособленных для большинства ее членов – правшей. Людям с левосторонним профилем асимметрии приходится адаптироваться к функциональным особенностям доминирующего социума и окружающей среды. Активная адаптация в процессе жизнедеятельности позволяет соответствовать требованиям научно-технического прогресса.

Присутствие активности правой руки среди лиц с левосторонним профилем асимметрии характеризует понятие «скрытое левшество». Категория таких лиц ошибочно считает себя правидаами, основываясь только на преобладании правой руки в двигательной активности. Такие люди чаще всего были переучены в процессе воспитания. По мнению Доброхотовой Т. А. и Брагиной Н. Н., это связано с отсутствием понимания настоящей причины леворукости, принятие ее в качестве патологии или дурной привычки. В связи с активностью правого полушария у таких людей наблюдаются особенности психической деятельности, характерные для левишей, которые максимально проявляются в ситуациях повышенной нагрузки.

Переученный левша сохраняет специфические особенности в сенсорной или нервно-психической деятельности, которые ярко проявляются в стрессовых ситуациях, требующих быстрого реагирования. Необходимо отметить, что в случае переучивания в раннем возрасте происходит негативное влияние на развитие речевой функции и снижение скорости ее формирования.

У лиц с преобладанием правого полушария выявляются особенности хронотипа, проявляющиеся в преобладании крайних вариантов – «жаворонков» и «сов», что свидетельствует о взаимосвязи функциональной асимметрии мозга с биоритмологическим типом организации нервной системы. Таким образом, учет профиля асимметрии, работо-

способности, особенностей режима активной деятельности необходим в обучении, профессиональной ориентации и отборе, так как приводит к повышению производительности труда, уменьшению числа аварийных ситуаций, сохранению здоровья каждого члена общества [8]. С точки зрения хронобиологии необходимо отметить, что в ряде случаев хронотип формируется в ответ на требования внешней социобиологической среды и является фактором тайм-менеджмента с целью эффективной адаптации к изменяющимся факторам внешней среды.

Выводы

1. Проведенное исследование показало, что частота встречаемости лиц с доминированием левого полушария мозга в исследуемой группе составила 83 %. Лидирующие левые части тела отмечались у 5 % респондентов, остальные испытуемые имели смешанный профиль. Это дает возможность судить о таком же соотношении среди жителей изучаемого региона.
2. Структура функционального преобладания тех или иных частей тела статистически значимо различалась у испытуемых с правополушарным и левополушарным доминированием.
3. У 16 % лиц, участвующих в исследовании, с доминантной правой гемисферой мозга ведущей являлась правая рука, что может быть результатом влияния социальных факторов в процессе развития. Эта группа представляет наибольший интерес для дальнейших исследований.
4. Среди анкетированных с правополушарным типом реагирования выявлена достоверно большая суммарная частота встречаемости «сов» и «жаворонков», чем «голубей» (64 и 36 % соответственно), т. е. преобладали полярные типы. У лиц с левополушарным доминированием имелось обратное взаимоотношение, распространенность среднего типа («голуби») почти вдвое превышала долю вместе взятых крайних вариантов («жаворонков» и «сов»). В группе

испытуемых со смешанным типом гемисферного реагирования данное соотношение равнялось 1:1. Таким образом, установлена статистически значимая взаимосвязь функциональной асимметрии мозга и его биоритмической организации.

Список литературы / References

1. Доброхотова Т. А., Брагина Н. Н. Функциональная асимметрия человека. М.: Медицина, 1981. С. 43–181.
Dobrokhotova T. A., Bragina N. N. *Functional asymmetry of man*. Moscow: Medicine, 1981. P. 43–181. (In Russ.).
2. Агаджанян Н. А., Шабатура Н. Н. Биоритмы, спорт, здоровье. М.: Физкультура и спорт, 1989. 208 с.
Agadzhanyan N. A., Shabatura N. N. *Biorhythms, sports, health*. M.: Physical culture and sports, 1989. 208 p. (In Russ.).
3. Антропова Л. К. Роль функциональной асимметрии мозга в выборе стратегии поведения индивида в стрессовой ситуации. Гуманитарные науки и образование в Сибири. Научно-практический журнал. 2010; 6: 46–55.
Antropova L. K. *The role of functional asymmetry of the brain in the choice of an individual's behavior strategy in a stressful situation. Humanities and education in Siberia. Scientific and practical journal*. 2010; 6: 46–55.. (In Russ.).
4. Александров С. Г. Функциональная асимметрия и межполушарные взаимодействия головного мозга: учебное пособие для студентов. Иркутск, ИГМУ, 2014. 62 с.
Aleksandrov S. G. *Functional asymmetry and interhemispheric interactions of the brain: a textbook for students*. Irkutsk, Irkutsk State Medical University, 2014. (In Russ.).
5. Аракелов Г. Г. Психофизиология стресса. Психофизиология / под ред. Ю. И. Александрова. М., 2010. С. 326–345.
Arakelov G. G. *Psychophysiology of stress. Psychophysiology* / edited by Yu. I. Alexandrov. Moscow, 2010. Pp. 326–345. (In Russ.).
6. Красильников Г. Т., Крачко Э. А., Мальчинский Ф. В. Значение индивидуального профиля функциональной асимметрии мозга в психологии и профориентации. Здоровье нации – основа процветания России: Материалы Хюблийской Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (12–13 мая 2016 г.); филиал РГСУ в г. Анапе. Краснодар, 2016. С. 146–149.
Krasilnikov G. T., Krachko E. A., Malchinsky F. V. *The significance of the individual profile of functional brain asymmetry in psychology and vocational selection. Population health is the basis of Russia's prosperity: Proceedings of the 10th anniversary All-Russian scientific and practical conference with international participation (May 12–13, 2016); branch of the Russian State Social University in Anapa. Krasnodar, 2016. pp. 146–149. (In Russ.).*
7. Лурия А. Р. Основы нейропсихологии. М.: Академия, 2013. 384 с.
Luria A. R. *Fundamentals of neuropsychology*. M.: Academy, 2013. 384 p. (In Russ.).
8. Москвин В. А., Москвина Н. В. Межполушарные асимметрии и индивидуальные различия человека. М.: Смысл, 2011. 368 с.
Moskvin V. A., Moskvina N. V. *Interhemispheric asymmetries and individual differences in humans*. Moscow: Smysl, 2011. 368 p. (In Russ.).

Статья поступила / Received 09.02.2025
Получена после рецензирования / Revised 11.02.2025
Принята к публикации / Accepted 12.02.2025

Сведения об авторах

Лебедев Илья Аркадьевич, д.м.н., доцент, проф. кафедры остеопатии с курсом традиционной медицины¹. ORCID: 0000-0001-5405-7182
Болдырева Юлия Викторовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры биохимии имени А.Ш. Бышевского¹. ORCID: 0000-0002-3276-7615
Абрамов Константин Борисович, к.м.н., зам. главного врача по нейрохирургии². ORCID: 0000-0002-1290-3659
Муравьев Илья Олегович, аспирант кафедры нормальной анатомии¹, врач-остеопат. ORCID: 0009-0004-4381-9451
Данилова Лина Андреевна, к.б.н., доцент кафедры биологии¹. ORCID: 0009-0007-0703-8748
Воронова Юлия Сергеевна, ассистент кафедры детских болезней и поликлинической педиатрии¹. ORCID: 0009-0007-6547-5137
Алтекарь Игорь Александрович, к.м.н., и.о. зав. кафедрой остеопатии и традиционной медицины¹, директор АНО «Тюменский институт мануальной медицины „Клиника семейной остеопатии“», директор НОУ ДПО «Тюменский институт остеопатической медицины», врач-остеопат, невролог, врач мануальный терапевт; главный специалист по остеопатии Уральского федерального округа. ORCID: 0009-0000-3612-402X

¹ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Тюмень, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Автор для переписки: Болдырева Юлия Викторовна. E-mail: tgma.06@mail.ru

Для цитирования: Лебедев И. А., Болдырева Ю. В., Абрамов К. Б., Муравьев И. О., Данилова Л. А., Воронова Ю. С., Алтекарь И. А. Биологические ритмы и функциональная асимметрия головного мозга. Медицинский алфавит. 2025; (2): 59–62. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-2-59-62>

About authors

Lebedev Ilya A., DM Sci (habil.), associate professor, professor at Dept of Osteopathy with a Course in Traditional Medicine¹. ORCID: 0000-0001-5405-7182
Boldyreva Yulia V., PhD Med, associate professor at Dept of Biochemistry named after A. Sh. Byshevsky¹. ORCID: 0000-0002-3276-7615
Abramov Konstantin B., PhD Med, deputy chief physician for Neurosurgery². ORCID: 0000-0002-1290-3659
Muravyov Ilya O., postgraduate student at Dept of Normal Anatomy¹. ORCID: 0009-0004-4381-9451
Danilova Lina A., PhD Bio Sci, associate professor at Dept of Biology¹. ORCID: 0009-0007-0703-8748
Voronova Yulia S., assistant at Dept of Children's Diseases and Outpatient Pediatrics¹. ORCID: 0009-0007-6547-5137
Aptekar Igor A., PhD Med, acting head of Dept of Osteopathy and Traditional Medicine¹, director of the Tyumen Institute of Manual Medicine 'Family Osteopathy Clinic', director of the Tyumen Institute of Osteopathic Medicine, osteopathic doctor, neurologist, chiropractor; chief specialist in osteopathy of the Ural Federal District. ORCID 0009-0000-3612-402X

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

² V. A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Boldyreva Yulia V. E-mail: tgma.06@mail.ru

For citation: Lebedev I. A., Boldyreva Yu. V., Abramov K. B., Muravyov I. O., Danilova L. A., Voronova Yu. S., Aptekar I. A. Biological rhythms and functional asymmetry of the brain. Medical alphabet. 2025; (2): 59–62. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-2-59-62>



Синдром кольцевой хромосомы 14 или $r(14)$. Клинические случаи

Л. Б. Новикова, Н. М. Файзуллина, А. П. Акопян, К. М. Зюльцле

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлены случаи эпилепсии у 2 больных с редкой наследственной патологией, связанной с хромосомной мутацией – делецией 14-й хромосомы. Описанные нами клинические наблюдения представляют профессиональный и научный интерес, так как относятся к раритетной неврологической патологии. Повышение осведомленности врачей о данной патологии будет способствовать его своевременной диагностике и лечению.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хромосомные заболевания, кольцевая хромосома, делеции, резистентная эпилепсия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ring chromosome 14 syndrome or $r(14)$. Clinical cases

L. B. Novikova, N. M. Faizullina, A. P. Akopian, K. M. Ziultsle

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

SUMMARY

The article presents cases of epilepsy in 2 patients with a rare hereditary pathology associated with a chromosomal mutation – deletion of chromosome 14. The clinical observations we have described are of professional and scientific interest, as they relate to a rare neurological pathology. Increasing the awareness of doctors about this pathology will facilitate its timely diagnosis and treatment.

KEYWORDS: chromosomal diseases, ring chromosome, deletions, resistant epilepsy.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflicts of interest.

В последние десятилетия развитие генетической науки привело к открытию ряда заболеваний с хромосомными мутациями. Среди мутаций выделяют делеции, дупликации, транслокации и инверсии. В случае делеции теряется часть генетической информации из-за потери удаленных участков генетической цепи. Такие мутации обозначаются как концевые делеции, при которых может сформироваться кольцевая хромосома. Подобная хромосомная патология является основой редких генетических заболеваний, таких как синдром кольцевой хромосомы 14 или $r(14)$.

Синдром кольцевой хромосомы 14, или $r(14)$, вызван одной аберрантной хромосомой 14, сломанные концы которой срастаются вместе, образуя кольцо [1]. Больные с $r(14)$ имеют одну копию аномальной хромосомы в некоторых или во всех своих клетках. В большинстве случаев патология носит спорадический характер и возникает как случайное событие во время раннего эмбрионального развития или во время формирования мужских и женских половых клеток. Первые научные данные об этом заболевании были представлены в 1971 г., и за последующий период в мире зарегистрировано менее 100 случаев синдрома $r(14)$. Эта патология представляет медицинский и научный интерес в связи с недостаточной изученностью [1, 2].

Фенотип хромосомы $r(14)$ характеризуется дисморфическими чертами лица, эпилептическими приступами с первого года жизни, умственной отсталостью и расстройством аутистического спектра [1, 3–10]. Как правило, дети с данной патологией невысокого роста, характерны микроцефалия, ретинопатия, рецидивирующие респираторные инфекции, вызванные проблемами с иммунитетом [1]. Начало эпилепсии при синдроме кольцевой хромосомы $r(14)$ обычно

приходится на первый год жизни ребенка [8, 9]. Эпилептические приступы (ЭП) в основном носят генерализованный или фокальный характер, могут проявляться сенсорными или поведенческими нарушениями, потерей сознания, а также потерей контроля над функциями тазовых органов [1].

Приводим описание двух клинических случаев синдрома кольцевой хромосомы $r(14)$ с рефрактерной эпилепсией.

Клинический случай № 1

В психоневрологическое отделение (ПНО) № 1 Детского центра психоневрологии и эпилептологии (ДЦПНиЭ) ГБУЗ РДКБ экстренно поступил ребенок 11 месяцев (2018 г.р.) из г. Кумертау Республики Башкортостан, где находился 31 день (с 08.01.2019 по 08.02.2019). Со слов матери, у ребенка на фоне полного благополучия возникли приступы судорог во сне и при засыпании, с подергиванием конечностей, нарушением сознания.

Этические аспекты. Ведение пациента осуществлялось сообразно принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Форталеза, Бразилия, 2013 г.). От родителей пациента получено информированное согласие для проведения клинико-лабораторно-инструментального анализа с последующей публикацией материала в журнале.

Анамнез заболевания. Ребенок от III беременности, протекавшей на фоне хронической гипоксии плода, диффузного узлового зоба матери; II родов. Во время беременности мать ребенка принимала эутирокс по поводу диффузного узлового зоба. Роды в 38–39 недель завершились плановым кесаревым сечением. При рождении масса тела ребенка 3190 г. Выписаны на 8-е сутки. До 10 месяцев развитие соответствовало возрасту, а с 11 месяцев задержка развития.

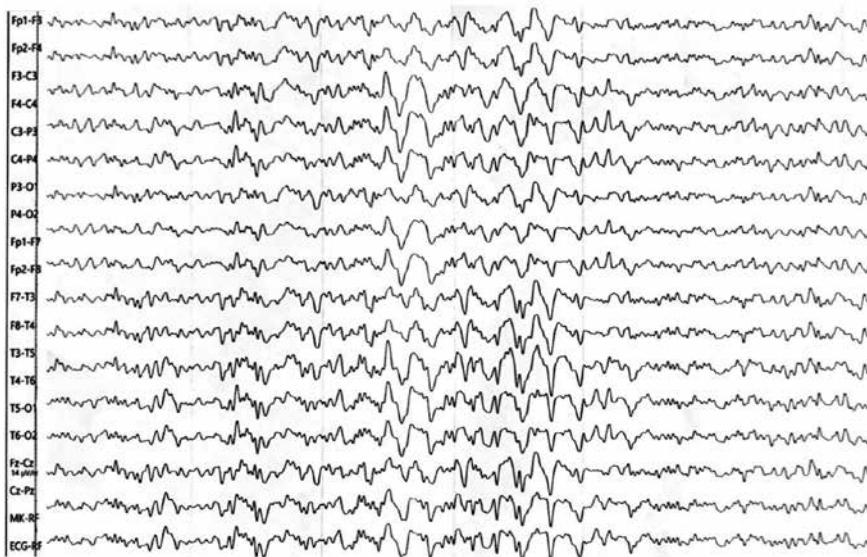


Рисунок 1. ЭЭГ в период эпиприступа, пациент К. (11 мес.), зарегистрированы редуцированные комплексы «пик – волна» амплитудой 40 мкв по всем отведениям длительностью 6 с, заканчивающиеся волнами дельта-диапазона амплитудой до 500 мкв с преобладанием в передних отведениях

Неврологический статус. На момент поступления общее состояние пациента средней степени тяжести. Сознание ясное. Окружность головы 43 см, макроцефальная конфигурации. Большой родничок закрыт. Имеются особенности строения лицевого черепа и скелета: эпикант, антимонголоидный разрез глаз (опущены наружные углы глазных щелей), плоская спинка носа, вывернутые ноздри, узкое нёбо, короткая шея, воронкообразная грудь; аномалии пигментации кожи и сетчатки. Зрачки D=S, реакция на свет живая. Взор фиксирует, за предметами следит. Глотание и фонация не нарушены. Голову держит, переворачивается, сидит, встает у опоры, передвигается у опоры, ходит с поддержкой. Тонус мышц – гипотония с обеих сторон. Опора на полные стопы. Патологические знаки отсутствуют. Менингеальных знаков нет. Познавательно-ориентированная деятельность с отставанием по возрасту. Задержка речевого развития.

Особенности течения эпилепсии. В отделении наблюдались ЭП, которые носили серийный характер – несколько приступов с интервалом в 5 минут, в течение которых сознание относительно восстанавливалось, с периодичностью каждые 2–3 дня. Во время приступа зрачки расширены, лицо гиперемировано, клонико-тонические судороги в течение нескольких секунд. При нарушении дневного сна (чуткий, беспокойный сон) приступы учащались.

Инструментальные методы обследования. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) при поступлении эпилептиформная активность отсутствует. Во время пребывания в стационаре запись проводилась неоднократно. Перед выпиской из отделения, на 30-й день пребывания в стационаре, на фоне противосудорожной терапии во время сна у ребенка произошел генерализованный тонико-клонический приступ (рис. 1).

На ночном видео-ЭЭГ-мониторинге через 2 недели после выписки из стационара: паттерны эпилептического приступа, эпилептиформная активность не зарегистрированы.

На магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ ГМ) при поступлении (от 11.01.2019): признаки кисты кармана Ратке (ККР) в виде образования жидкостной, кистоподобной структуры, размерами до 2×3×4 мм междуadenогипофизом и нейрогипофизом (рис. 2).

Через 2 недели после выписки из стационара на МРТ ГМ с контрастированием подтверждается киста кармана Ратке.

Киста кармана Ратке представляет собой доброкачественную анатомическую структуру, формирующуюся в результате аномальной инволюции кармана Ратке с развитием кист между адено- и нейрогипофизом. ККР – вторая по распространенности патология гипоталамо-гипофизарной области после аденом гипофиза, популяционная частота по данным аутопсий составляет от 13–33 %. Патогенетически ККР схожи с краинифарингиомами. Размеры ККР варьируют от нескольких

миллиметров до 4–5 см, содержимое, как правило, незначительно по объему и представляет собой смесь белка и холестерина. ККР чаще располагаются интра- или супраселлярно. Кисты кармана Ратке малого размера в основном характеризуются бессимптомным течением, в то время как крупные образования сдавливают близлежащие структуры – нервную ткань, зрительный перекрест, гипофиз, вызывая соответствующую симптоматику: головные боли (33–81 %), нарушение зрения (33–75 %), гипофизарную дисфункцию (19–81 %). В ряде случаев первым клиническим проявлением ККР является апоплексия гипофиза, сопровождающаяся выраженным головными болями, нарушением зрительной функции, тошнотой или рвотой. Диагностика ККР базируется на данных радиологических методов обследования – КТ и МРТ. Небольшие по размеру ККР с асимптоматическим течением не требуют лечения. Наличие эффектов компрессии (гиперпролактинемия, гипофизарный дефицит, сдавление зрительных нервов) является показанием к выполнению хирургического вмешательства. Как правило, задача операции сводится к дренированию содержимого кисты или разрушению ее стенки эндоназальным транссфеноидальным доступом [11].

Проводилась tandemная масс-спектрометрия, наследственных болезней обмена веществ не обнаружено.

Генетическое исследование: в связи с неоднозначной клинической картиной было решено провести кариотипирование (в январе 2019 года) в Республиканском медико-генетическом центре г. Уфы с целью выявления возможной хромосомной патологии. Выявлен кариотип мужской аномальный – кольцевая хромосома 14 (46XY, r(14)(p12q32)).

Выставлен диагноз: Q99.8 хромосомное заболевание, кольцевая 14 хромосома. Генерализованные тонико-клонические приступы, генерализованная генетическая эпилепсия. Задержка психоречевого развития, микроаномалии лицевого черепа.

Одной из основных задач лечебной тактики было купирование приступов. Монотерапия вальпроевой кислотой не дала ожидаемого результата, и ребенок был переведен на полiterапию противосудорожными препаратами: вальпроевая кислота (депакин® –

45 мг/кг/сут), леветирацетам (леветинол® – 50 мг/кг/сут), окссарбазепин (трилептгал® – 40 мг/кг/сут). Несмотря на комбинированную противосудорожную терапию тремя препаратами, у ребенка сохранялись серийные эпиприступы, но уменьшилась их периодичность: они стали возникать каждые 3–4 дня. Было решено отменить окссарбазепин и ввести в лечение фенобарбитал 0,5 мг/кг/сут, что дало положительный эффект, приступы купировались, общее состояние пациента несколько улучшилось – ребенок стал более активным в психоэмоциональной сфере.

На 31-е сутки пребывания в стационаре ребенок выписан домой с рекомендацией продолжить противосудорожную терапию под наблюдение невролога по месту жительства, при необходимости консультация эпилептолога.

Клинический случай № 2

Ребенок Х., 4 года 3 месяца (2019 г.р.), поступил в ПНО № 1 ДЦПНиЭ ГБУЗ РДКБ из Балтачевского района Республики Башкортостан в плановом порядке (в июне 2023 г.) с жалобами на неустойчивую походку, приступы судорог возобновились с февраля 2023 г., по поводу которых ребенок в отделение госпитализировался неоднократно.

Этические аспекты. Ведение пациента осуществлялось сообразно принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Форталеза, Бразилия, 2013 г.). От родителей пациента получено информированное согласие для проведения клинико-лабораторно-инструментального анализа с последующей публикацией материала в журнале.

Анамнез заболевания. Ребенок от VI беременности, II родов. Во время беременности мать перенесла острую респираторную вирусную инфекцию, хроническую гипоксию плода, были изменения в анализах: анемия, протеинурия, резус «+» кровь. Роды на 38-й неделе, с массой тела ребенка 3900 г, окружность головы 34 см, балл по шкале Апгар 7–9 баллов. Из роддома выписаны на 4-е сутки. Задержка моторного развития с 6 месяцев, задержка речевого развития с 11 месяцев. Ходит самостоятельно с 1 года 6 месяцев. Первые слова с 1 года.

Неврологический статус. На момент поступления общее состояние пациента

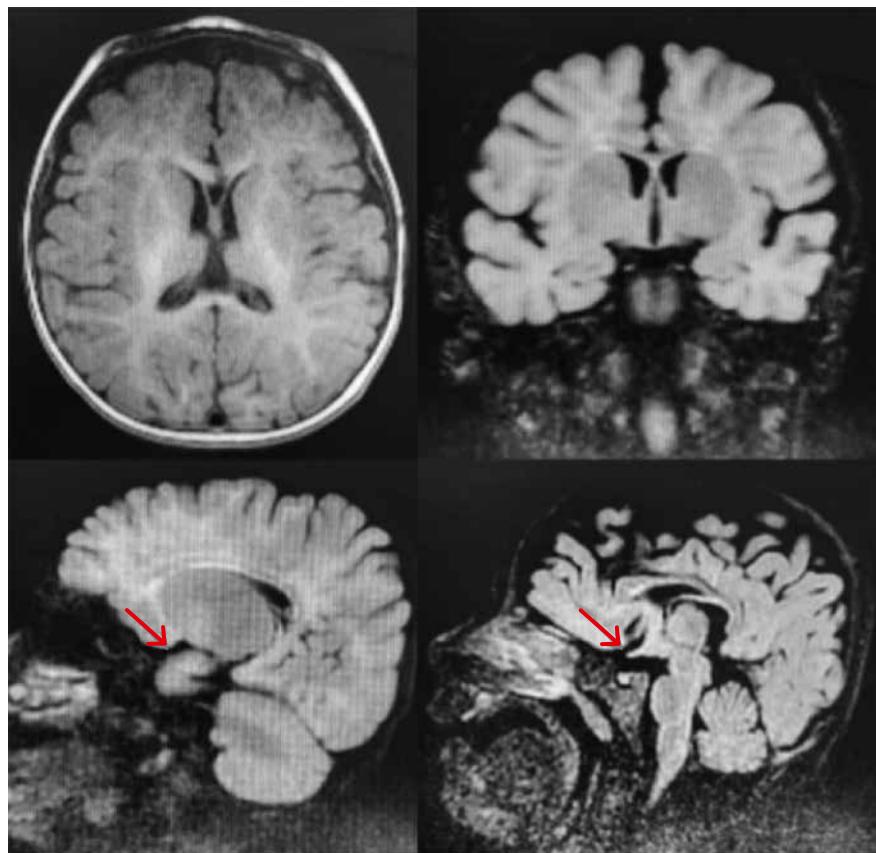


Рисунок 2. МРТ головного мозга пациента К. (11 мес.). Киста кармана Ратке

средней степени тяжести. Сознание ясное. Окружность головы – 48 см, большой родничок закрыт. Менингеальных знаков нет. Черепно-мозговые нервы: глазные щели D=S, зрачки D=S, фотопреракция живая, следит за предметами, альтернирующее косоглазие. Лицо симметричное. Глотание и фонация не нарушены. Гипотония мышц, D=S. Сухожильные рефлексы живые, D=S. Рефлекс Бабинского положительный с обеих сторон. Сидит, переворачивается, ходит самостоятельно с широкой базой. Гипермобильность суставов кистей. Познавательно-ориентировочная деятельность умеренно снижена, задержка речевого развития.

Особенности течения эпилепсии. Первый судорожный приступ наблюдался в 7 мес.: внезапная потеря сознания, генерализованные тонические судороги в конечностях, глазные яблоки заведены вверх. Длительность приступа от 1 до 2 минут. Приступы повторялись ежедневно первые 10 дней, затем 1–2 раза в неделю. С 15.11.2020 до 12.02.2023, когда приступы возобновились, но протекали мягче по выраженности судорожного компонента и продолжительности. В 3 года 10 мес. (12.02.2023) приступы с потерей сознания в виде генерализованных тонических судорог с последующим замиранием до 1 мин.

Инструментальные методы обследования. На ЭЭГ в возрасте 10 мес. во время сна регистрировались группы «сонных веретен» частотой 12–13 Гц в сочетании с К-комплексами, вертекс-потенциалами в центральных областях с переходом в дельта сон в виде высокоамплитудных, до 550 мкв, медленных волн, синхронных по всем областям.

В возрасте 1 года и 7 месяцев на ЭЭГ в состоянии сна регистрируется полиморфная медленноволновая активность. Эпилептиформная активность не зарегистрирована.

ЭЭГ в 4 года 3 месяца, во время записи произошел приступ (рис. 3).

На МРТ ГМ в возрасте 10 месяцев: локальное расширение большой цистерны мозга. На МРТ ГМ в 1 год 5 месяцев: локальное расширение большой цистерны мозга. На МРТ ГМ 3Т в 4 года 2 месяца (25.05.2023): изолированная гипоплазия нижних отделов червя мозжечка. Гипогенезия мозолистого тела. Незаращение прозрачной перегородки (рис. 4).

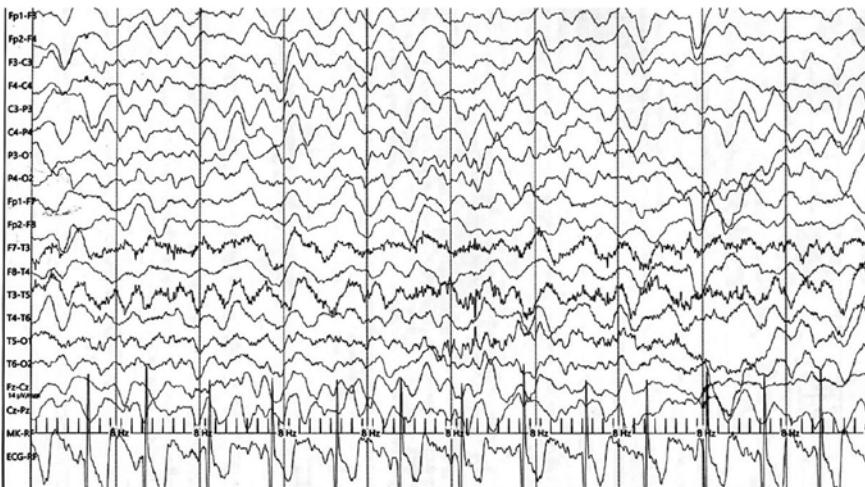


Рисунок 3. ЭЭГ во время эпиприступа пациента Х. (4 года и 3 месяца) длительностью до 2 минут с появлением миографических артефактов в височных областях, диффузными, ритмичными, редуцированными (замедленными) комплексами, острая волна-медленная волна, амплитудой до 300 мкв в лобно-височных областях

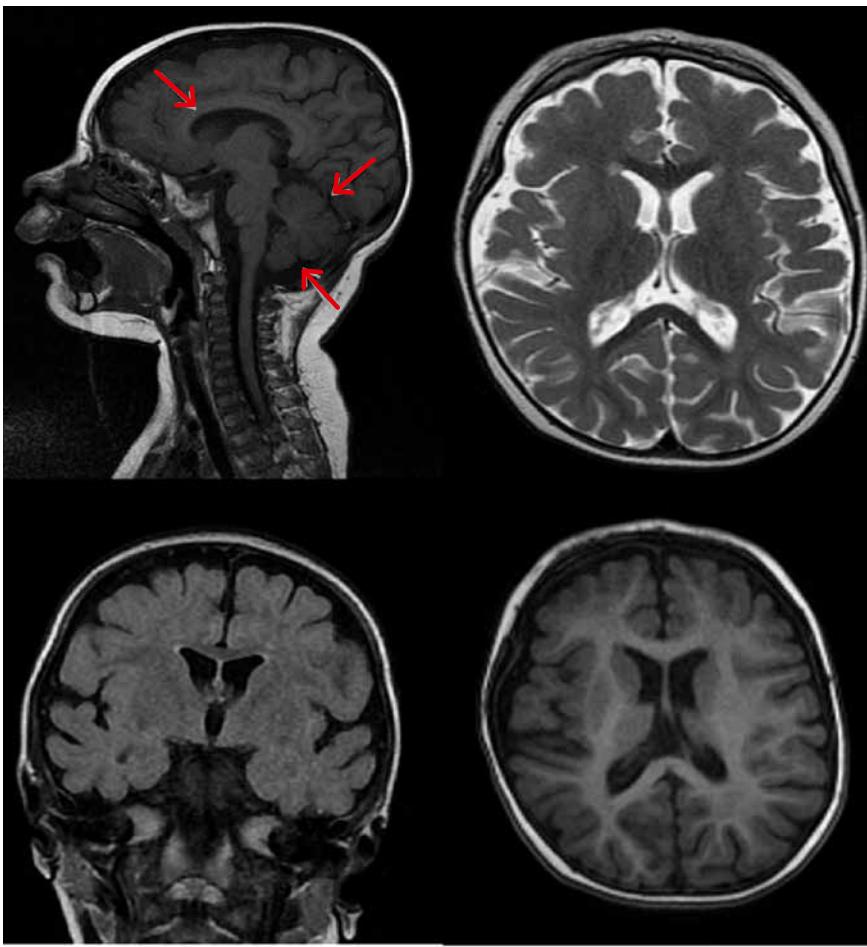


Рисунок 4. МРТ ГМ ребенка Х. (3 года и 2 месяца)

Выставлен диагноз: Q99.8 хромосомное заболевание, кольцевая 14-я хромосома. Тонические эпилептические приступы, генерализованная генетическая эпилепсия. Пирамидно-атактический синдром. Задержка психо-хореевого развития. Микроаномалии развития. Изолированная гипоплазия нижних отделов червя мозжечка. Гипогенезия мозолистого тела. Гипомобильность суставов кистей.

В Центральной районной больнице Балтачевского района проводилась противосудорожная терапия леветирацетамом и оксикарбазепином – без эффекта, в связи с чем ребенок был переведен в ПНО № 1 ДЦПНиЭ ГБУЗ РДКБ г. Уфы, где терапия была изменена: отменены прежние препараты, назначены валпроевая кислота (депакин сироп) с титрованием дозы 35 мг/кг/сут внутрь, топирамат с титрованием 4,5 мг/кг/сут. Данная схема оказалась эффективной, судороги прекратились, наблюдалась ремиссия в течение 2 лет 4 мес. С февраля 2023 г. дозировку антиэпилептических препаратов (АЭП) увеличили, приступы стали покороче, небольшой промежуток времени без приступов. Принимал депакин сироп 45 мг/кг/сут, топирамат 4,5 мг/кг/сут (учитывая, что ребенок растет и в весе прибавил). С 4 лет 2 мес. (с мая 2023 г.) до 4 года 4 мес. (до июля 2023 г.) зафиксированы приступы в виде замираний. Вновь госпитализирован в ПНО № 1 ДЦПНиЭ ГБУЗ РДКБ (июнь 2023 г.), коррекция дозы АЭП Депакин 45 мг/кг/сут, топирамат 7,5 мг/кг/сут, к лечению добавлен фенобарбитал с титрованием дозы до 1,5 мг/кг/сут, что привело к ремиссии. Во время последних повторных госпитализаций в марте 2024 г., далее повторно в феврале 2025 г. продолжалась противосудорожная терапия (учитывая вес 15 кг): препараты валпроевой кислоты по 3,5 мл (200 мг) × 3 р/д внутрь (40 мг/кг/сут, лекарственный мониторинг – 97 мкг/мл), топирамат 50 мг × 2 р/д внутрь (6,6 мг/кг/сут, лекарственный мониторинг – 5,7 мкг/мл), фенобарбитал 6,25 мг утром, 12,5 мг вечером (2 р/д) внутрь (1,25 мг/кг/сут). Кроме этого назначались этилметилгидроксипиридин 1,0 (50 мг) в/м № 10, биоптрон по полям (на область лица, шеи, область печени, область кистей), переменное магнитное поле на шейный отдел позвоночника, соллюкс

Во время последней госпитализации МРТ ГМ не проводилось.

Проводилась тандемная масс-спектрометрия в возрасте 10 месяцев: наследственных болезней обмена веществ не обнаружено.

Генетическое исследование. Кариотипирование проведено в Республиканском медико-генетическом центре г. Уфы (в ноябре 2020 г.) Выявлен кариотип мужской аномальный – кольцевая хромосома 14 (XY, r(14)(p11.1q32)).

Консультация логопеда: общее недоразвитие речи I уровня. Консультация психолога: задержка психического развития. Осмотр окулиста: OU альтернирующее косоглазие, ангиопатия сетчатки.

на область икроножных мышц. На момент наблюдения с июля 2023 г. приступы не наблюдались (медикаментозная ремиссия 1,5 года).

В динамике улучшился эмоциональный фон, улучшился тонус в конечностях. Приступов в отделении не было. Ребенок был выписан домой с рекомендацией наблюдения невролога по месту жительства.

Обсуждение

Поскольку другие хромосомные нарушения могут иметь сходные клинические признаки, для подтверждения диагноза необходимо проводить хромосомное тестирование. Метод цитогенетического исследования обычно может идентифицировать кольцевую хромосому, после того как с помощью молекулярного кариотипирования устанавливается терминальная делеция хромосомы 14q. В некоторых случаях r(14) может быть диагностирована внутриутробно с помощью амниоцентеза и/или взятия пробы ворсинок хориона [1]. Редкость данной патологии, сложность, наличие осложнений, дороговизна инвазивной диагностики, вариабельность фенотипа, включая отсутствие тяжелых врожденных пороков развития у детей с микроделециями, – все это приводит к недодиагностике пациентов на этапе пренатальной диагностики с последующей тяжестью лечения, медицинской, психосоциальной реабилитации детей в обществе.

Эпилепсия при хромосомной патологии по этиопатогенезу относится к наследственным эпилепсиям и, как показывают данные литературы и наши наблюдения, отличается фармакорезистентностью [12, 13]. Характеристикой резистентной эпилепсии являются трудности достижения стойкой ремиссии и регресс эпилептических приступов на фоне адекватной терапии двумя противосудорожными средствами [12]. В наших клинических наблюдениях диагноз хромосомного заболевания – мутация 14-й хромосомы – был выставлен на 11–12 мес. жизни пациентов после дебюта эпилептического приступа, которые в обоих случаях имели генерализованный характер. Учитывая генерализованный тип эпилепсии, в первом случае была начата монотерапия вальпроевой кислотой, но даже добавление еще двух противосудорожных средств не привело к купированию судорожных приступов. У второго пациента стартовая терапия начата двумя препаратами, которая оказалась неэффективной, проведена замена на два других противосудорожных средства, включая вальпроевую кислоту (депакин® в сиропе). Лечение двумя противосудорожными препаратами и добавление

третьего – оксикарбазепина – не привело к ремиссии, судорожные приступы продолжались. Положительный эффект был достигнут при добавлении к лечению фенобарбитала и отмене оксикарбазепина у обоих пациентов.

Заключение

У больных с кольцевой 14-й хромосомой эпилептические приступы являются одним из наиболее распространенных клинических симптомов. Эпилепсия при этой патологии отличается тяжестью течения и фармакорезистентностью. Таким образом, при наличии резистентной эпилепсии в младенчестве с задержкой развития по неизвестной причине следует провести хромосомный микроматричный анализ, панели генов эпилепсии (секвенирование следующего поколения (NGS)), секвенирование всего экзома (WES) и генетическое консультирование [13].

Список литературы / References

1. Ivanoff AE, Ivanoff CS. Ring chromosome 14 syndrome: what the dentist should know to manage children with r(14) effectively. *Folia Medica*. 2023; 65 (1): 20–29. <https://doi.org/10.3897/folmed.65.e71784>
2. Rinaldi B, Vaisfeld A, Amarri S, et al. Guideline recommendations for diagnosis and clinical management of Ring 14 syndrome-first report of an ad hoc task force. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2017; 12 (1): 69. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0606-4>
3. Vaisfeld A, Spartano S, Gobbi G, et al. Chromosome 14 deletions, rings, and epilepsy genes: A riddle wrapped in a mystery inside an enigma. *Epilepsia*. 2021; 62 (1): 25–40. <https://doi.org/10.1111/epi.16754>
4. Vasconcelos HM Jr, Vargas ME, Pennesi ME. Multimodal imaging of ring 14 syndrome associated maculopathy. *Ophthalmic Genet*. 2019; 40 (6): 541–544. <https://doi.org/10.1080/13816810.2019.1688839>
5. Zollino M, Ponzi E, Gobbi G, et al. The ring 14 syndrome. *European Journal of Medical Genetics*. 2012; 55 (5): 374–380. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2012.03.009>
6. Inceciik F, Hergüner MO, Mert G, et al. Ring chromosome 14 syndrome presenting with intractable epilepsy: a case report. *The Turkish Journal of pediatrics*. 2013; 55 (5): 549–551.
7. Zampini L, Zanchi P, Rinaldi B, et al. Developmental trends of communicative skills in children with chromosome 14 aberrations. *European Journal of pediatrics*. 2017; 176 (4): 455–464. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2859-2>
8. Specchio N, Trivisano M, Serino D, et al. Epilepsy in ring 14 chromosome syndrome. *Epilepsy Behav*. 2012; 25 (4): 585–592. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.09.032>
9. Giovannini S, Marangio L, Fusco C, et al. Epilepsy in ring 14 syndrome: a clinical and EEG study of 22 patients. *Epilepsia*. 2013; 54 (12): 2204–2213. <https://doi.org/10.1111/epi.12393>
10. Specchio N. Epilepsy in ring 14 chromosome syndrome. *Epilepsy Behav*. 2012; 25: 585–592.
11. Воротникова С.Ю., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Воронцов А.В., Владимирова В.П., Аверкиева Е.В. Эндокринные нарушения при наличии кисты кармана Ратке: представление клинического случая. Ожирение и метаболизм. 2016; 13 (4): 45–48.
12. Vorotnikova S. Yu., Dzeranova L. K., Pigarova E. A., Vorontsov A. V., Vladimirova V. P., Averkieva E. V. Endocrine disorders in the presence of Rathke's pouch cyst: presentation of a clinical case. *Obesity and Metabolism*. 2016; 13 (4): 45–48. [https://doi.org/10.14341/ome2016445-48 \(In Russ.\).](https://doi.org/10.14341/ome2016445-48)
13. Котов А.С., Фирсов К.В., Санду Е.А. Фармакорезистентная эпилепсия. Клиническая лекция. РМЖ. 2021; 6: 33–39.
14. Котов А.С., Фирсов К.В., Санду Е.А. Drug-resistant epilepsy. Clinical lecture. RMJ. 2021; 6: 33–39. (In Russ.).
15. Imaizuka G, Noguchi M, Tsukada K, et al. Partial epilepsy and developmental delay in infant with ring chromosome 14. *Genetic Counseling*. 2013; 24 (1): 81–83.

Статья поступила / Received 07.11.2024
Получена после рецензирования / Revised 28.01.2025
Принята к публикации / Accepted 01.02.2025

Сведения об авторах

Новикова Алия Бареевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой неврологии и нейрореабилитации. ORCID: 0000-0001-8469-1635
Файзулина Наиль Мухаметовна, ассистент кафедры неврологии и нейрореабилитации. ORCID: 0000-0001-6152-3460
Акопян Анаит Погосовна, к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрореабилитации. ORCID: 0000-0001-8436-5610
Зюльце Карина Маратовна, к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрореабилитации. ORCID: 0000-0002-8552-6233

ФГБОУ ВО «башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Автор для переписки: Зюльце Карина Маратовна. E-mail: sharapovakarina.2020@gmail.com

Для цитирования: Новикова А.Б., Файзулина Н.М., Акопян А.П., Зюльце К.М. Синдром кольцевой хромосомы 14 или r(14). Клинические случаи. Медицинский алфавит. 2025; (2): 63–67. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-2-63-67>

About authors

Novikova Lilija B., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Neurology and Neurorehabilitation. ORCID: 0000-0001-8469-1635
Faizullina Nailya M., assistant at Dept of Neurology and Neurorehabilitation. ORCID: 0000-0001-6152-3460
Akopian Anahit P., PhD Med, associate professor at Dept of Neurology and Neurorehabilitation. ORCID: 0000-0001-8436-5610
Ziultsle Karina M., PhD Med, associate professor at Dept of Neurology and Neurorehabilitation. ORCID: 0000-0002-8552-6233

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Corresponding author: Ziultsle Karina M. E-mail: sharapovakarina.2020@gmail.com

For citation: Novikova L.B., Faizullina N.M., Akopian A.P., Ziultsle K.M. Ring chromosome 14 syndrome or R(14). Clinical cases. Medical alphabet. 2025; (2): 63–67. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-2-63-67>