

ISSN 2078-5631 (Print)
ISSN 2949-2807 (Online)

Издаётся с 2002 года. Включен в Перечень ВАК

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 2 / 2026



Neurology
& Psychiatry

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Неврология и психиатрия (1)



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

Научный сайт журнала
www.med-alphabet.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 Синица

Адрес редакции

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

Главный редактор журнала

Сергей Сергеевич Петриков
д.м.н., проф., академик РАН

Руководитель проекта

«Неврология и психиатрия»
Светлана Владиславовна Фомина
medalfavit@inbox.ru

Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной
деятельности

Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК (К2).

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
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, 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»,
Индексы «Урал-Пресс»: 015670,
015671, 015672, 014355, 015673,
015674, 015675, 014400, 014160,
014824, 015676, 015677, 015678

Периодичность: 36 выпусков в год.
Подписано в печать 05.04.2026
Формат А4. Цена договорная.
© Медицинский алфавит, 2026

Содержание

- 7 Биопсихосоциальный подход к диагностике синдрома раздраженного кишечника в рамках функциональных расстройств и эффективность терапии антидепрессантом двойного действия дулоксетином (клинический случай)
Г. М. Дюкова, А. А. Макарова, Л. Х. Индейкина, Д. А. Дегтерев, А. И. Парфенов
- 13 Мультисистемная атрофия: обзор актуальных результатов клинических исследований новых препаратов (часть 2)
Е. В. Бриль, О. С. Зимнякова, О. Э. Тургунхужаев, Э. С. Багдасарова, И. А. Здоровец
- 19 Синдром Ламберта – Итона, ассоциированный с мелкоклеточным раком легкого: клинический случай и диагностические аспекты
Д. М. Меркулова, Д. С. Лезина, А. Н. Федорова, Е. Л. Плиева, Е. А. Полянская, Ю. А. Меркулов
- 26 Вторичная профилактика ишемического инсульта. Применение комбинации ацетилсалициловой кислоты с малыми дозами ривароксабана у лиц с мультифокальным атеросклерозом
А. С. Жигонова, Ю. Д. Богатенкова, Т. В. Вавилова, В. А. Сорокоумов, Е. А. Яковлева, Г. И. Шварцман, Е. В. Ерашева, А. Б. Белевитин
- 32 Роль генов дофаминергической системы в агрессии и асоциальном поведении
Н. В. Орлова, Г. Н. Суворов
- 37 Наследственная невропатия со склонностью к параличам от сдавления: обзор литературы и описание клинического случая
Ф. И. Девликамова, Д. Р. Сафина
- 42 Современные методы лечения цервикальной дистонии: роль физиотерапии
Н. Л. Силин, В. Ф. Прикулс
- 47 Цианокобаламин-дефицитная полинейропатия при ингаляционном воздействии закиси азота и тиамин-дефицитная полинейропатия на фоне болезни Шарко – Мари – Тута 1-го типа: два клинических наблюдения
Н. Ф. Руждид, Е. Р. Баранцевич, Т. В. Лалаян, Д. В. Татарчук, Ю. В. Эмануэль
- 51 Интероцептивная прецизионная дисрегуляция при вестибулярной мигрени
Е. М. Илларионова, Н. П. Грибова
- 55 Взаимосвязь биомеханических особенностей шейного отдела позвоночника и мигрени
М. В. Наприенко, Л. А. Жарашуева, Л. В. Сmealкина, В. А. Маскаев
- 62 Тренинг социальных навыков в структуре психосоциальной помощи больным параноидной шизофренией, самостоятельно обратившимся за психиатрической помощью
С. Н. Гончаренко

Журнал «Медицинский алфавит» включен в «Белый список» РЦНИ, 2 уровень; в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (II Кварталь) по специальностям:

- 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 (медицинские 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 (медицинские 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 медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

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

Образец для цитирования: Остроумова О.Д., Батюкина 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

Tatiana Sinitska

Alfred 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
RAS academician, 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 No. 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 36 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru

Price: free.

Signed for press: 05 April 2026.

© 2026 Medical Alphabet

Contents

- 7 **Biopsychosocial approach to the diagnosis of irritable bowel syndrome in the framework of functional disorders and the efficacy of therapy with the dual-acting antidepressant Duloxetine (clinical case)**
G. M. Dyukova, A. A. Makarova, L. Kh. Indeykina, D. A. Degterev, A. I. Parfenov
- 13 **Multiple system atrophy: a review of current results of new drug trials (part 2)**
E. V. Bril, O. S. Zimnyakova, O. E. Turgunkhujaev, E. S. Bagdasarova, I. A. Zdorovec
- 19 **Lambert – Eaton syndrome associated with small cell lung cancer: a case report and diagnostic insights**
D. M. Merkulova, D. S. Lezina, A. N. Fedorova, E. L. Plieva, E. A. Polyanskaya, Yu. A. Merkulov
- 26 **Secondary prevention of ischemic stroke. Use of a combination of acetylsalicylic acid with low doses of rivaroxaban in individuals with multifocal atherosclerosis**
A. S. Zhigunova, Y. D. Bogatenkova, T. V. Vavilova, V. A. Sorokoumov, E. A. Yakovleva, G. I. Shvartsman, E. V. Erasheva, A. B. Belevitin
- 32 **The role of dopaminergic system genes in aggression and antisocial behavior**
N. V. Orlova, G. N. Suvorov
- 37 **Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: literature review and clinical case report**
F. I. Devlikamova, D. R. Safina
- 42 **Contemporary management of cervical dystonia: the evolving role of physiotherapy**
N. L. Silin, V. F. Prikuls
- 47 **Cyancobalamine-deficiency polyneuropathy associated with nitrous oxide inhalation and thiamine-deficiency polyneuropathy in Charcot–Marie–Tooth disease type 1: two clinical cases**
N. F. Ruzhdi, E. R. Barantsevich, T. V. Lalayan, D. V. Tatarchuk, Yu. V. Emanuel
- 51 **Interoceptive precision dysregulation in vestibular migraine**
E. M. Illarionova, N. P. Gribova
- 55 **The relationship between the biomechanical features of the cervical spine and migraine**
M. V. Naprienko, L. A. Zharashueva, L. V. Smekalkina, V. A. Maskaev
- 62 **Social skills training in the structure of psychosocial assistance to patients with paranoid schizophrenia who independently sought psychiatric help**
S. N. Goncharenko

The Medical Alphabet is included into <https://www.rcsi.science/> and 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 (II q) in the following specialties:

- | | | | |
|--------|--|--------|--|
| 3.1.4 | Obstetrics and gynecology (Medical sciences), | 3.1.2 | Oral and maxillofacial surgery (Medical sciences), |
| 3.1.6 | Oncology, radiation therapy (Medical sciences), | 3.1.17 | Psychiatry and narcology (Medical sciences), |
| 3.1.7 | Dentistry (Medical sciences), | 3.1.19 | Endocrinology (Medical sciences), |
| 3.1.9 | Surgery (Medical sciences), | 3.1.21 | Pediatrics (Medical sciences), |
| 3.1.12 | Anesthesiology and resuscitation (Medical sciences); | 3.1.22 | Infectious diseases (Medical sciences), |
| 3.1.18 | Internal medicine (Medical sciences), | 3.1.25 | Radiation diagnostics (Medical sciences), |
| 3.1.20 | Cardiology (Medical sciences), | 3.1.30 | Gastroenterology and dietology (Medical sciences), |
| 3.1.23 | Dermatovenereology (Medical sciences), | 3.1.33 | Rehabilitation medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy (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), | | |

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., академик 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)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБУ «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 ФПОВ 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 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 преподавки 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)

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБУ «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»

Главный редактор серии

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

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

Сиволоп Юрий Павлович (Москва), д.м.н., проф. кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский 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

Шавловская Ольга Александровна (Москва), д.м.н., в.н.с. НИО неврологии НТП 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, RAS academician, 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, RASCI 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)

Ostroumova 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)

Sandrikov V. A., RASCI 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

Editor-in-Chief

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

Pufilina 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

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

Биопсихосоциальный подход к диагностике синдрома раздраженного кишечника в рамках функциональных расстройств и эффективность терапии антидепрессантом двойного действия дулоксетином (клинический случай)

Г. М. Дюкова, А. А. Макарова, Л. Х. Индейкина, Д. А. Дегтерев, **А. И. Парфенов**

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – наиболее часто встречаемое функциональное заболевание желудочно-кишечного тракта. Согласно Римским критериям IV, СРК представляет собой заболевание, при котором основным клиническим проявлением является абдоминальная боль, связанная с дефекацией, изменением формы и частоты стула. Дебют заболевания, как правило, острый и на фоне стрессовых событий, а в дальнейшем выраженное снижение качества жизни. В статье приводится подробная история пациента, у которого остро возникла диарея и развились типичные проявления функциональных нарушений в системе ЖКТ. Терапия антидепрессантом из группы СИОЗСН дулоксетином позволила купировать симптомы ЖКТ и значительно улучшить качество жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром раздраженного кишечника, биопсихосоциальная модель, висцеральная чувствительность, баллонно-дилатационный тест, дулоксетин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Biopsychosocial approach to the diagnosis of irritable bowel syndrome in the framework of functional disorders and the efficacy of therapy with the dual-acting antidepressant Duloxetine (clinical case)

G. M. Dyukova, A. A. Makarova, L. Kh. Indeykina, D. A. Degterev, **A. I. Parfenov**

A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

SUMMARY

Irritable bowel syndrome (IBS) is the most common functional gastrointestinal disorder. According to the Rome IV criteria, IBS is defined as a condition characterized by abdominal pain associated with defecation and changes in stool form and frequency. The onset of the disease is typically acute and associated with stressful events, and subsequently leads to a significant decline in quality of life. This article provides a detailed case report of a patient who developed acute diarrhea and typical manifestations of functional gastrointestinal disorders. Treatment with the SSNRI antidepressant Duloxetine relieved the gastrointestinal symptoms and significantly improved quality of life.

KEYWORDS: irritable bowel syndrome, biopsychosocial model, visceral sensitivity, balloon dilation test, duloxetine.

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

Список сокращений

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ФЗ ЖКТ – функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта
СРК – синдром раздраженного кишечника
ЦНС – центральная нервная система
ВС – висцеральная чувствительность
БДТ – баллонно-дилатационный тест
СИОЗСН – селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина.

List of abbreviations

GUT – gastrointestinal tract
FD GUT – functional diseases of the gastrointestinal tract
IBS – irritable bowel syndrome
CNS – central nervous system
VS – visceral sensitivity
BDT – balloon_dilatation test
SSNRI – selective inhibitor of the reuptake of serotonin and norepinephrine.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта. По данным разных авторов, его распространенность в популяции оценивается от 5 до 20 %, а заболеваемость составляет около 200 на 100 000 населения мира [15]. Основой клинической картины являются боли или дискомфорт в животе в сочетании с изменением характера и частоты стула [14, 35]. Эти проявления

могут варьировать как по выраженности проявлений, так и по времени: от вполне переносимых [30] до тяжелых, вызывающих полную социальную дезадаптацию, и от ежедневных симптомов до интервалов в недели или месяцы [3].

При этом больные СРК являются большой нагрузкой на экономику общества, т. к. они чаще обращаются за медицинской помощью, больше и чаще требуют дорогостоящих обследований и лечения [8, 9, 25].

Таблица 1

1. Острый дебют
2. Вариативность симптоматики и течения по локализации, ремиссиям, провоцирующим факторам, эффективности терапии (кратковременное облегчение после любого типа лечения с последующим ухудшением, необъяснимые «хорошие» и «плохие» дни)
3. Ассоциированные симптомы как в пределах ЖКТ, так и в других системах (соматические коморбидные, эмоциональные боли, вздутие, урчание, озноб, потливость, тахикардия, «паника»)
4. Ограничительное поведение (туалет в машине, строгие диеты, отказ от поездок, командировок, смена работы или места жительства)
5. Лекарственный абюз (обезболивающие, спазмолитики, антидиарейные)
6. Множество обследований (включая инвазивные) с негативными результатами
7. Профилактический прием препаратов «по требованию» (обезболивающих, антидиарейных, спазмолитиков и пр.)
8. Связь дебюта и обострений с психогенными факторами (отдельные и суммарный стрессы, конфликты, конкретные страхи)
9. Тревожная мнительность (сенситивность) как личностная черта
10. Эффективность психотропной терапии (медикаментозной и психотерапии)

Согласно последним Римским критериям IV пересмотра от 2016 г., основным критерием СРК является «боль в животе, связанная с актом дефекации, с изменением частоты и/или формы стула». Клинические проявления СРК должны присутствовать не менее 3 дней каждого месяца в течение последних 3 месяцев. Анамнез заболевания должен быть не менее 6 месяцев до обращения к специалистам [14, 35].

В зависимости от клинических проявлений выделяют СРК-диарейный вариант (D), СРК-запорный (Z), СРК-СМ, где могут присутствовать как диарея, так и запор [21, 26].

Условно пациентов с СРК разделяют на несколько подгрупп: спорадические СРК, постинфекционные (PI-IBS), которые определяются как внезапное появление симптомов IBS после гастроэнтерита у людей, у которых ранее не было желудочно-кишечных жалоб [20, 29, 31]. Подобные пациенты составляет около 6–17% пациентов с СРК. 3-ю группу представляют т.н. СРК-подобные синдромы у пациентов с органическими заболеваниями кишечника в стадии ремиссии или выздоровления.

Пока не существует биомаркеров для диагностики СРК [4, 27]. Диагноз обычно ставится гастроэнтерологами на основании негативных результатов тестов, исключающих органические варианты патологии ЖКТ.

Важно отметить, что даже при многолетнем течении СРК не связана с риском развития серьезного заболевания или с большей смертностью [24]. Кроме того, показано, что в большом проценте случаев (до 80%) СРК ассоциирована с другими заболеваниями функционального характера (хронические тазовые боли, интерстициальные

циститы, хроническая усталость, хроническое невестибулярное головокружение, гипервентиляционный синдром и пр.) [1, 32].

В настоящее время СРК считается типичным проявлением большого класса функциональных расстройств [2], обладающих определенными характеристиками, список которых представлен ниже в *таблице 1*:

Доминирующей концепцией патогенеза функциональных заболеваний вообще, и ЖКТ в частности, рассматривается биопсихосоциальная модель [28].

В настоящей статье мы приводим историю болезни пациента с многолетним рецидивирующим течением СРК, обследованного с точки зрения местного фактора (кишечника) и психосоциальных факторов (клинически и психометрически), а также успешно пролеченного антидепрессантом двойного действия (СИОЗСН) Дулоксетином.

Клинический случай

Пациент Е., 39 лет, обратился на консультацию к гастроэнтерологу в Московский клинический научный центр им. Логанова (МКНЦ) с жалобами на частый жидкий (водянистый), необильный (менее 250 мл) стул со слизью до 8 раз в дневное время, с императивными позывами, схваткообразными болями в животе перед актом дефекации, вздутие живота, боли в области сердца, слабость и быструю утомляемость, раздражительность, тревогу, беспокойство, снижение настроения, головную боль, сердцебиение, чувство познабливания.

Анамнез жизни и болезни. Дебют заболевания больной относит к 2002 году. В этот период он уволился из армии, но числился военным и ходил в военной форме лейтенанта, переехал из Петербурга в Москву, где ему обещали дать квартиру, но не дали, и пришлось снимать комнату, устроился на работу, где его положение было неопределенным и не выплачивали зарплату. В этот период к нему переехала жена, с которой они недавно поженились. Больной до сих пор считает этот период самым тяжелым в своей жизни.

Пациент ехал в электричке на работу и заснул, внезапно проснулся от сильной боли в животе и острейшего позыва на дефекацию. Понимая невозможность его удержать, больной тут же вышел из электрички и присел в придорожных кустах, чтобы опорожниться. В этой ситуации наряду с urgenностью ситуации более всего его волновала ее неприличность, а именно, что он был в военной форме. В беседе он несколько раз повторял фразу «Я был при форме». Он обратился к врачу, был госпитализирован, обследован и выписан с диагнозом «СРК». С тех пор периодически несколько раз в год по 2–3 дня он страдал от диареи, соблюдал диету, принимал лоперамид, доза которого постепенно дошла до 12 мг в день, и таким образом купировал эти эпизоды.

Пациент неоднократно амбулаторно обследовал ЖКТ (ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, фиброколоноскопия с илеоскопией), но органической патологии не обнаруживалось.

Настоящее обострение также началось остро в 2016 году. Больной рассказал, что у его матери, живущей на Дальнем Востоке, подозревали онкологическое заболевание, обследование не выявило онкологии, однако она повела себя странно; «заперлась в комнате и полгода не выходила и не хотела ни с кем разговаривать». В этот период пациент поехал навестить родителей, и они «сделали ему подарок» в виде «сертификата» на его обследование в отношении онкологического процесса в новом, современном, только что открывшемся медицинском центре.

Больной сдал анализы на онкомаркеры, результаты которых надо было ждать 2 недели, однако на следующий день после сдачи анализов у него появилась диарея, которая уже не прекращалась до визита в нашу клинику, т.е. в течение 2 лет.

За это время пациент неоднократно обследовался (ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, трижды фиброколоноскопия с илеоскопией), однако негативные результаты обследования не меняли тяжести диареи. Пациент проходил множество курсов лечения, включающего кишечные антисептики, миотропные спазмолитики, энтеросорбенты, ферменты, пробиотические препараты без стойкого терапевтического эффекта. Для коррекции дисбактериоза в 2017 г. проведены две трансфузии фекальной микробиоты, которые к положительному эффекту не привели. Эффективность всех курсов терапии была не более недели. Единственный препарат, который, по его мнению, был эффективен, – это лоперамид. Больной принимал его регулярно, и ежедневная доза дошла до 12 мг в сутки. Утром препарат принимался профилактически, когда необходимо было выходить из дома. Для этого был выработан определенный ритуал: накануне вечером больной не ел, утром принимал лоперамид, затем опорожнялся, потом опять лоперамид и дважды опорожнение, и только тогда он мог выйти из дома. Постепенно больному пришлось отказаться от хорошей работы и перейти на более низкооплачиваемую, отказаться от командировок, поездок в городском транспорте, отпусков в местах, где он не знал расположение туалетов. В конце концов пациент оборудовал свою машину биотуалетом и таким образом он мог перемещаться вне дома. Со слов больного, его максимальное время от ощущения позыва до дефекации составляет 10 минут. В ситуации, когда при позыве на стул нет возможности опорожнить кишечник, возникает паническая атака с нехваткой воздуха, тахикардией, ознобом, предобморочным состоянием и страхом.

Пациент характеризует себя как очень тревожного и мнительного человека, «если какие-то ощущения в сердце или перебои продолжаются 20 минут, то на следующий день обязательно пойду к врачу». Такой же характер у его отца. При беседе больной вспомнил эпизод из своего детства, когда, гуляя на улице со старшей сестрой, он не удержал стул, и дома сестра рассказала об этом в присутствии всех друзей. Пациент до сих пор помнит, как «было очень стыдно».

В связи с отсутствием эффекта от лечения больной стал искать работу вблизи от дома и даже предполагал переехать жить к родителям на Дальний Восток.

В ноябре 2018 г. пациент обратился в МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ и был госпитализирован в профильное кишечное отделение для уточнения диагноза и подбора терапии. В стационаре проведено комплексное обследование органов ЖКТ: илеоколоноскопия со взятием ступенчатой биопсии слизистой оболочки кишечника для исключения микроскопического колита, воспалительных заболеваний кишечника; при энтерографии и ультразвуковом обследовании органов брюшной полости выявлена гипертоническая дискинезия тонкой и толстой кишок, данных за болезнь Крона и опухоль тонкой кишки не получено. При эзофагогастродуоденоскопии с биопсией слизистой оболочки тонкой кишки признаков целиакии, болезни Уиппла, дисахаридазной недостаточности не выявлено, уреазный тест на хеликобактерную инфекцию – отрицательный.

Лабораторные показатели клинических анализов крови, мочи, кала оставались в пределах референсных значений.

Из специальных методов исследования: определялся кальпротектин с помощью иммуноферментного анализа. Проводился иммунохроматографический экспресс-метод исследования кала на наличие токсинов А и В – *Clostridium difficile*, проведена ПЦР-диагностика вирусных инфекций, содержание антител к бактериальным кишечным инфекциям в сыворотке – получены отрицательные результаты, в посеве кала патогенной микрофлоры не выявлено. Больному назначался водородный дыхательный тест, при котором признаков избыточного бактериального роста не обнаружено.

Для оценки висцеральной чувствительности (ВЧ) больному проводился баллонно-дилатационный тест (БДТ) с определением давления в прямой кишке [23].

Соответственно классификации Drossman D.A. [13] тяжесть течения СРК у больного была оценена как тяжелая.

Проведена оценка выраженности болевого синдрома по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и психометрических показателей – уровня актуальной и личностной тревоги [37], степени гастроэнтерологической тревожной чувствительности [19], уровня депрессии [5]. Качество жизни определялось при помощи опросника SF-36 [17] (физическое функционирование, общее состояние здоровья, социальная активность, эмоциональное состояние и психическое здоровье). Результаты исследований отражены в *таблицах 2 и 3*.

В результате комплексного обследования, включавшего анализ жалоб, анамнеза, результатов лабораторных и других параклинических исследований, включая психометрические показатели, больному был сформулирован диагноз: *СРК с диареей, тяжелого течения. Обсессивно-фобический синдром с паническими атаками, вторичная депрессия*.

Терапия. С учетом вышеизложенного пациенту был назначен антидепрессант из класса СИОЗИС двойного механизма действия дулоксетин в начальной минимальной дозировке с последующей постепенной титрацией до те-

Таблица 2
Показатели качества жизни по шкале SF-36
до и после 16-недельной терапии дулоксетином

Показатели	Нормативные значения (%)*	До лечения (%)	После лечения (%)
Физическое функционирование (Physical Functioning – PF)	55,15	30,00	100,00
Общее состояние здоровья (General Health – GH)	49,10	20,00	90,00
Жизненная активность (Vitality – VT)	52,20	25,00	85,00
Социальное функционирование (Social Functioning – SF)	52,27	12,50	87,50
Психическое здоровье (Mental Health – MH)	50,59	11,00	76,00

Примечание. * – нормативные данные приведены для здоровых мужчин возрастного диапазона 35–44 года.

Таблица 3
Динамика боли и психометрических показателей
после 16 недель терапии дулоксетином

Психометрические показатели	Нормативные данные	До лечения (баллы)	После лечения (баллы)
Уровень боли по ВАШ*	—	7	2
Актуальная тревога	≤ 30	49	31
Личностная тревога	≤ 30	42	34
Индекс висцеральной чувствительности	≤ 22	56	21
Уровень депрессии	≤ 9	22	6

Примечание. * – оценивалась максимальная интенсивность боли в момент позыва к дефекации.

Таблица 4
Динамика показателей баллонно-дилатационного теста до и после лечения
дулоксетином через 16 недель

Показатели	Норма*	До лечения	После лечения
	объем баллона, мл		
Первый позыв к дефекации	39±15	19	68
Интенсивный позыв	65±22	25	98
Максимально терпимый позыв	104±34	65	110

Примечание. * – нормативные показатели представлены по данным [23].

рапевтически эффективной дозы 60 мг в сутки. Через 1,5 месяца терапии отметил полное исчезновение болей, нормализацию стула и значительное улучшение настроения. Больной отказался от диеты, стал самостоятельно пользоваться городским транспортом.

На фоне проводимой терапии через 4 месяца (16 недель) была проведена оценка динамики клинических симптомов, показателей психометрического тестирования и данных БДТ.

Результаты терапии дулоксетином представлены в таблицах 2, 3, 4.

Таким образом, через 16 недель у больного достигнута ремиссия СРК, восстановлена трудоспособность, улучшилось качество жизни: исчезла необходимость биотуалета в машине, пациент смог вновь пользоваться общественным транспортом, отказался от приема лоперамида, однако постоянно имел его при себе. Клиническому улучшению соответствовало и существенное улучшение психометрических показателей.

По данным баллонно-дилатационного теста дулоксетин после 16 недель терапии продемонстрировал высокую эффективность в отношении висцеральной чувствительности, измеряемой по болевому порогу и порогу к дефекации (БДТ).

Дискуссия

Синдром раздраженного кишечника – хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта, которое может полностью нарушить профессиональную и личную жизнь пациента и при котором все имеющиеся сегодня методы исследования ЖКТ не выявляют патологических изменений. Главным критерием диагностики СРК в настоящее время является отсутствие каких-либо изменений (морфологических и биохимических) при исследовании ЖКТ. Таким образом, негативная диагностика органической патологии служит основным критерием СРК.

Проблема функциональных расстройств в разных системах организма активно разрабатывается последние 30 лет [32, 34]. В качестве патогенетической концепции ФР рассматривается биопсихосоциальная модель. Сегодня уже выявлены общие и характерные клинические проявления ФР, обнаружены закономерности психогенеза и течения, достаточно подробно изучены церебральные механизмы патогенеза функциональных синдромов. К последним относят прежде всего амиг-

далирно-гиппокампальный комплекс, префронтальную кору, поясную извилину, парабрахиальные и стволые ядра [33]. В реализации функциональных расстройств придают основное значение предшествующему опыту, смещению фокуса внимания к сигналам внутренних органов и нарушенному контролю – «Я» или феномену «Self-Agency» [22, 33]. Несомненно, в реализации центральных влияний участвуют местные факторы, которые включают в себя генетические факторы, микровоспаление, роль микробиоты, нарушение кишечной проницаемости, большая роль отводится нейроэндокринной системе кишечника.

И наконец, убедительно доказана эффективность психотропной терапии, в частности антидепрессантов [6, 10, 11, 16, 36].

В настоящей публикации мы представили типичную историю болезни пациента с тяжелым течением спорадического СРК, рассмотренную с точки зрения роли психосоциальных факторов.

Анализируя вышеприведенную историю болезни пациента Е., мы можем отметить ряд важных факторов, типичных для всех функциональных заболеваний:

1. Жизненная ситуация в период дебюта симптомов (непонятный статус на работе при большой ответственности; невозможность содержать семью, которая только что у него появилась. Со слов больного, «самый тяжелый период моей жизни»).
2. Дебют в виде острого позыва к опорожнению и сопровождающая его острая боль в животе возникли в состоянии измененного сознания в период перехода из сна в бодрствование (пробуждение).
3. Ургентность состояния, невозможность подавить позыв и страх не удержать стул.
4. Неприемлемая ситуация реализации этого позыва – опорожнение на виду у окружающих, в ближайших кустах при том, что больной был в военной форме. При беседе больной несколько раз подчеркивает, что был в военной форме, т.е. ситуация возможной «утраты лица» и статуса. Для больного военная форма была важным и единственным знаком его достойного статуса, поскольку все остальное было разрушено обстоятельствами новой жизни.
5. Рецидив заболевания непосредственно связан со страхом онкологического заболевания, возникшим на следующий день после сдачи анализов на онкологическое заболевание.
6. Эпизод острого стыда в детстве, связанный с непроизвольной утратой контроля над стулом и сообщением сестры об этом всем друзьям.
7. Появление панических атак с вегетативными и эмоциональными симптомами, ядром которых был страх не сдержать позыв.
8. Выраженное фобическое и ограничительное поведение, обусловившее полную социальную инвалидизацию больного (оборудование машины биотуалетом).
9. Вариативность симптоматики и течения (кратковременное облегчение после любого типа лечения).
10. Лекарственный абзус лоперамидом (до 12 таблеток в сутки) и его профилактический прием.
11. Множество обследований (включая инвазивные, с негативными результатами).
12. Типичная структура личности, включавшая нейротизм, тревожную чувствительность, мнительность, перфекционизм и пр.

Таким образом, мы видим, что у больного отсутствуют как в анамнезе, так и при детальном исследовании какие-либо указания на роль патогенных воздействий на ЖКТ как в дебюте, так и в течении заболевания. При многочисленных и адекватных обследованиях не обнаружено патологии ЖКТ.

Что же может быть ответственным за субъективно столь тяжелое состояние здоровья пациента?

Анализируя психосоциальный анамнез пациента, мы видим, что ключевое слово, прослеживаемое во всех значимых ситуациях, – это *страх*. Причем страх, *впервые* появившийся из-за неожиданно возникшего и ургентного

острого позыва в сочетании с болью. Это привело к поведению, которое было особенно значимо для пациента с точки зрения социальной репутации, т.е. *стыда*. Всплывший в момент психотерапии детский эпизод острого стыда, возможно, послужил моделью для манифестации симптома во взрослом состоянии. В последующем страх и стыд определили его поведение, которое заключалось в соблюдении диеты, многочисленных обследованиях и прохождении дорогостоящих курсов лечения, избегании ситуаций, где он не мог воспользоваться туалетом. В конце концов это привело к развитию социальной деморализации и вторичной депрессии.

Терапия. Биопсихосоциальная модель функциональных заболеваний обуславливает необходимость специфической терапии, включающей прежде всего психофармакотерапию и психотерапию [12]. Основными препаратами в этом плане являются антидепрессанты [16]. Необходимость их применения основана на 3 положениях: 1) у пациентов с ФЗ часто наблюдаются коморбидные психоэмоциональные синдромы – депрессия, тревога, фобии; 2) препараты указанной группы оказывают влияние как на висцеральную гиперчувствительность, так и на измененную моторику; 3) антидепрессанты обладают доказанной эффективностью в отношении хронических болевых синдромов.

В Римских критериях IV от 2016 г. «Трициклические антидепрессанты» (ТЦА) рекомендованы для терапии СРК, и до недавнего времени трициклические антидепрессанты рассматривались как основные в лечении подобных больных. Однако большое количество и выраженность побочных явлений ограничивают их применение, особенно при длительной терапии.

В последнее время для лечения СРК исследователи предлагают использовать антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата: серотонина и норадреналина (СИОЗСН). Представителем данной группы препаратов является дулоксетин, который помимо антидепрессивного действия эффективно купирует болевой синдром любой локализации, в том числе при ФЗ ЖКТ, развитие которых связано с нарушением функции ЦНС. За счет центрального сбалансированного и стабильного воздействия на серотонин и норадреналин дулоксетин среди всех представителей группы СИОЗСН уже в дозировке 60 мг эффективно и безопасно купирует болевой синдром, симптомы депрессии и тревожных расстройств. В России дулоксетин доступен, в частности, под торговым наименованием Дулоксента® (компания КРКА).

Проведены международные исследования по изучению эффективности дулоксетина при СРК, в которых препарат достоверно показал положительный эффект в купировании абдоминального болевого синдрома, тревоги и депрессии, что привело к улучшению качества жизни больных [7, 18].

Дулоксетин в отличие от ТЦА оказывает меньшее количество побочных эффектов и обладает более выраженным клиническим действием в отношении СРК.

В случае нашего пациента дулоксетин показал высокую эффективность в отношении как сугубо кишечных симптомов, так и эмоциональных и поведенческих.

Список литературы / References

1. Aaron LA, Buchwald DA. Review of the Evidence for Overlap among Unexplained Clinical Conditions. *Ann Intern Med.* 2001; 134 (9 Part 2): 868–881.
2. ABC of Medically Unexplained Symptoms. January Ed. Christopher Burton. 2013. BMJ Books. ISBN: 978-1-119-96725-5.
3. Agr us L, Sv rdsudd K, Nyr n O, Tibblin G. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology* 1995; 109: 671–680. [PMID: 7657095] 3, 11, 30–40.
4. Giovanni B, Stanghellini V. Biomarkers in IBS: when will they replace symptoms for diagnosis and management? *Gut.* 2009; 58: 1571–1575. PMID: 19923339. DOI: 10.1136/gut.2008.169672
5. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961; 4: 561–571.
6. Bixquet-Jim nez M, Bixquet-Pla L. Antidepressant therapy in functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Hepatol.* 2005 Oct; 28 (8): 485–92.
7. Brennan BP, Fogarty KV, Roberts JL, Reynolds KA, Pope HG Jr, Hudson JL. Duloxetine in the treatment of irritable bowel syndrome: an open-label pilot study. *Hum Psychopharmacol.* 2009 Jul; 24 (5): 423–8. DOI: 10.1002/hup.1038
8. Buono JL, Mathur K, Averitt AJ, Andrae DA. Economic Burden of Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea: Retrospective Analysis of a U.S. Commercially Insured Population. *Manag Care Spec Pharm.* 2017 Apr; 23 (4): 453–460. Epub 2016 Nov 21.
9. Canavan C, West J, Card T. The economic impact of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 40: 1023–34.
10. Clouse RE, Lustman PJ, Geisman RA, Alpers DH. Antidepressant therapy in 138 patients with irritable bowel syndrome: a five-year clinical experience. *Aliment Pharmacol Ther.* 1994 Aug; 8 (4): 409–16.
11. Drossman D. A. Functional Gastrointestinal Symptoms. Beyond Tricyclics: New Ideas for Treating Patients With Painful and Refractory. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 2897–2902. DOI: 10.1038/ajg.2009.341
12. Drossman D. A. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features and Rome IV / Drossman D. A. *Gastroenterology* 2016; 150 (6): 1262–1279.e2.
13. Drossman D. A. The Rome criteria process: diagnosis and legitimization of irritable bowel syndrome / Drossman D. A. *The American journal of gastroenterology.* 1999; 94 (10): 2803–2807.
14. Drossman DA, Chang, Chey, Kellow, Tack and Whitehead and Rome IV Committees. Rome IV-Functional GI Disorders. 2016.
15. El-Salhy Magdy, Gundersen Doris, Odd Helge Gilja, Jan Gunnar Hatlebakk, Hausken Trygve. Is irritable bowel syndrome an organic disorder? *World J Gastroenterol.* 2014 January 14; 20 (2): 384–400. bpgoffice@wjgnet.com DOI: 10.3748/wjg.v20.i2.384
16. Ford AC, NJ Talley, PS Schoenfeld, E M M Quigley, P Moayyedi. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2009; 58: 367–378. DOI: 10.1136/gut.2008.163162367
17. Jenkinson C, Layte R, Wright L, Coulter A. Manual and interpretation guide for the UK SF-36. Oxford: Health Services Research Unit, 1996.
18. Kaplan AJ, Michael D Franzen, P Nickell, Danielle Ransom, Paul J. Lebovitz An Open Label Trial of Duloxetine in Patients with Irritable Bowel Syndrome and Comorbid Generalized Anxiety Disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2014 Jan; 18 (1): 11–5. DOI: 10.3109/13651501
19. Labus JS, Bolus R, Chang L, Wiklund I, Naesdal J, Mayer EA, Naliboff BD. The visceral sensitivity index: development and validation of a gastrointestinal symptom-specific anxiety scale. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 8: 89–97.
20. Longstreth GF, Hawkey CJ, Mayer EA, Jones RH, Naesdal J, Wilson IK, Peacock RA, Wiklund IK. Characteristics of patients with irritable bowel syndrome recruited from three sources: implications for clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15: 959–964. PMID: 11421870.
21. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2006; 130: 1480–1491. PMID: 16678561 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.061
22. Mayer E. A., Labus J. S., Kirsten T., Cole S. W., Pierre B. Towards a systems view of IBS. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* advance online publication 25 August 2015. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.121

Сведения об авторах

Дюкова Галина Михайловна, д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник отделения неврологии. ORCID: 0000-0001-9805-1022

Дегтерев Даниил Александрович, к.м.н., зав. отделением неврологии. ORCID: 0000-0002-4550-1509

Индейкина Лилия Хасанбековна, к.м.н., зав. лабораторией функциональной диагностики заболеваний кишечника, врач-гастроэнтеролог отделения патологии кишечника. ORCID: 0000-0002-3829-3211

Макарова Алина Александровна, младший научный сотрудник лаборатории функциональной диагностики заболеваний кишечника, врач-гастроэнтеролог отделения патологии кишечника. ORCID: 0000-0003-1050-2437

Парфенов Асфольд Иванович, д.м.н., проф., зав. отделением патологии кишечника.

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Автор для переписки: Дюкова Галина Михайловна. E-mail: gdiukova@gmail.com

Для цитирования: Дюкова Г. М., Макарова А. А., Индейкина Л. Х., Дегтерев Д. А., Парфенов А. И. Биопсихосоциальный подход к диагностике синдрома раздраженного кишечника в рамках функциональных расстройств и эффективность терапии антидепрессантом двойного действия дулоксетином (клинический случай). *Медицинский алфавит.* 2026; (2): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-2-7-12>

23. Oblizajek N.R., Sangeetha Gandhi, Mayank Sharma et al. Anorectal pressures measured with high-resolution manometry in healthy people – Normal values and asymptomatic pelvic floor dysfunction. *Journal of the Neurogastroenterology and Motility.* 2019; 31 (8): e13597. DOI: 10.1111/nmo.13597
24. Owens DM Nelson DK Talley NJ. The irritable bowel syndrome: long-term prognosis and the physician-patient interaction. *Ann Intern Med.* 1995 Sep 15; 123 (6): 471. PMID: 76394521995 Jan 15; 122 (2): 107–12. DOI: 10.7326/0003-4819-122-2-199501150-00005
25. Spiegel BM. The burden of IBS: looking at metrics. *Curr Gastroenterol Rep.* 2009; 11: 265–269. PMID: 19615301.
26. Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, Jones R, Kumar D, Rubin G, Trudgill N, Whorwell P. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut.* 2007; 56: 1770–1798. PMID: 17488783 DOI: 10.1136/gut.2007.119446
27. Spiller RC. Potential biomarkers. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011; 40: 121–139. PMID: 21333904 DOI: 10.1016/j.gtc.2011.01.001
28. Tanaka Yukari, Motoyori Kanazawa, Shin Fukudo, and Douglas A Drossman. Biopsychosocial Model of Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011 Apr; 17 (2): 131–139.
29. Thabane M, Marshall JK. Post-infectious irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (29): 3591–3596.
30. Thompson WG, Heaton KW. Functional bowel disorders in apparently healthy people. *Gastroenterology.* 1980; 79: 283–288. PMID: 7399231.
31. Wang LH, Fang XC, Pan GZ. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut.* 2004; 53: 1096–1101.
32. Wessely S, Nimman C, Sharpe M. Functional somatic syndromes: one or many? *The Lancet.* 1999 Sept 11; 354: 936–939.
33. Дюкова Г. М., Голубев В. А. Функциональные неврологические расстройства. Диагностика и терапия. Москва: Медпресс-информ, 2022. 754 с.
34. Дюкова Г. М., Голубев В. А. Функциональные неврологические расстройства. Диагностика и терапия. Москва: Медпресс-информ, 2022. 754 с. (In Russ.).
35. Дюкова Г. М., Голубев В. А., Погромов А. П., Мнацаканян М. Г. Функциональные расстройства: современные представления о систематике клинических проявлений и патогенезе. (Обзор литературы). *Журнал неврологии и психиатрии* им. С. С. Корсакова. 2016; 116 (12): 115–120.
36. Дюкова Г. М., Голубев В. А., Погромов А. П., Мнацаканян М. Г. Функциональные расстройства: современные представления о систематике клинических проявлений и патогенезе. (Обзор литературы). *Журнал неврологии и психиатрии* им. С. С. Корсакова. 2016; 116 (12): 115–120. (In Russ.).
37. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Шелыгин Ю. А., Баранская Е. К., Белоус С. С., Белоусова Е. А., Бенишвили А. Г., Васильев С. В., Веселов А. В. и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021; 31 (5): 74–95.
38. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Шелыгин Ю. А., Баранская Е. К., Белоус С. С., Белоусова Е. А., Бенишвили А. Г., Васильев С. В., Веселов А. В. и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021; 31 (5): 74–95. (In Russ.).
39. Погромов А. П., Дюкова Г. М., Леонова М. Л. Психовегетативные аспекты функциональной желудочной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника, эффективность терапии дулоксетином. *Российский журнал гепатологии, гастроэнтерологии и колопроктологии.* 2012; 3: 26–32.
40. Погромов А. П., Дюкова Г. М., Леонова М. Л. Психовегетативные аспекты функциональной желудочной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника, эффективность терапии дулоксетином. *Российский журнал гепатологии, гастроэнтерологии и колопроктологии.* 2012; 3: 26–32. (In Russ.).
41. Ханин Ю. А. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч. Д. Спилберга. Л., 1976. 40 с.
42. Khanin Y. L. A Short Guide to the Application of the Reactive and Personal Anxiety Scale Spielberger. Leningrad, 1976. 40 p. (In Russ.).

Статья поступила / Received 01.04.2026
Получена после рецензирования / Revised 02.04.2026
Принята в печать / Accepted 03.04.2026

About authors

Dyukova Galina M., Dr Med Sci (habil.), professor, leading researcher at Dept of Neurology. E-mail: gdiukova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9805-1022

Degterev Danil A., PhD Med Sci, head of Dept of Neurology. ORCID: 0000-0002-4550-1509

Indeikina Liliya Kh., PhD Med Sci, head of Laboratory for Functional Diagnostics of Bowel Diseases, gastroenterologist at Dept of Bowel Pathology. ORCID: 0000-0002-3829-3211

Makarova Alina A., junior researcher at Laboratory for Functional Diagnostics of Bowel Diseases, gastroenterologist at Dept of Bowel Pathology. ORCID: 0000-0003-1050-2437

Parfenov Asfold I., Dr Med Sci (habil.), professor, head of Intestinal Pathology Dept.

A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Corresponding author: Dyukova Galina M. E-mail: gdiukova@gmail.com

For citation: Dyukova G. M., Makarova A. A., Indeikina L. Kh., Degterev D. A., Parfenov A. I. Biopsychosocial approach to the diagnosis of irritable bowel syndrome in the framework of functional disorders and the efficacy of therapy with the dual-acting antidepressant Duloxetine (clinical case). *Medical alphabet.* 2026; (2): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-2-7-12>



Мультисистемная атрофия: обзор актуальных результатов клинических исследований новых препаратов (часть 2)

Е. В. Бриль^{1,2}, О. С. Зимнякова¹, О. Э. Тургунхужаев¹, Э. С. Багдасарова¹, И. А. Здоровец¹

¹ ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного непрерывного образования» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Мультисистемная атрофия (МСА) представляет собой редкое нейродегенеративное заболевание с прогрессирующим течением, возникающее спорадически. Для МСА характерно сочетание вегетативных расстройств и двигательных нарушений, включая паркинсонический синдром, мозжечковую атаксию, пирамидные симптомы и другие проявления. Диагностика этого заболевания часто затруднена из-за разнообразия клинических проявлений и недостаточной информированности неврологов о данном заболевании, что приводит к ошибочным диагнозам или наблюдению пациентов у специалистов других направлений. В зависимости от преобладающих симптомов и локализации поражения в центральной нервной системе выделяют два клинических варианта МСА: паркинсонический (МСА-П, MSA-P) и мозжечковый (МСА-М, MSA-C). В данной статье представлены важные текущие доклинические и клинические исследования, сосредоточенные на замедлении прогрессирования МСА: препараты, нацеленные на патологический α -синуклеин, нейропротективные и противовоспалительные методы. Также представлены актуальные данные исследований препаратов, нацеленных на симптоматическое лечение МСА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мультисистемная атрофия, паркинсонизм, синуклеинопатия, иммунотерапия α -синуклеина, антисмысловые олигонуклеотиды.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Multiple system atrophy: a review of current results of new drug trials (part 2)

E. V. Bril^{1,2}, O. S. Zimnyakova¹, O. E. Turgunkhujaev¹, E. S. Bagdasarova¹, I. A. Zdorovec¹

¹ State Scientific Centre of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Centre n.a. A.I. Burnazyan, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

Multiple system atrophy (MSA) is a rare, sporadically occurring neurodegenerative disease with a progressive course. MSA is characterized by a combination of autonomic dysfunction and motor disturbances, including parkinsonian syndrome, cerebellar ataxia, pyramidal symptoms, and other manifestations. Diagnosis of this disease is often challenging due to the diversity of clinical presentations and insufficient awareness among neurologists, which can lead to misdiagnosis or patients being monitored by specialists in other fields. Depending on the predominant symptoms and the localization of lesions in the central nervous system, two main clinical variants of MSA are distinguished: parkinsonian (MSA-P) and cerebellar (MSA-C). This article presents important current preclinical and clinical studies focused on slowing the progression of MSA, including drugs targeting pathological α -synuclein, as well as neuroprotective and anti-inflammatory approaches. Current data on studies of drugs aimed at symptomatic treatment of MSA are also presented.

KEYWORDS: multisystem atrophy, parkinsonism, synucleinopathy, immunotherapy of α -synuclein, antisense oligonucleotides.

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

Введение

Мультисистемная атрофия (МСА) является спорадическим прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, которое характеризуется разнообразными двигательными расстройствами, а также более быстрым прогрессированием и сравнительно более выраженной вегетативной дисфункцией по сравнению с другими формами атипичного паркинсонизма и мозжечковых атаксий [1]. Основными клиническими признаками являются паркинсонический синдром и/или мозжечковые нарушения, сопровождающиеся ранним развитием вегетативной недостаточности, а также различные дегенеративные изменения в базальных ганглиях, нижних

оливах, мосте, мозжечке, боковых рогах спинного мозга и ядре Онуфа крестцового отдела спинного мозга.

Этиология МСА до сих пор остается во многом неясной.

С патоморфологической точки зрения МСА относится к синуклеинопатиям. В отличие от болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви, для которых характерны нейрональные включения α -синуклеина (тельца Леви), при МСА обнаруживаются тельца Паппа–Лантоса – глияльные цитоплазматические включения патологической изоформы α -синуклеина, отличающейся от таковой при болезни Паркинсона, что, вероятно, объясняет существенные различия в клиническом течении [2].

В настоящее время лечение пациентов с МСА ориентировано на коррекцию основных симптомов заболевания: медикаментозная терапия помогает скорректировать акинетико-ригидный синдром, ортостатическую гипотензию, скомпенсировать урологические проблемы и уменьшить частоту запоров. Значительное внимание в лечении МСА уделяется немедикаментозным методам, таким как физиотерапия и лечебная физкультура, проводятся мероприятия по профилактике ортостатической гипотензии и предотвращению падений.

Однако в связи с быстрым прогрессированием заболевания в настоящее время активно ведутся исследования по разработке новых препаратов, направленных на ингибирование олигомеризации и агрегации α -синуклеина (Anle138b; PBT434; CLR01), на его деградацию (ингибитор тирозинкиназы), иммунотерапию против α -синуклеина (PD01A, PD03A, PRX002). Кроме того, исследуются различные нейропротективные и противовоспалительные молекулы, а также появляются новые методы симптоматического лечения [3].

Лечение и клинические испытания

Как упоминалось ранее, в настоящее время лечение направлено в первую очередь на устранение симптомов. Однако областью интересов новых исследований и методов лечения по терапии МСА являются препараты, изменяющие течение болезни. Разрабатываемые молекулы предположительно должны повлиять на патогенетические факторы, лежащие в основе МСА, тем самым способствуя замедлению прогрессирования заболевания.

За последние два десятилетия количество клинических испытаний, направленных на модификацию течения МСА, значительно возросло, однако большинство из них завершились неудачей, возможно, из-за недостаточного понимания патогенеза заболевания и отсутствия ранней постановки диагноза [4].

Наиболее очевидной мишенью для препаратов является олигомер α -синуклеина. Другие подходы направлены на улучшение синаптической активности, восстановление протеостаза и нейропротекцию.

Далее будут подробнее рассмотрены наиболее перспективные текущие исследования, направленные на разработку методов лечения, изменяющих течение болезни МСА [3, 5–7].

Методы, воздействующие на патологический α -синуклеин

Стратегии лечения, направленные на α -синуклеин, получили широкое распространение и были оценены в клинических испытаниях. К ним относятся иммунотерапия, ингибирование агрегации α -синуклеина и генная терапия α -синуклеина с помощью антисмысловых олигонуклеотидов (АСО).

1. Иммунотерапия α -синуклеина

В последние годы появляется все больше доказательств в поддержку теории о том, что α -синуклеин в основном вырабатывается нейронами, где происходит его агрегация и прионоподобное распространение в олигодендроциты

через внеклеточную среду. Это стало веским основанием для воздействия на α -синуклеин во внеклеточном пространстве с помощью иммунотерапевтических подходов. Как активная, так и пассивная иммунизация, направленные на снижение уровня α -синуклеина, являются многообещающими иммунотерапевтическими методами, которые активно разрабатываются в настоящее время [8].

Для изучения активной иммунизации были использованы трансгенные мыши с избыточной экспрессией человеческого α -синуклеина, контролируемого промотором олигодендроцитарного основного белка миелина (MBP) – MBP- α -синуклеин – мышьяная форма α -синуклеина, которая специфически экспрессируется в олигодендроцитах [9]. В ходе исследования иммунизация препаратом AFF 1 снизила накопление α -синуклеина в олигодендроцитах, предотвратила демиелинизацию и нейродегенерацию, а также улучшила двигательные функции у мышей. Более того, увеличение количества клеток микроглии, в которых определяется α -синуклеин, позволяет предположить, что иммунизация AFF 1 стимулирует деградацию α -синуклеина микроглией [10]. Впоследствии, чтобы оценить безопасность и переносимость PD01A и PD03A у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) и ранней стадией МСА, была проведена 1 фаза исследований иммунизации на людях, которые показали, что препараты безопасны и хорошо переносятся, а PD01A вызывает быстрый и продолжительный иммунный ответ (2020) [11,12] (NCT01568099, NCT02216188, NCT02270489). Для определения эффективности вакцин и их способности замедлять прогрессирование МСА необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования.

В дополнение к упомянутой выше стратегии активной иммунизации в настоящее время разрабатываются некоторые методы лечения, основанные на пассивной иммунизации. Lu AF82422 – это моноклональное антитело человека, направленное против белка α -синуклеина, успешно прошедшее первую фазу исследований, оценивающую безопасность и переносимость антитела у здоровых добровольцев и пациентов с БП (NCT03611569).

Другие методы лечения на основе пассивной иммунизации в настоящее время изучаются только при БП, а не при МСА, но, учитывая, что механизм действия этих препаратов направлен против α -синуклеина, они, вероятно, будут полезны и при лечении МСА. Одним из таких препаратов является празинезумаб (PRX002). В первом исследовании на людях препарат показал хорошую переносимость [13, 14] (NCT02157714) и продемонстрировал эффективность по вторичным показателям, значительно отсрочив ухудшение состояния по шкале UPDRS (часть III), то есть по шкале оценки двигательной активности на 25–30%, а пациенты с более тяжелыми и быстро развивающимися симптомами, по-видимому, получили наибольшую пользу от терапии PRX002 (NCT03100149). На данный момент инициировано еще одно исследование фазы 2b (PADOVA) с участием пациентов с более выраженными симптомами, чем в предыдущем исследовании, чтобы дополнительно оценить влияние PRX002 на прогрессирование заболевания по шкале MDS-UPDRS (часть III) в долгосрочной перспективе (NCT04777331). Результаты исследования ожидаются к концу 2026 года.

2. Антисмысловые олигонуклеотиды

В качестве метода изменения экспрессии генов или белков антисмысловые олигонуклеотиды (АСО) все чаще используются в клинической практике для воздействия на различные гены, вызывающие многочисленные неврологические заболевания, такие как болезнь Альцгеймера (БА), спинальная мышечная атрофия (СМА) и болезнь Гентингтона (БГ). В частности, к уже одобренным препаратам относят Нусинерсен для лечения СМА, также недавно одобрили Казимерсен для лечения ДЦП [15, 16]. Кроме того, ожидаются результаты недавнего исследования 3-й фазы, оценивающего эффективность и безопасность интратекально вводимого препарата АСО RO7234292 (RG6042) у пациентов с БГ (NCT03761849). Описанные выше разработки позволяют предположить, что АСО, вероятно, станут новой важной категорией препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний.

Учитывая, что внутриклеточная агрегация α -синуклеина играет ключевую роль в патогенезе МСА, снижение выработки белка α -синуклеина с помощью АСО, нацеленных на ген SNCA (кодирующий α -синуклеин), является простым и многообещающим механизмом действия, хотя текущие исследования в этой области находятся на ранней стадии. АСО α -синуклеина продемонстрировали нейропротективный эффект и значительное снижение уровня α -синуклеина в спинномозговой жидкости и тканях мозга на животных моделях БП (2021) [17]. В настоящее время проводится первая фаза клинических испытаний на людях с интратекальным введением АСО ION464 (ранее известного как ВПВ 101) пациентам с МСА (NCT04165486). Результаты исследования стоит ожидать к 2027 году.

Поскольку синуклеинопатии характеризуются гиперфункцией гена SNCA, опосредованное АСО подавление α -синуклеина показало дозозависимое уменьшение его накопления в нейронах. Значимое уменьшение α -синуклеина происходило, если уровень мРНК SNCA возвращался к нормальным значениям [18]. Однако чрезмерное подавление α -синуклеина может иметь пагубное воздействие. Например, у мышей с полным подавлением синтеза α -синуклеином было выявлено снижение содержания дофамина в полосатом теле и компактной части черной субстанции (ЧСк) (2020) [19, 20]. Таким образом, достижение необходимого уровня α -синуклеина будет иметь решающее значение в терапии АСО.

3. Ингибирование агрегации α -синуклеина

Хотя α -синуклеин-позитивные глиально-цитоплазматические включения (тельца Паппа–Лантоса) являются патоморфологическим признаком МСА, тем не менее отсутствие эндогенной экспрессии α -синуклеина в олигодендроглии затрудняет понимание патогенеза. По этой причине борьба с агрегацией α -синуклеина рассматривается как одна из основных стратегий лечения МСА.

Anle138b – это низкомолекулярное соединение, которое воздействует на α -синуклеин и ингибирует его олигомеризацию и агрегацию в компактной части черной субстанции (ЧСк) и полосатом теле у мышей с болезнью Альцгеймера, замедляя прогрессирование заболевания [21–23].

Немецкая биотехнологическая компания успешно завершила первую фазу испытаний, в ходе которых Anle138b продемонстрировал отличный профиль безопасности и переносимости (NCT04208152). В настоящее время проводится еще одно исследование первой фазы, в котором оцениваются безопасность, переносимость, уровень в крови и эффективность перорального приема Anle138b у пациентов с БП (NCT04685265).

Кроме того, нарушение метаболизма железа предположительно является патогенным фактором при нейродегенеративных заболеваниях, поскольку было выявлено, что уровень железа повышается при БП и МСА [24, 25]. Железо может регулировать экспрессию α -синуклеина на уровне трансляции и способствовать агрегации α -синуклеина [26]. PBT434 (известный как АТН434) – это новый низкомолекулярный ингибитор агрегации α -синуклеина, перераспределяющий избыточное свободное железо [27–29]. По результатам исследования первой фазы выяснилось, что препарат безопасен и хорошо переносится, а также достигается необходимая концентрация в мозге здоровых людей (2019) [30] (U1111–1211–0052), в связи с чем начато исследование второй фазы, в ходе которого оценивается безопасность и эффективность АТН434 у пациентов с МСА (NCT05109091, NCT05864365).

Другим потенциальным кандидатом для снижения агрегации α -синуклеина является «молекулярный пинцет» CLR01, показавший в доклиническом исследовании предотвращение образования олигомерных форм α -синуклеина и замедление нейродегенерации в черной субстанции [31, 32]. Аналогичным образом VX-765, ингибитор каспазы-1, предотвращающий агрегацию α -синуклеина, снижал в исследованиях образование высокомолекулярных форм α -синуклеина и уменьшал нейродегенерацию, образование включений в моделях МСА на мышах [33].

Противовоспалительные методы

Появляется все больше свидетельств того, что воспаление играет весомую роль в патогенезе МСА: агрегированный α -синуклеин индуцирует активацию микроглии и астроглиоз, стимулирует секрецию провоспалительных цитокинов в микроглии и в конечном счете ухудшает течение заболевания. Таким образом, подавление активации микроглии или воспаления в целом рассматривается как потенциальный и многообещающий подход в терапии МСА.

Миелопероксидаза (МПО) – ключевой фермент, участвующий в выработке активных форм кислорода фагоцитами, способствует окислительному стрессу, который играет роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, таких как БА, БП и МСА [34–37]. На мышинной модели МСА было продемонстрировано, что ингибирование МПО уменьшает двигательные нарушения и защищает уязвимые нейроны в полосатом теле, ЧСк, коре мозжечка, ядрах моста и нижних оливных ядрах, что сопровождается снижением активации микроглии и внутриклеточных скоплений α -синуклеина [37].

AZD 3241 (известный как BHV-3241) – это мощный, селективный и необратимый ингибитор МПО, подавляющий активацию микроглии. Завершены исследования первой и второй фазы, по результатам которых препарат

показал улучшение активности микроглии, что подтверждает механизм действия AZD 3241 и расширяет возможности дальнейшего изучения AZD 3241 при БП и МСА [38] (NCT01457807, NCT01527695).

Нейропротективные методы

Убихинол – это восстановленная форма коэнзима Q10 (CoQ10), необходимая для функционирования митохондрий. Этот подход был разработан после выявления редких вариантов мутаций в гене COQ2 у пациентов с семейной формой МСА, участвующего в биосинтезе CoQ10 [39] (пока была выявлена исключительно в японской популяции). У пациентов наблюдалось снижение уровня CoQ10 в спинномозговой жидкости и тканях мозжечка. Кроме того, в дофаминергических нейронах, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) пациентов с МСА, наблюдались множественные нарушения регуляции митохондрий [40, 41]. В ходе исследований высокие дозы CoQ10 хорошо переносились здоровыми людьми, а у пациентов с МСА, получавших CoQ10, наблюдалось замедленное прогрессирование двигательных нарушений по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (2023) [42, 43]. Примечательно, что наблюдаемые улучшения нельзя было объяснить исключительно наличием у пациентов мутации COQ2. Тем не менее следует учитывать некоторые ограничения. Во-первых, в исследовании участвовало большинство пациентов с подтипом МСА-М. Во-вторых, выраженность эффекта (разница в 1,7 балла по моторной шкале UMSARS после 48 недель наблюдения) ниже той, что считается клинически значимой [44].

Экзендин-4 – аналог противодиабетического глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), снижающий уровень α -синуклеина и оказывающий протективный эффект на нигральные дофаминергические нейроны. В модели МСА на мышах препарат показал уменьшение олигомеров синуклеина и гибели клеток [45]. В настоящее время проводится рандомизированное открытое исследование 2-й фазы для оценки безопасности и эффективности Эксенатида (синтетического аналога экзендина-4) у пациентов с МСА (NCT04431713).

Симптоматическое лечение

Стоит упомянуть исследования, направленные на разработку препаратов, улучшающих качество жизни пациентов.

Наиболее распространенные мозжечковые симптомы у пациентов с МСА – это атаксия при ходьбе, атаксия конечностей и атактическая дизартрия. Предположительно, церебеллярные NMDA-рецепторы играют значительную роль в моторном обучении и координации, поэтому могут быть перспективной мишенью для лечения атаксии [46]. До 2023 г. проводилось исследование для оценки эффективности модулятора NMDA-рецепторов Tlsh2910, но из-за невозможности набрать необходимую выборку в период пандемии COVID-19 исследование было приостановлено (NCT03901638) [47].

Ортостатическая гипотензия – распространенный симптом у пациентов с МСА. Лечение мидодрином, периферическим селективным агонистом α 1-адренорецепторов,

является эффективным и хорошо переносимым средством для преодоления ортостатической гипотензии [48]. В настоящее время проводится рандомизированное двойное слепое исследование с двумя параллельными группами фазы 1, оценивающее влияние мидодрина и дроксидопы на артериальное давление у пациентов с МСА (NCT02897063) [49].

Дроксидопа (L-трео-3,4-дигидроксифенилсерин, L-трео-ДОФС) – это предшественник норэпинефрина, который повышает артериальное давление за счет своего превращения в норэпинефрин [50]. В настоящее время завершено плацебо-контролируемое двойное слепое рандомизированное исследование фазы 4, изучающее оптимальную дозировку дроксидопы у пациентов, страдающих от МСА [51]. Альтернативный подход к повышению уровня норэпинефрина заключается в блокаде переносчика норэпинефрина (ПНЭ). Ингибитор ПНЭ атомоксетин более эффективен в улучшении ортостатической гипотензии у пациентов с МСА, чем мидодрин [52]. Кроме того, пиридоистигмин способен усиливать влияние атомоксетина на артериальное давление и уменьшать ортостатические симптомы за счет усиления холинергической нейротрансмиссии [53]. В настоящее время завершилось исследование 2-й фазы для оценки эффективности атомоксетина у пациентов с МСА [54].

Также ожидаются результаты плацебо-контролируемого двойного слепого исследования фазы 2, оценивающего безопасность и переносимость ингибитора МАО-В и модулятора глутаматергической сигнализации (сафинамида) в качестве дополнительной терапии к препаратам леводопы для коррекции паркинсонизма у пациентов с МСА [55].

Обсуждение и заключение

Несмотря на значительный прогресс в понимании патологических механизмов, лежащих в основе мультисистемной атрофии (МСА), эффективных патогенетических методов лечения на данный момент не существует, в связи с чем необходимы дальнейшие научные исследования, чтобы выяснить, как взаимодействуют нейроны, олигодендроциты и другие типы глиальных клеток во время возникновения и прогрессирования заболевания.

В последние годы особое внимание уделяется разработке препаратов, воздействующих на ключевые патогенетические механизмы: ингибиторы агрегации α -синуклеина, антисмысловые олигонуклеотиды, иммунотерапия, а также нейропротективные и противовоспалительные средства.

За последние несколько десятилетий в клинических испытаниях было протестировано более 30 молекул, но, несмотря на большое количество перспективных препаратов, многие исследования провалились [5]. Отрицательные результаты контрастируют с многочисленными доклиническими исследованиями, показавшими положительные результаты для соединений, которые впоследствии оказались неэффективными, что подчеркивает важность лучшего понимания механизмов, лежащих в основе заболевания. Тем не менее ряд препаратов в ранних клинических исследованиях демонстрируют безопасность и потенциальную эффективность новых молекул, однако необходимы дальнейшие масштабные исследования для подтверждения их клинической значимости.

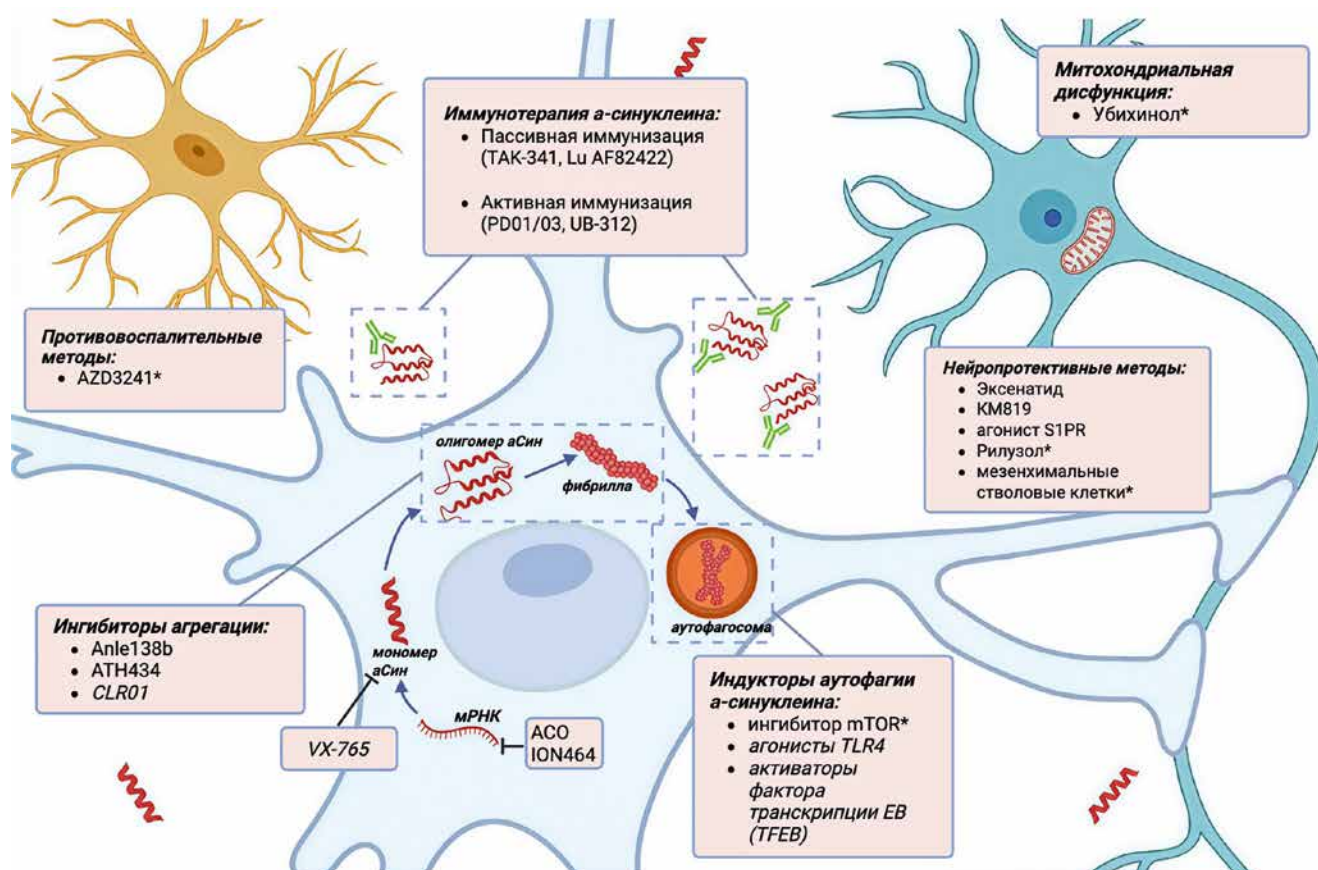


Рисунок. Изображены протестированные соединения и их предполагаемые точки приложения на клеточном уровне. Соединения, выделенные курсивом, в настоящее время находятся на стадии доклинических исследований. Завершенные исследования отмечены звездочкой (адаптировано по подобию изображения из статьи Bendetowicz D, Fabbri M, Sirna F. et al., 2024.) [3]. Создано на сайте <https://BioRender.com>

Симптоматическая терапия по-прежнему остается основой ведения пациентов с МСА, позволяя улучшить качество жизни и замедлить прогрессирование отдельных симптомов. Важную роль играют немедикаментозные методы, мультидисциплинарный подход и раннее выявление заболевания.

Список литературы / References

- Garg D, Srivastava AK, Jaryal AK, Rajan R, Singh A, Pandit AK, Vibha D, Shukla G, Garg A, Pandey RM, Prasad K. Is There a Difference in Autonomic Dysfunction Between Multiple System Atrophy Subtypes? *Mov Disord Clin Pract.* 2020 Apr 9; 7 (4): 405–412. DOI: 10.1002/mdc3.12936. PMID: 32373657; PMCID: PMC7197320.
- Yamasaki TR, Holmes BB, Furman JL, Dhavale DD, Su BW, Song ES, Cairns NJ, Koltzauer PT, Diamond MI. Parkinson's disease and multiple system atrophy have distinct alpha-synuclein seed characteristics. *J. Biol Chem.* 2019 Jan 18; 294 (3): 1045–1058. DOI: 10.1074/jbc.RA118.004471. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30478174; PMCID: PMC6341389.
- Bendetowicz D, Fabbri M, Sirna F, Fernagut PO, Foubert-Samier A, Saulnier T, Le Traon AP, Proust-Lima C, Rascol O, Meissner WG. Recent Advances in Clinical Trials in Multiple System Atrophy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2024 Apr; 24 (4): 95–112. DOI: 10.1007/s11910-024-01335-0. Epub 2024 Feb 28. PMID: 38416311.
- Heras-Garvin A, Stefanova N. MSA: From basic mechanisms to experimental therapeutics. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020 Apr; 73: 94–104. DOI: 10.1016/j.parkrel.2020.01.010. Epub 2020 Jan 23. PMID: 32005598.
- Liu M, Wang Z, Shang H. Multiple system atrophy: an update and emerging directions of biomarkers and clinical trials. *J. Neurol.* 2024 May; 271 (5): 2324–2344. DOI: 10.1007/s00415-024-12269-5. Epub 2024 Mar 14. PMID: 38483626; PMCID: PMC11055738.
- Sidoroff V, Bower P, Stefanova N, Fanciulli A, Stankovic I, Poewe W, Seppi K, Wenning GK, Krismer F. Disease-Modifying Therapies for Multiple System Atrophy: Where Are We in 2022? *J. Parkinsons Dis.* 2022; 12 (5): 1369–1387. DOI: 10.1023/JPD-223183. PMID: 35491799; PMCID: PMC9398078.
- Wan L, Zhu S, Chen Z, Qiu R, Tang B, Jiang H. Multidimensional biomarkers for multiple system atrophy: an update and future directions. *Transl Neurodegener.* 2023 Jul 28; 12 (1): 38. DOI: 10.1186/s40035-023-00370-0. PMID: 37501056; PMCID: PMC10375766.
- Henriquez G, Narayan M. Targeting alpha-synuclein aggregation with immunotherapy: a promising therapeutic approach for Parkinson's disease. *Explor Neurol Ther.* 2023; 3: 207–34. <https://doi.org/10.37349/ent.2023.00048>
- Mészáros L, Riemenschneider M, Gassner H, et al. Human alpha-synuclein overexpressing MBP29 mice mimic functional and structural hallmarks of the cerebellar subtype of multiple system atrophy. *Acta neuropathol commun.* 9, 682021; 9: 68. <https://doi.org/10.1186/s40478-021-01166-x>

- Mandler M, Valera E, Rockenstein E, Mante M. et al. Active immunization against alpha-synuclein ameliorates the degenerative pathology and prevents demyelination in a model of multiple system atrophy. *Mol Neurodegener.* 2015 Mar 19; 10: 10. DOI: 10.1186/s13024-015-0008-9. PMID: 25886309; PMCID: PMC4411775.
- Volc D, Poewe W, Kutzelnigg A, Lührs P. et al. Safety and immunogenicity of the alpha-synuclein active immunotherapeutic PD01A in patients with Parkinson's disease: a randomised, single-blinded, phase 1 trial. *Lancet Neurol.* 2020 Jul; 19 (7): 591–600. DOI: 10.1016/S1474-4422 (20) 30136-8. PMID: 32562684.
- Meissner WG, Traon AP, Foubert-Samier A, Galabova G. et al. AFF009 Study Investigators. A Phase 1 Randomized Trial of Specific Active alpha-Synuclein Immunotherapies PD01A and PD03A in Multiple System Atrophy. *Mov Disord.* 2020 Nov; 35 (11): 1957–1965. DOI: 10.1002/mds.28218. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32882100; PMCID: PMC7754431.
- Schenk DB, Koller M, Ness DK, Griffith SG. et al. First-in-human assessment of PRX002, an anti-alpha-synuclein monoclonal antibody, in healthy volunteers. *Mov Disord.* 2017 Feb; 32 (2): 211–218. DOI: 10.1002/mds.26878. Epub 2016 Nov 25. PMID: 27886407; PMCID: PMC5324684.
- Jankovic J, Goodman I, Safirstein B, Marmot TK. et al. Safety and Tolerability of Multiple Ascending Doses of PRX002/RG7935, an Anti-alpha-Synuclein Monoclonal Antibody, in Patients With Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2018 Oct 1; 75 (10): 1206–1214. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.1487. PMID: 29913017; PMCID: PMC6233845.
- Roberts TC, Langer R, Wood MJA. Advances in oligonucleotide drug delivery. *Nat Rev Drug Discov.* 2020 Oct; 19 (10): 673–694. DOI: 10.1038/s41573-020-0075-7. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32782413; PMCID: PMC7419031.
- Igarashi J, Niwa Y., & Sugiyama D. (2022). Research and development of oligonucleotide therapeutics in Japan for rare diseases. *Future Rare Diseases.* 2 (1), FRD 19. <https://doi.org/10.2217/frd-2021-0008>
- Cole TA, Zhao H, Collier TJ, Sandoval I. et al. alpha-Synuclein antisense oligonucleotides as a disease-modifying therapy for Parkinson's disease. *JCI Insight.* 2021 Mar 8; 6 (5): e135633. DOI: 10.1172/jci.insight.135633. PMID: 33682798; PMCID: PMC8021121.
- Morato Torres CA, Wassouf Z, Zafar F, Sastre D, Outeiro TF, Schüle B. The Role of Alpha-Synuclein and Other Parkinson's Genes in Neurodevelopmental and Neurodegenerative Disorders. *Int J. Mol Sci.* 2020 Aug 10; 21 (16): 5724. DOI: 10.3390/ijms21165724. PMID: 32785033; PMCID: PMC7460874.
- Abeliovich A, Schmitz Y, Fariñas I, Choi-Lundberg D. et al. Mice lacking alpha-synuclein display functional deficits in the nigrostriatal dopamine system. *Neuron.* 2000 Jan; 25 (1): 239–52. DOI: 10.1016/S0896-6273 (00) 80886-7. PMID: 10707987.
- Ninkina N, Tarasova TV, Chaprov KD, Roman AY. et al. Alterations in the nigrostriatal system following conditional inactivation of alpha-synuclein in neurons of adult and aging mice. *Neurobiol Aging.* 2020 Jul; 91: 76–87. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2020.02.026. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32224067; PMCID: PMC7242904.
- Wagner J, Ryazanov S, Leonov A, Levin J. et al. Anle138b: a novel oligomer modulator for disease-modifying therapy of neurodegenerative diseases such as prion and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2013 Jun; 125 (6): 795–813. DOI: 10.1007/s00401-013-1114-9. Epub 2013 Apr 19. PMID: 23604588; PMCID: PMC3661926.

22. Heras-Garvin A, Weckbecker D, Ryazanov S, Leonov A. et al. Anle138b modulates α -synuclein oligomerization and prevents motor decline and neurodegeneration in a mouse model of multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2019 Feb; 34 (2): 255–263. DOI: 10.1002/mds.27562. Epub 2018 Nov 19. PMID: 30452793; PMCID: PMC6492169.
23. Lemos M, Venezia S, Refolo V, Heras-Garvin A. et al. Targeting α -synuclein by PD03 AFFITOPE® and Anle138b rescues neurodegenerative pathology in a model of multiple system atrophy: clinical relevance. *Transl Neurodegener*. 2020 Sep 24; 9 (1): 38. DOI: 10.1186/s40035-020-00217-y. PMID: 32972456; PMCID: PMC7513530.
24. Dexter DT, Carayon A, Javoy-Agid F, Agid Y, Wells FR, Daniel SE, Lees AJ, Jenner P, Marsden CD. Alterations in the levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. *Brain*. 1991 Aug; 114 (Pt 4): 1953–75. DOI: 10.1093/brain/114.4.1953. PMID: 1832073.
25. Kaindlstorfer C, Jellinger KA, Eschböck S, Stefanova N, Weiss G, Wenning GK. The Relevance of Iron in the Pathogenesis of Multiple System Atrophy: A Viewpoint. *J. Alzheimers Dis*. 2018; 61 (4): 1253–1273. DOI: 10.3233/JAD-170601. PMID: 29376857; PMCID: PMC5798525.
26. Febbraro F, Giorgi M, Caldarola S, Loreni F, Romero-Ramos M. α -Synuclein expression is modulated at the translational level by iron. *Neuroreport*. 2012 Jun 20; 23 (9): 576–80. DOI: 10.1097/WNR.0b013e328354a1f0. PMID: 22581044.
27. Follmer C, Coelho-Cerqueira E, Yatabe-Franco DY, Araujo GD, Pinheiro AS, Domont GB, Eliezer D. Oligomerization and Membrane-binding Properties of Covalent Adducts Formed by the Interaction of α -Synuclein with the Toxic Dopamine Metabolite 3,4-Dihydroxyphenylacetaldehyde (DOPAL). *J. Biol Chem*. 2015 Nov 13; 290 (46): 27660–79. DOI: 10.1074/jbc.M115.686584. Epub 2015 Sep 17. PMID: 26381411; PMCID: PMC4646016.
28. Finkelstein DI, Billings JL, Adlard PA, Ayton S. et al. The novel compound PBT434 prevents iron mediated neurodegeneration and α -synuclein toxicity in multiple models of Parkinson's disease. *Acta Neuropathol Commun*. 2021 Sep 29; 9 (1): 161. DOI: 10.1186/s40478-021-01258-8. PMID: 28659169; PMCID: PMC5490188.
29. Finkelstein DI, Shukla JJ, Cherny RA, Billings JL, Saleh E, Stefanova N, Barnham KJ, Adlard PA. The Compound ATH434 Prevents Alpha-Synuclein Toxicity in a Murine Model of Multiple System Atrophy. *J. Parkinsons Dis*. 2022; 12 (1): 105–115. DOI: 10.3233/JPD-212877. PMID: 34744051; PMCID: PMC9028676.
30. Stamler D., Bradbury M., Wong C., Offman E. A First in Human Study of PBT434, a Novel Small Molecule Inhibitor of α -Synuclein Aggregation [S4.001]. *Neurology*. 2019; 92 (Suppl. 15): S4.001. https://doi.org/10.1212/WNL.92.15_supplement.S4.001
31. Herrera-Vaquero M, Bouquío D, Kallab M, Biggs K. et al. The molecular tweezer CLR01 reduces aggregated, pathologic, and seeding-competent α -synuclein in experimental multiple system atrophy. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019 Nov 1; 1865 (11): 165513. DOI: 10.1016/j.bbadis.2019.07.007. Epub 2019 Jul 16. PMID: 31319154; PMCID: PMC8425273.
32. Bengoa-Vergniory N, Faggiani E, Ramos-Gonzalez P, Kirkiz E. et al. CLR01 protects dopaminergic neurons in vitro and in mouse models of Parkinson's disease. *Nat Commun*. 2020 Sep 28; 11 (1): 4885. DOI: 10.1038/s41467-020-18689-x. PMID: 32985503; PMCID: PMC7522721.
33. Bassil F, Fernagut PO, Bezard E, Pruvost A, Leste-Lasserre T, Hoang QQ, Ringe D, Pefsky GA, Meissner WG. Reducing C-terminal truncation mitigates synucleinopathy and neurodegeneration in a transgenic model of multiple system atrophy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016 Aug 23; 113 (34): 9593–8. DOI: 10.1073/pnas.1609291113. Epub 2016 Aug 1. PMID: 27482103; PMCID: PMC5003293.
34. Green PS, Mendez AJ, Jacob JS, Crowley JR, Growdon W, Hyman BT, Heinecke JW. Neuronal expression of myeloperoxidase is increased in Alzheimer's disease. *J. Neurochem*. 2004 Aug; 90(3):724–33. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02527.x. PMID: 15255951.
35. Choi DK, Pennathur S, Perier C, Tieu K, Teismann P, Wu DC, Jackson-Lewis V, Vila M, Vonsattel JP, Heinecke JW, Przedborski S. Ablation of the inflammatory enzyme myeloperoxidase mitigates features of Parkinson's disease in mice. *J. Neurosci*. 2005 Jul 13; 25 (28): 6594–600. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0970-05.2005. PMID: 16014720; PMCID: PMC6725426.
36. Gray E, Thomas TL, Belmouni S, Scolding N, Love S. Elevated activity and microglial expression of myeloperoxidase in demyelinated cerebral cortex in multiple sclerosis. *Brain Pathol*. 2008 Jan; 18 (1): 86–95. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2007.00110.x. Epub 2007 Nov 27. PMID: 18042261; PMCID: PMC8095620.
37. Stefanova N, Georgievska B, Eriksson H, Poewe W, Wenning GK. Myeloperoxidase inhibition ameliorates multiple system atrophy-like degeneration in a transgenic mouse model. *Neurotox Res*. 2012 May; 21 (4): 393–404. DOI: 10.1007/s12640-011-9294-3. Epub 2011 Dec 8. PMID: 22161470.
38. Jucaite A, Svenningsson P, Rinne JO, Cselényi Z. et al. Effect of the myeloperoxidase inhibitor AZD3241 on microglia: a PET study in Parkinson's disease. *Brain*. 2015 Sep; 138 (Pt 9): 2687–700. DOI: 10.1093/brain/awv184. Epub 2015 Jul 1. PMID: 26137956.
39. Multiple-System Atrophy Research Collaboration. Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. *N Engl J Med*. 2013 Jul 18; 369 (3): 233–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1212115. Epub 2013 Jun 12. Erratum in: *N Engl J Med*. 2014 Jul 3; 371 (1): 94. PMID: 23758206.
40. Monzio Compagnoni G, Kleiner G, Samarani M, Aureli M. et al. Mitochondrial Dysregulation and Impaired Autophagy in iPSC-Derived Dopaminergic Neurons of Multiple System Atrophy. *Stem Cell Reports*. 2018 Nov 13; 11 (5): 1185–1198. DOI: 10.1016/j.stemcr.2018.09.007. Epub 2018 Oct 18. PMID: 30344007; PMCID: PMC6234905.
41. Nakamoto FK, Okamoto S, Mitsui J, Sone T. et al. The pathogenesis linked to coenzyme Q10 insufficiency in iPSC-derived neurons from patients with multiple-system atrophy. *Sci Rep*. 2018 Sep 21; 8 (1): 14215. DOI: 10.1038/s41598-018-32573-1. PMID: 30242188; PMCID: PMC6155102.
42. Mitsui J, Matsukawa T, Uemura Y, Kawahara T. et al. High-dose ubiquinol supplementation in multiple-system atrophy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *E Clinical Medicine*. 2023 Apr 14; 59: 101920. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.101920. PMID: 37256098; PMCID: PMC10225719.
43. Mitsui J, Matsukawa T, Tanaka M, Saito-Sato. et al. (2022). Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1 study to evaluate the safety and pharmacokinetics of high doses of ubiquinol in healthy adults. *Neurology and Clinical Neuroscience*. 10 (1): 14–24. DOI: 10.1111/ncn3.12566
44. Krümer F, Seppi K, Wenning GK, Abler V, Papapetropoulos S, Poewe W. Minimally clinically important decline in the parkinsonian variant of multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2016 Oct; 31 (10): 1577–1581. DOI: 10.1002/mds.26743. PMID: 27474888
45. Bassil F, Cannon MH, Vital A, Bezard E, Li Y, Greig NH, Gulyani S, Kapogiannis D, Fernagut PO, Meissner WG. Insulin resistance and exendin-4 treatment for multiple system atrophy. *Brain*. 2017 May 1; 140 (5): 1420–1436. DOI: 10.1093/brain/awx044. PMID: 28334990; PMCID: PMC6248513.
46. Sanchez-Perez A, Llansola M, Cauli O, Felipe V. Modulation of NMDA receptors in the cerebellum. II. Signaling pathways and physiological modulators regulating NMDA receptor function. *Cerebellum*. 2005; 4 (3): 162–70. DOI: 10.1080/14734220510008003. PMID: 16147948.
47. Tilsh2910 for Ataxia and Gut Microbiota Alteration in Patients of Multiple System Atrophy. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03901638>
48. Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC, Kaufmann H, Brown DC, Coghlan CH, Rubin M, Fouad-Tarazi FM. Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med*. 1993 Jul; 95 (1): 38–48. DOI: 10.1016/00029343(93)90230-m. PMID: 7687093.
49. Effects of Midodrine and Droxidopa on Splanchnic Capacitance in Autonomic Failure. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02897063>
50. Duda JE, Lee VM, Trojanowski JQ. Neuropathology of synuclein aggregates. *J. Neurosci Res*. 2000 Jul 15; 61 (2): 121–7. DOI: 10.1002/1097-4547(20000715)61:2<121::AID-JNR1>3.0.CO;2-4. PMID: 10878583.
51. Sustained Effect of Droxidopa in Symptomatic Neurogenic Orthostatic Hypotension (RESTORE). Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02586623>
52. Ramirez CE, Okamoto LE, Arnold AC, Gamboa A, Diedrich A, Choi L, Raj SR, Robertson D, Biaggioni I, Shibao CA. Efficacy of atomoxetine versus midodrine for the treatment of orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension*. 2014 Dec; 64 (6): 1235–40. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04225. Epub 2014 Sep 2. PMID: 25185131; PMCID: PMC4231172.
53. Okamoto LE, Shibao CA, Gamboa A, Diedrich A, Raj SR, Black BK, Robertson D, Biaggioni I. Synergistic Pressor Effect of Atomoxetine and Pyridostigmine in Patients With Neurogenic Orthostatic Hypotension. *Hypertension*. 2019 Jan; 73 (1): 235–241. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11790. PMID: 30571543; PMCID: PMC6309809.
54. Norepinephrine Transporter Blockade, Autonomic Failure. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02796209>
55. Safinamide for Multiple System Atrophy (MSA). Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03753763>

Статья поступила / Received 29.09.2025
Получена после рецензирования / Revised 07.11.2025
Принята в печать / Accepted 09.11.2025

Сведения об авторах

Бриль Екатерина Витальевна, д.м.н., руководитель неврологического центра экстрапирамидных заболеваний, психического и когнитивного здоровья и лаборатории клинической нейрофизиологии, зав. кафедрой неврологии¹, доцент кафедры неврологии². ORCID: 0000-0002-6524-4490

Зимнякова Ольга Сергеевна, к.м.н., врач-невролог неврологического центра экстрапирамидных заболеваний, психического и когнитивного здоровья и лаборатории клинической нейрофизиологии, доцент кафедры неврологии¹. ORCID: 0000-0001-6501-8541

Тургункужаев Ойбек Эркинович, ассистент кафедры неврологии¹. ORCID: 0000-0001-6048-2425

Багдасарова Элина Станиславовна, клинический ординатор кафедры неврологии¹. ORCID: 0009-0003-1433-3519

Здорovec Игорь Андреевич, клинический ординатор кафедры неврологии¹. ORCID: 0009-0006-2749-2780

¹ ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия
² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного непрерывного образования» Минздрава России, Москва, Россия

Автор для переписки: Багдасарова Элина Станиславовна.
E-mail: elle.may17@yandex.ru

About authors

Bril Ekaterina V., Dr Med Sci (habil.), head of Neurological Center for Extrapyramidal Disorders, Mental and Cognitive Health, and the Clinical Neurophysiology Laboratory, head of Dept of Neurology¹, associate professor at Dept of Neurology². ORCID: 0000-0002-6524-4490

Zimnyakova Olga S., PhD Med Sci, neurologist at the Neurological Center for Extrapyramidal Disorders, Mental and Cognitive Health, and the Clinical Neurophysiology Laboratory, assistant at Dept of Neurology¹. ORCID: 0000-0001-6501-8541

Turgunkhujaev Oybek E., assistant at Dept of Neurology¹. ORCID: 0000-0001-6048-2425

Bagdasarova Elina S., clinical resident at Dept of Neurology¹. ORCID: 0009-0003-1433-3519

Zdorovec Igor A., clinical resident at Dept of Neurology¹. ORCID: 0009-0006-2749-2780

¹ State Scientific Centre of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Centre n.a. A.I. Burnazyan, Moscow, Russia
² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Bagdasarova Elina S.
E-mail: elle.may17@yandex.ru

Для цитирования: Бриль Е.В., Зимнякова О.С., Тургункужаев О.Э., Багдасарова Э.С., Здорovec И.А. Мультисистемная атрофия: обзор актуальных результатов клинических исследований новых препаратов (часть 2). Медицинский алфавит. 2026; (2): 13–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-2-13-18>

For citation: Bril E. V., Zimnyakova O. S., Turgunkhujaev O. E., Bagdasarova E. S., Zdorovec I. A. Multiple system atrophy: a review of current results of new drug trials (part 2). Medical alphabet. 2026; (2): 13–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-2-13-18>



Синдром Ламберта – Итона, ассоциированный с мелкоклеточным раком легкого: клинический случай и диагностические аспекты

Д. М. Меркулова^{1,2,3}, Д. С. Лезина¹, А. Н. Федорова³, Е. Л. Плиева¹, Е. А. Полянская¹, Ю. А. Меркулов⁴

¹ Неврологический центр им. Б. М. Гехта ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина», Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

³ Центр компетенций «Нервно-мышечные заболевания» МЕДСИ, Москва, Россия

⁴ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор современной литературы, посвященный паранеопластическому синдрому Ламберта – Итона (СЛИ). Приведено описание клинического случая, иллюстрирующего типичный комплекс диагностических трудностей при СЛИ: начальное ошибочное отнесение симптоматики к миастении гравис, отсутствие эффекта от антихолинэстеразной терапии, необходимость целенаправленного выявления феномена «вработывания» и опоры на данные высокочастотной ритмической стимуляции в комплексной оценке электрофизиологической картины. Подчеркнуто, что подозрение на паранеопластический СЛИ позволяет проводить настойчивый, повторный онкопоиск даже при отрицательных первичных результатах визуализации, поскольку неврологическая симптоматика может манифестировать за несколько месяцев до верификации опухолевого процесса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Ламберта – Итона, миастения гравис, электронейромиография, ритмическая стимуляция, инкремент, паранеопластический синдром, мелкоклеточный рак легких.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Lambert – Eaton syndrome associated with small cell lung cancer: a case report and diagnostic insights

D. M. Merkulova^{1,2,3}, D. S. Lezina¹, A. N. Fedorova³, E. L. Plieva¹, E. A. Polyanskaya^{1,3}, Yu. A. Merkulov⁴

¹ B. M. Guekht Neurology Center, Central Clinical Hospital "RZhD-Medicine", Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³ MEDSI Center of Excellence for Neuromuscular Diseases, Moscow, Russia

⁴ Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

SUMMARY

The article presents a review of the current literature on paraneoplastic Lambert-Eaton syndrome (LES). A case report is provided, illustrating typical diagnostic challenges: initial misclassification as myasthenia gravis, lack of response to acetylcholinesterase therapy, the need to identify the «warm-up» phenomenon and rely on high-frequency repetitive nerve stimulation in the comprehensive electrophysiologic assessment of LES. It emphasizes that sustained oncologic screening is warranted when LEMS is suspected, even if initial imaging is negative, because neurological symptoms can precede tumor detection by months.

KEYWORDS: Lambert – Eaton Syndrome, myasthenia gravis, electroneuromyography, repetitive nerve stimulation, increment, paraneoplastic syndrome, small-cell lung cancer.

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

Введение

Синдром Ламберта – Итона (СЛИ) относится к аутоиммунным заболеваниям. В основе патогенеза СЛИ в 85–90% случаев лежит выработка антител (АТ) к потенциал-зависимым кальциевым каналам (ПЗКК) P/Q и N-типов, расположенным на пресинаптических терминалях периферических нервов. Антитела блокируют приток кальция в терминаль, что приводит к подавлению высвобождения ацетилхолина (АХ) из пресинаптической мембраны в синаптическую щель и нарушению нервно-мышечной передачи [1–3].

В связи с заинтересованностью синапса СЛИ традиционно относят к миастеническим синдромам, однако не все исследователи придерживаются этого мнения, поскольку основные клинические и нейрофизиологические проявления этого заболевания и миастении гравис (МГ) имеют

принципиальные различия, и в современной классификации СЛИ рассматривается как отдельная нозология с индивидуальными патогенетическими характеристиками [4, 5].

По данным большинства авторов, в 50–70% случаев СЛИ развивается как паранеопластический синдром вследствие «ложного» иммунного ответа на антигены злокачественной опухоли [1, 2, 6]. Наиболее часто ассоциированным с СЛИ новообразованием является мелкоклеточный рак легких (МКРЛ) (до 80% наблюдений), реже – другие карциномы легких, рак предстательной железы, рак желудка, тимомы и лимфопролиферативные заболевания [1–4, 6–9]. Важно подчеркнуть, что неврологические нарушения в отдельных случаях появляются задолго до выявления новообразования [10, 11].

СЛИ относится к редким заболеваниям, и его диагностика, как правило, вызывает значительные сложности у практических врачей. Это отражается в широкой вариативности выявления СЛИ по данным разных авторов: от 1/250 000 до 1/333 300 случаев по всему миру, или от 2,8 до 3,8 на миллион подтвержденных или вероятных случаев [10]. Несколько чаще болеют мужчины (60–75%). Возраст дебюта заболевания, по данным различных исследований, также разнообразен, но наиболее часто ему подвержены пациенты после 40–60 лет [4, 9, 10].

История изучения данного заболевания ведет свое начало с 50-х годов XX века. В 1953 г. Anderson H. J. впервые представил клинический случай пациента со слабостью в конечностях, злокачественным новообразованием легких с регрессом симптомов после удаления опухоли. Годом позже Heathfield K. W. и Williams J. R. отметили прогрессирующую слабость бедер у пациента с верифицированным впоследствии МКРЛ. В 1956 г. Lambert E. H. сначала описал шестерых больных с «миастеноподобным» синдромом и МКРЛ, а через год совместно с Eaton L. M. детализировал клинические характеристики заболевания: проксимальную мышечную слабость с временным нарастанием силы после произвольного напряжения, угнетение сухожильных рефлексов, сухость кожных покровов, а также инкремент амплитуды дистального М-ответа при высокочастотной ритмической стимуляции локтевого нерва в области запястья [1–3], после чего это заболевание получило их имена.

К характерным клиническим проявлениям СЛИ относится триада симптомов:

1. Проксимальная мышечная слабость, чаще в нижних конечностях и тазовом поясе: пациенты испытывают сложности при подъеме, спуске по лестнице, походка приобретает характер «утиной». Иногда слабость отмечается и в проксимальных отделах верхних конечностей, но она, как правило, менее выражена в сравнении со слабостью в ногах [1, 6, 12, 13]. Вовлечение мышц также, как правило, симметричное.
2. Дисфункция вегетативных нервов с формированием синдрома Шегрена, или «сухого синдрома», в виде нарушения потоотделения, сухости кожных покровов и слизистых, в том числе «синдрома сухого глаза», недостаточности слюноотделения, ощущения металлического привкуса во рту, запоров, ортостатической гипотензии, импотенции, нарушения мочеиспускания [1, 2, 12, 13].
3. Снижение или выпадение сухожильных рефлексов [1–3, 7, 13].

При этом уникальным и диагностически значимым клиническим проявлением заболевания является так называемый синдром вбавывания: уменьшение выраженности слабости на фоне физической нагрузки. Так, при исходном значительном затруднении подъема из положения сидя повторные попытки приводят к облегчению выполнения задания. К характерным феноменам относится также симптом Ламберта, или тест с рукопожатием, при котором пациент пожимает руку врача: в начале теста сила рукопожатия пациента снижена, но затем, в течение первых нескольких секунд, нарастает до нормальной силы [1–4]. Подобное наблюдается и в отношении сухожильных

рефлексов, проявляющих тенденцию к восстановлению после статического напряжения мышц, сухожилия которых участвуют в формировании данного рефлекса.

В редких случаях в клинической картине может отмечаться нединамичный птоз верхнего века, выраженность которого, как правило, бывает минимальной. Другие расстройства, характерные для МГ (глазодвигательные, бульбарные, дыхательные нарушения), встречаются крайне редко в описании отдельных исследователей и только на поздних стадиях патологического процесса [9, 10]. При этом необходимо учитывать, что затруднения глотания и артикуляции могут быть обусловлены недостаточным количеством слюны вследствие вегетативных нарушений при СЛИ. Проба с неостигмина метилсульфатом (Прозерином) дает отрицательный или сомнительный результат, т. е. не имеет «драматического эффекта», характерного для МГ [10]. Приблизительно у 10% пациентов описана мозжечковая симптоматика [9, 10].

Ключевым параклиническим методом диагностики СЛИ является электронейромиографическое (ЭНМГ) исследование, базирующееся на анализе результатов ритмической стимуляции, который также опирается на оценку феномена «вбавывания». В серии нанесения в проекции двигательного нерва повторяющихся электрических стимулов высокой частоты (40–50 Гц) у пациентов с СЛИ происходит значительное увеличение исходно низкой амплитуды М-ответа (инкремент). Он определяется отношением амплитуды последнего М-ответа в серии к первому и может достигать 300–500%, при этом диагностически значимым считается прирост более 60% [1–3, 14, 15].

Также для СЛИ характерен феномен посттетанического (или постактивационного) облегчения. Данный феномен оценивается путем сравнения амплитуды М-ответа, полученного непосредственно (в течение 10 секунд) после тетанической стимуляции (20–50 Гц), или максимального произвольного усилия с исходным показателем. При СЛИ повышение амплитуды М-ответа может составлять более 100%. Спустя 2–4 минуты после нагрузки наблюдается фаза посттетанического (постактивационного) истощения, характеризующаяся снижением амплитуды М-ответа ниже исходного уровня, однако не столь выраженная, как при МГ, что также является важным диагностическим маркером нарушения пресинаптической передачи, патогномоничного для СЛИ [14, 15].

Для результатов ЭНМГ-исследования моторных волокон периферических нервов, как указывалось выше, характерно снижение амплитуды М-ответов при сохранной скорости проведения возбуждения (СРВ). При исследовании сенсорных волокон показатели СРВ и амплитуда S-ответа обычно остаются интактными. Однако при этом необходимо учитывать, что, поскольку СЛИ, как правило, является следствием паранеопластических состояний, параметры ЭНМГ могут изменяться по невритическому типу в результате развития сопутствующей паранеопластической полиневропатии [2, 10, 11].

При игольчатой электромиографии (ЭМГ) потенциалы двигательных единиц (ПДЕ) варьируют от нормальной до значительно сниженной длительности. Патологическая спонтанная активность мышечных волокон в виде потенциалов фибрилляций (ПФ) и положительных острых волн (ПОВ), а также спонтанная активность двигательных единиц (потенциалы фасцикуляций – ПФц) не регистрируются [14, 15].

Максимальное произвольное усилие показывает полный интерференционный паттерн [15].

При ЭМГ одиночного мышечного волокна наблюдается патологическое увеличение джиттера (вариабельности межпотенциального интервала) и блокады отдельных мышечных потенциалов [10, 11].

Серологическим подтверждением диагноза служит определение антител к ПЗКК Р/Q-типа. Однако их наличие не является специфичным для СЛИ, так как оно может быть связано с рядом других аутоиммунных неврологических нарушений [1, 6, 13, 16].

Этиотропная терапия СЛИ включает применение глюкокортикостероидов, иммуносупрессантов, плазмафереза и внутривенного введения иммуноглобулинов. Одновременно назначают симптоматическое лечение, направленное на улучшение нервно-мышечной передачи [1, 6, 10, 12]. Ранее для коррекции холинергических нарушений применялся гуанидин, облегчающий высвобождение АХ за счет увеличения длительности потенциала действия в терминалях двигательных нервов. Однако этот препарат обладает высокой токсичностью и выраженными побочными эффектами со стороны костного мозга, печени и почек, в связи с чем в настоящее время практически не используется [1, 7].

В мировой практике препаратом выбора для симптоматической терапии СЛИ является 3,4-диаминопиридин (амифампиридин), который облегчает высвобождение АХ, блокируя вольтаж-зависимые калиевые каналы пресинаптической мембраны [7, 10, 12, 15]. Однако в Российской Федерации данный препарат не зарегистрирован и недоступен для широкого применения. Альтернативой является фампиридин, зарегистрированный для улучшения ходьбы при рассеянном склерозе, но его эффективность при СЛИ значительно ниже [7].

В арсенале отечественных неврологов для симптоматической терапии СЛИ давно изучен ипидакрин – антихолинэстеразный (АХЭ) препарат с дополнительным механизмом блокады калиевых каналов. Показано, что применение ипидакрина у больных СЛИ в дозе 120 мг/сут в течение 4 недель приводит к увеличению силы мышц и улучшению проведения возбуждения по нервным волокнам [17]. Наряду с блокадой холинэстеразы ипидакрин удлиняет период возбуждения в пресинаптическом волокне, обеспечивая высвобождение большего количества квантов АХ в синаптическую щель, что клинически проявляется регрессом мышечной слабости. Дополнительным преимуществом является уменьшение выраженности вегетативных расстройств («сухого синдрома») благодаря восстановлению холинергической нейротрансмиссии. При наличии вовлечения постсинаптической мембраны (выраженный декремент амплитуды М-ответа при низкочастотной стимуляции) возможно дополнительное назначение пиридо-стигмина бромидом, однако его эффективность при СЛИ значительно уступает ипидакрину [17].

В связи с частым развитием СЛИ на фоне злокачественных новообразований в первую очередь необходимо проведение тщательного диагностического обследования внутренних органов (онкопоиск). Приоритетным методом исследования является КТ и/или МРТ органов грудной клетки (ОГК), поскольку, как было подчеркнуто выше, СЛИ

наиболее часто ассоциирован с МКРЛ. При первичном отрицательном результате рекомендуется проводить повторные обследования каждые 4–6 месяцев в течение двух лет, поскольку неврологические проявления паранеопластического синдрома могут на несколько месяцев или лет предшествовать выявлению самой опухоли [6, 7, 13]. Лечение в таких случаях должно быть комплексным и направленным как на коррекцию аутоиммунного пресинаптического процесса, так и на противоопухолевую терапию [1, 2, 6, 8, 18].

Клинический случай

Мужчина 51 года обратился в Неврологический центр им. Б. М. Гехта с направительным диагнозом миастении (до обращения в Центр наблюдался по месту жительства, где данный диагноз был установлен, назначено лечение пиридостигмина бромидом и калия оротатом без терапевтического эффекта). Пациент категорически отрицал сопутствующие заболевания. При прицельном расспросе указывал на многолетний стаж курения с интенсивностью до 2 пачек сигарет в день. На момент обращения он предъявлял жалобы на слабость в конечностях, особенно в ногах, в виде значительных затруднений при ходьбе, наибольшим образом проявляющихся при подъеме и спуске с лестницы, выраженную, больше к вечеру, утомляемость и нечеткость зрения.

Из анамнеза: считал себя больным около трех месяцев. Сам пациент и его супруга убедительно указывали на неуклонное прогрессирование ухудшения состояния за этот период. Начало заболевания связывали с перенесенной ОРВИ-инфекцией и стрессовой ситуацией.

При обращении на руках имелись результаты обследований:

- МРТ головного мозга: картина мультифокальной очаговой дисциркуляторной дистрофии, смешанной гидроцефалии;
- АТ к ацетилхолиновым рецепторам (АХР) – 0,72 нмоль/л (норма не более 0,45 нмоль/л);
- КТ ОГК без контрастного усиления – патологии легких, образований тимуса выявлено не было;
- общий анализ крови: увеличение СОЭ до 34 мм/ч, глюкоза – 4,21 ммоль/л, АСТ – 19 Ед/л, АЛТ – 17 Ед/л.

При осмотре: состояние средней тяжести. Кожные покровы с землистым оттенком, выглядел похудевшим (со слов пациента за последние месяцы похудел более чем на 5 кг). АД 120/70 мм рт. ст., ЧСС – 78 уд/мин, ЧДД – 17/мин. В неврологическом статусе обращали на себя внимание элементы дизрафического статуса (глубоко посаженные глаза, истонченные веки, О-образное искривление ног). Движения глазных яблок были несколько несодружественными, с недомоведением левого глазного яблока кнаружи, с ощущением расплывчатости предметов. Отмечался птоз левого верхнего века без убедительной динамичности. Слабости мимической мускулатуры, в том числе круговых мышц глаз и рта, не было (сила 5 баллов), бульбарного синдрома не было: голос был звонкий, четкий, изменения тембра голоса, дизартрии при речевой нагрузке (счете до 50) не отмечалось. Сухожильные рефлексы: карпорадиальные, а также рефлексы с бицепса, трицепса и коленные были торпидными,

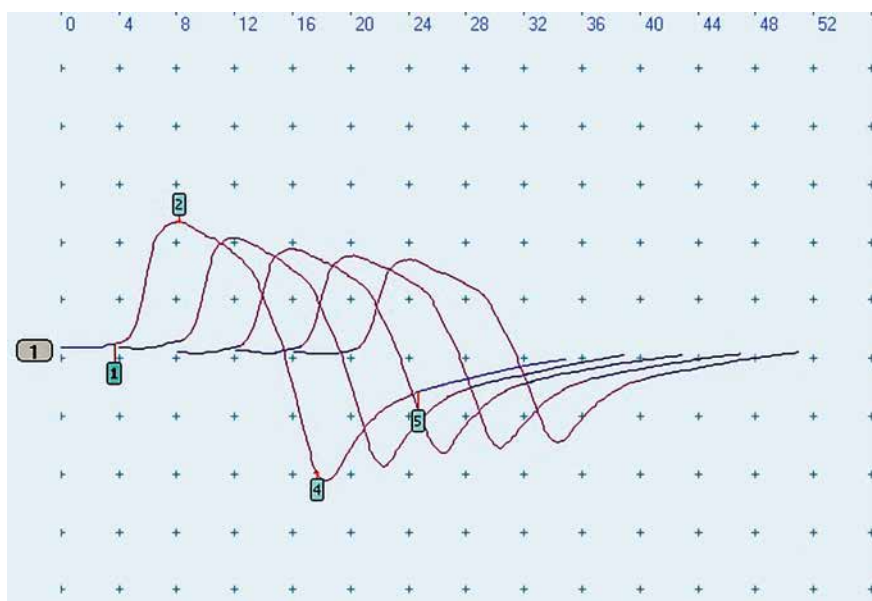


Рисунок 1. Ритмическая стимуляция с частотой 3 Гц дельтовидной мышцы, декремент амплитуды (1–5) – 21 %

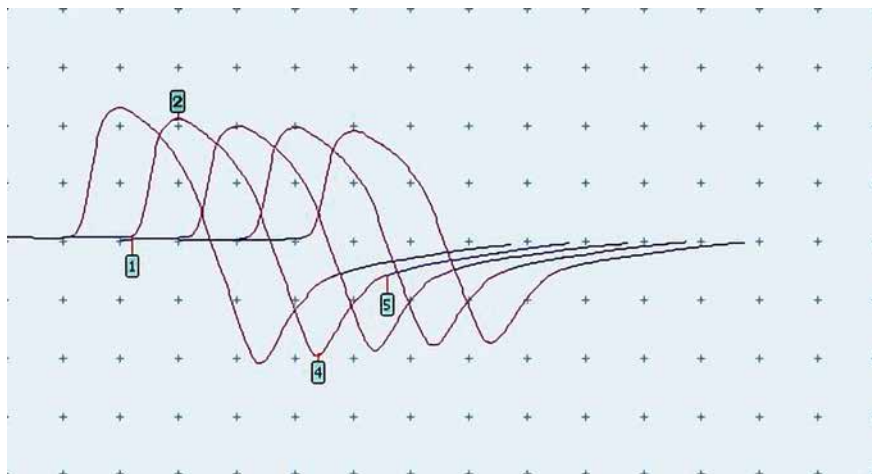


Рисунок 2. Ритмическая стимуляция с частотой 3 Гц дельтовидной мышцы после проведения прозеринового пробы, декремент амплитуды (1–5) – 17 %

ахилловы рефлексы не вызывались. Сила в проксимальных мышцах рук 4,5–5 баллов, в кистях – 5 баллов; в ногах: в проксимальных мышцах – 3,5–4 балла (из положения «на корточках» поднимался с усилием, с опорой на руку, походка с элементами «утиной»); в дистальных мышцах ног – сила 5 баллов (уверенно стоял на пальцах и на пятках). Клинически синдрома патологической мышечной утомляемости выявлено не было.

Было проведено исследование декремент-теста (ДТ): при ритмической стимуляции подмышечного нерва частотой 3 имп/с и отведении потенциала с дельтовидной мышцы отмечался декремент амплитуды пятого М-ответа к первому – 21 % (норма не более 10 %) (рис. 1).

С целью проверки обратимости синаптического дефекта в ответ на введение АХЭ препаратов больному была проведена «прозериновая проба» (прозерин 2,0 + атропин 0,3 п/к). При осмотре через 50 мин после инъекции изменения неврологического статуса не произошло – проба была расценена как отрицательная. Декремент при повторном исследовании дельтовидной мышцы существенно не изменился – 17 % (рис. 2).

При этом холинэргических нарушений (диареи, урчания в животе, саливации) не было.

Совокупность полученных данных свидетельствовала о том, что у пациента имели место отдельные клинико-нейрофизиологические проявления нарушения нервно-мышечной передачи (жалобы на слабость, птоз, элементы глазодвигательных нарушений с нечеткостью зрения, положительный результат ДТ и слабоположительный титр АТ к АХР), однако при отсутствии динамичности симптоматики и реакции на прозерин, что свидетельствовало против МГ. С учетом дизрафических черт и арефлексии была предположена версия о митохондриальной патологии с наследственным синаптическим дефектом. В этой связи больному была проведена игольчатая ЭМГ: исследованы левая четырехглавая и правая дельтовидная мышцы. Признаков патологической перестройки параметров потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) выявлено не было, средняя длительность и амплитуда ПДЕ соответствовали возрастной норме, миопатического паттерна не отмечалось, разнокалиберность ПДЕ и спонтанная активность мышечных волокон отсутствовала, что противоречило версии о митохондриальной миопатии и подтверждало изолированный характер поражения нервно-мышечного синапса (рис. 3).

Несмотря на указания пациента на слабость, нарастающую при нагрузке к вечеру, характерную для МГ,

пересмотр его истории болезни позволил выделить следующие ключевые моменты: слабость в бедрах, арефлексию, потерю веса, ускорение СОЭ, в связи с чем было высказано предположение о паранеопластическом СЛИ, тем более что при повторном анализе соматического статуса было обращено внимание на умеренную сухость кожных покровов с гиперкератозом стоп, и при прицельном расспросе пациент указывал на длительный анамнез курения и появление запоров в течение последних месяцев. Больному была проведена проба на «вработывание силы»: было предложено сделать 10 приседаний из положения на корточках. Первые приседания он выполнял с трудом, используя опору на руки, однако начиная с 6–7-го приседания наступило заметное облегчение. При повторной оценке сухожильных рефлексов в покое коленный рефлекс вновь был значительно снижен, однако после напряжения четырехглавой мышцы бедра (удержание ноги, разогнутой в коленном суставе прямо перед собой в течение 20 секунд в положении сидя на стуле) рефлекс существенно оживлялся, что указывало на феномен «вработывания рефлекса», характерный для СЛИ. Проба Ламберта была слабоположительной.

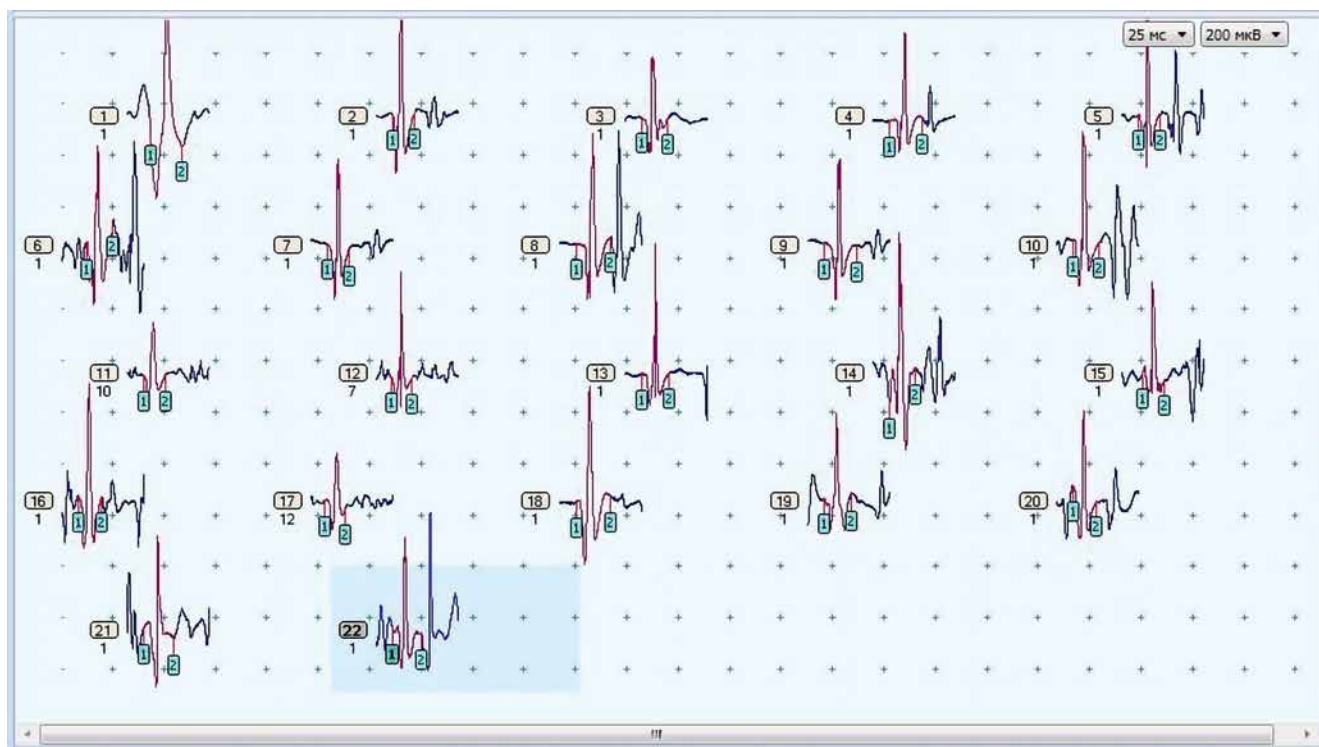


Рисунок 3. ЭМГ четырехглавой мышцы бедра, средняя длительность и амплитуда ПДЕ

В этой связи пациенту была проведена ритмическая стимуляция локтевого нерва в дистальной точке (на запястье) с частотой 50 Гц (тетанизация) с исследованием мышцы, отводящей мизинец, где был получен значительный инкремент амплитуды М-ответа +390 %, что позволило подтвердить диагностику СЛИ (рис. 4).

Полученные результаты дали основание для назначения патогенетической иммуносупрессивной терапии: преднизолон в дозе 80 мг (из расчета 1 мг/кг массы тела) перорально в один прием через день. Параллельно был начат курс симптоматического лечения ипидакрином, а также препаратами антиоксидантного, нейротрофического и метаболического действия.

В связи с сохраняющейся онконастороженностью больному была проведена повторная КТ ОГК с контрастированием. КТ-картина характеризовалась наличием признаков лимфаденопатии средостения и надключичной области, на основании чего была проведена биопсия лимфоузлов с выявлением роста солидно-альвеолярной опухоли неясного генеза наряду с неполной инволюцией тимуса. Пациент был направлен под наблюдение онкологов. Повторное дообследование спустя семь месяцев позволило визуализировать злокачественное новообразование легких при очередной КТ ОГК и установить его морфологическую природу при биопсии – МКРЛ, по поводу которого больному был начат курс химиотерапии.

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует типичную «диагностическую ловушку», когда начальное

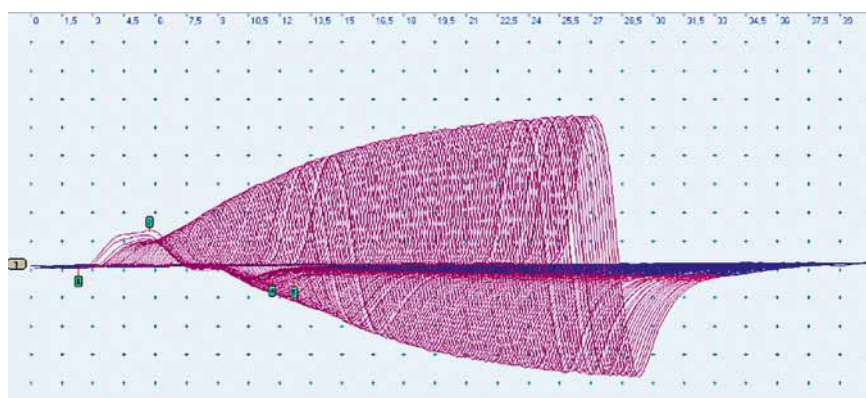


Рисунок 4. Тетанизация с частотой 3 Гц 152 стимула мышцы, отводящей мизинец, декремент амплитуды М-ответа (1–5) – 30 %, инкремент (1–152) – 390 %

сочетание одностороннего птоза и жалоб на слабость трактуется как МГ и приводит к назначению АХЭ-терапии без эффекта. Аналогичный сценарий ошибочной первичной диагностики миастении описан Рушкевич Ю. Н. и соавт. (2023), где у пациента с проксимальной слабостью и птозом лишь отсутствие ответа на АХЭ-препараты и последующая ЭНМГ позволили установить диагноз СЛИ [1].

Отсутствие объективных признаков патологической утомляемости при тестах на повторные движения, отрицательная прозерина проба на фоне умеренного декремента (21 %) позволили обоснованно отказаться от диагноза МГ. Похожую ситуацию описывают Иванисова А. В. и соавт. (2018), подчеркивая, что при СЛИ возможно сочетание умеренного декремента с пограничными титрами АТ к АХР и отсутствием клинического эффекта от введения неостигмина. Это должно настораживать в пользу пресинаптического дефекта нервно-мышечной передачи, а не постсинаптического, как при МГ [4].

Наличие дизрафических черт и торпидности сухожильных рефлексов первоначально наводило на мысль о наследственной митохондриальной миопатии с синаптическим компонентом, однако игольчатая ЭМГ (нормальные параметры ПДЕ, отсутствие миопатического паттерна) не подтвердила эту гипотезу. Сходное диагностическое расхождение между предполагаемой миопатией и реальным пресинаптическим нарушением описано Alhammad R. M. и соавт. (2024) в серии из шести пациентов с СЛИ, где окончательный диагноз устанавливался только после проведения специализированной стимуляционной ЭНМГ и исключения миопатии по данным ПДЕ [11].

Пересмотр анамнеза (длительное курение, потеря веса, ускорение СОЭ), землистый оттенок кожи и выраженная проксимальная слабость в ногах с элементами «утиной» походки позволили заподозрить паранеопластический генез и интерпретировать СЛИ как возможный первый маркер онкологического процесса. В серии Abenroth D. C. и соавт. (2017) на когорте ветеранов США было показано, что у значительной части больных СЛИ (преимущественно курящих мужчин старше 50 лет) неврологические симптомы предшествуют выявлению МКРЛ, а потеря массы тела и лабораторные показатели воспаления выступают ранними косвенными признаками паранеопластического процесса [6].

Выявление феномена «вработывания» мышечной силы и сухожильных рефлексов (облегчение подъема после серии приседаний, восстановление коленных рефлексов после изометрического напряжения) стало поворотным диагностическим моментом, указывающим на пресинаптический дефект, характерный для СЛИ. Классическое описание этого признака дано еще Lambert E. H. и Eaton L. M., а современные обзоры Giannopoulos M. P. и соавт. (2021) подчеркивают, что «симптом вработывания» и тест с рукопожатием Ламберта являются одними из наиболее специфичных клинических маркеров пресинаптического миастенического синдрома по сравнению с миастенией [8].

Нейрофизиологически у нашего пациента сочетались умеренный декремент при стимуляции частотой 3 Гц и выраженный инкремент (+390%) после тетанизации, что полностью соответствует «классическому» паттерну СЛИ, описанному еще в ранних работах Lambert E. H. и в последующем подтвержденному в клинических руководствах и обзорах [2, 8, 9, 12]. Alhammad R. M. и соавт. (2024) показали, что именно сочетание умеренного декремента с выраженным инкрементом и феноменом посттетанического облегчения обладает наибольшей диагностической ценностью для дифференциации СЛИ от МГ и других нарушений нервно-мышечной передачи [11].

У описываемого пациента «сухой синдром» (сухость кожи, гиперкератоз стоп, склонность к запорам) был выражен слабо, что укладывается в спектр variability вегетативных нарушений при СЛИ. В обзорной работе Санадзе А. Г. и соавт. (2008) подчеркивается, что, хотя вегетативные симптомы (сухость слизистых, запоры, ортостатическая гипотензия, импотенция) встречаются часто, на ранних этапах они могут быть стертыми и не доминировать в клинической картине, что не исключает диагноз СЛИ [2].

Положительный клинический ответ на преднизолонотерапию согласуется с наблюдениями Abenroth D. C.

и соавт. (2017), показавших, что у части больных СЛИ иммуносупрессия (кортикостероиды, азатиоприн) улучшает мышечную силу и качество жизни, особенно на фоне успешного противоопухолевого лечения [6].

Ключевым аспектом данного наблюдения являются онкологическая настороженность и настойчивый повторный онкопоиск. Несмотря на исходно нормальную КТ ОГК, последующая КТ с контрастированием выявила лимфаденопатию средостения, а через 7 месяцев был диагностирован МКРЛ. Похожий клинический сценарий описан Zang R. R. и соавт. (2015): у пациента с СЛИ МКРЛ был выявлен лишь при повторных КТ-исследованиях спустя несколько месяцев после дебюта неврологических симптомов, что подчеркивает необходимость серийного онкоскрининга при серонегативном начале болезни по визуализации [14].

Следует отметить, что ограничением нашего наблюдения явилось отсутствие определения АТ к ПЗКК Р/Q-типа, которые вносят дополнительный вклад в серологическую верификацию СЛИ, хотя и не являются строго специфичными для данного синдрома.

Таким образом, представленный клинический случай подчеркивает необходимость:

- учитывать высокую частоту начальной ошибочной диагностики миастении при СЛИ;
- целенаправленно искать феномен «вработывания» и использовать высокочастотную ЭНМГ для его верификации;
- проводить настойчивый, многократный онкопоиск у пациентов с подтвержденным или вероятным СЛИ.

Такой подход согласуется с современными рекомендациями по ведению пациентов с данным редким нервно-мышечным заболеванием и позволяет своевременно выявлять ассоциированный с ним паранеопластический процесс и начинать патогенетическую противоопухолевую терапию.

Список литературы / References

1. Ружкевич Ю. Н., Труханов И. С., Павловская Т. С. и др. Миастенический синдром Ламберта-Итона: собственное клиническое наблюдение, обзор литературы. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. 2023; 13(4):497–508. Rushkevich Yu. N., Trukhanov I. S., Pavlovskaya T. S. et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: own clinical observation, literature review. *Neurology and Neurosurgery. Eastern Europe*. 2023; 13(4):497–508. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PE.2023.13.4.045>
2. Санадзе А. Г., Сиднев Д. В., Шчербакова Н. И. и др. Миастенический синдром Ламберта – Итона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2008; 108(3):4–10. Sanadze A. G., Sidnev D. V., Shcherbakova N. I. et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2008; 108(3):4–10. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171175177-80>
3. Габрусская Т. В., Корниенко Е. А., Ревнова М. О. и др. Клиническое наблюдение развития миастенического синдрома Ламберта – Итона у пациентки с тяжелым течением язвенного колита. *Педиатрия им. Г. Н. Сперанского*. 2024; 103(2):102–106. Gabrusskaya T. V., Kornienko E. A., Revnova M. O. et al. Clinical observation of the development of Lambert-Eaton myasthenic syndrome in a patient with severe ulcerative colitis. *Pediatrics im. G. N. Speransky*. 2024; 103(2):102–106. (In Russ.). <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2024-103-2-102-106>
4. Иванисова А. В., Заболотских Н. В., Хатке Ю. А. и др. Диагностические возможности исследования состояния нервно-мышечной передачи при миастении и миастенических синдромах. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1):155–162. Ivanisova A. V., Zabolotskikh N. V., Khafke Yu. A. et al. Diagnostic capabilities of studying the state of neuromuscular transmission in myasthenia and myasthenic syndromes. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018; 25(1):155–162. (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-1-155-162>
5. Шчербакова Н. И., Пикин О. В., Рудниченко О. В. и др. Случай миастенического синдрома Ламберта – Итона на фоне бессимптомной мелкоочечной карциномы легких. *Неврологический журнал*. 2024; 2(2):11–17. Shcherbakova N. I., Pikin O. V., Rudnichenko O. V. et al. A case of Lambert-Eaton myasthenic syndrome associated with asymptomatic small cell lung carcinoma. *Neurological journal*. 2024; 2(2):11–17. (In Russ.). УДК: 616.747/748-009.17-06:616.24-006.04-03
6. Abenroth D. C., Smith A. G., Greenlee J. E. et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: Epidemiology and therapeutic response in the national veterans affairs population. *Muscle Nerve*. 2017; 56(3):421–426. <https://doi.org/10.1002/mus.25520>

7. Ivanovski T., Miralles F. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: early diagnosis is key. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2019; 9: 27–37. <https://doi.org/10.2147/DNND.S192588>
8. Giannoccaro M.P., Avoni P., Liguori R. Presynaptic paraneoplastic disorders of the neuromuscular junction: an update. *Brain Sci.* 2021; 11 (8): 1035.
9. Huddleston A., Nichols L. Educational Case: Lambert-Eaton syndrome. *Acad Pathol.* 2022; 9: 100021. <https://doi.org/10.3390/brainsci11081035>
10. Titulaer M.J. et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2021; 20 (10): 848–860. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70245-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70245-9)
11. Alhammad R.M., Alsamlan Y., Alneseyan R. et al. Clinical presentations, electrophysiologic features, and long-term follow-up in Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a series of six patients. *Front Neurol.* 2024; 15: 1525155. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1525155>
12. Varon M.C., Dimachkie M.M. Diagnosis and treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Pract Neurol.* 2024; 26–29. <https://practicalneurology.com/diseases-diagnoses/neuromuscular/diagnosis-and-treatment-of-lambert-eaton-myasthenic-syndrome/32113/>
13. Graus F. et al. Paraneoplastic neurological syndromes: diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol.* 2022; 18 (5): 295–308. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3282f189dc>
14. Zang R.R., Han T., Guo F. et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome in a patient with small-cell lung cancer: a case report. *Oncol Lett.* 2015; 10 (3): 1339–1342. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3473>
15. Hulsbrink R., Hashemolhosseini S. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: clinical update. *Ther Adv Neurol Disord.* 2023; 16: 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.06.031>
16. Maddison P. SOX1 antibodies in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022; 93 (3): 287–293. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06769>
17. Санадзе А.Г., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И. Применение нейромидина в лечении заболеваний периферической нервной системы. *Нервные болезни.* 2003; (3): 17–18. Sanadze A.G., Kasatkina L.F., Samoilov M.I. Use of Neuromidin in the Treatment of Peripheral Nervous System Diseases. *Nervous Diseases.* 2003; (3): 17–18. (In Russ.).
18. Wirtz P.W., Kuks J.B., Wintzen A.R. Presynaptic paraneoplastic disorders of the neuromuscular junction: an update. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2001; 145 (2): 57–61.

Статья поступила / Received 08.02.2026

Получена после рецензирования / Revised 15.02.2026

Принята в печать / Accepted 17.02.2026

Сведения об авторах

Меркулова Дина Мееровна, д.м.н., руководитель^{1,3}, проф. кафедры нервных болезней². ORCID: 0000-0003-03680-683x

Лезина Диана Сергеевна, врач-невролог, врач функциональной диагностики¹. ORCID: 0000-0001-7552-4720

Федорова Алсу Назибовна, врач-невролог³. ORCID: 0000-0003-0664-1442

Плиева Елизавета Лазаревна, врач-невролог¹. ORCID: 0009-0004-8421-9153

Полянская Екатерина Александровна, врач-невролог¹. ORCID: 0009-0006-2269-7859

Меркулов Юрий Александрович, д.м.н. главный научный сотрудник

лаборатории боли⁴. ORCID: 0000-0001-7684-9834

¹ Неврологический центр им. Б.М. Гехта ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина», Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

³ Центр компетенций «Нервно-мышечные заболевания» МЕДСИ, Москва, Россия

⁴ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

Автор для переписки: Меркулова Дина Мееровна. E-mail: dinamerk@mail.ru

About authors

Merkulova Dina M., Dr Med Sci (habil.), head^{1,3}, professor at Dept of Nervous Diseases². ORCID: 0000-0003-03680-683x

Lezina Diana S., neurologist, functional diagnosis physician¹. ORCID: 0000-0001-7552-4720

Fedorova Alsu N., neurologist³. ORCID: 0000-0003-0664-1442

Plieva Elizaveta L., neurologist¹. ORCID: 0009-0004-8421-9153

Polyanskaya Ekaterina A., neurologist¹. ORCID: 0009-0006-2269-7859

Merkulov Yuri A., Dr Med Sci (habil.), chief researcher at Pain Laboratory⁴.

ORCID: 0000-0001-7684-9834

¹ B.M. Guekht Neurology Center, Central Clinical Hospital "RZhD-Medicine", Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³ MEDSI Center of Excellence for Neuromuscular Diseases, Moscow, Russia

⁴ Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

Corresponding author: Merkulova Dina M. E-mail: dinamerk@mail.ru

Для цитирования: Меркулова Д.М., Лезина Д.С., Федорова А.Н., Плиева Е.Л., Полянская Е.А., Меркулов Ю.А. Синдром Ламберта – Итона, ассоциированный с мелкоклеточным раком легкого: клинический случай и диагностические аспекты. *Медицинский алфавит.* 2026; (2): 19–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-2-19-25>

For citation: Merkulova D.M., Lezina D.S., Fedorova A.N., Plieva E.L., Polyanskaya E.A., Merkulov Yu. A. Lambert – Eaton syndrome associated with small cell lung cancer: a case report and diagnostic insights. *Medical alphabet.* 2026; (2): 19–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-2-19-25>



Вторичная профилактика ишемического инсульта. Применение комбинации ацетилсалициловой кислоты с малыми дозами ривароксабана у лиц с мультифокальным атеросклерозом

А. С. Жигунова¹, Ю. Д. Богатенкова¹, Т. В. Вавилова², В. А. Сорокоумов³, Е. А. Яковлева¹, Г. И. Шварцман⁴, Е. В. Ерашева¹, А. Б. Белевитин¹

¹ СПб ГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр № 1», Санкт-Петербург, Россия

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

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель работы – оценить эффективность и безопасность комбинированной антитромботической терапии: ацетилсалициловой кислоты 75–100 мг 1 раз в сутки совместно с ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки у пациентов с мультифокальным атеросклерозом и ишемическим инсультом атеротромботического подтипа в анамнезе.

Материалы и методы. Отобраны 2 группы пациентов с мультифокальным атеросклерозом (основная, контрольная) – 161 человек, которые перенесли ишемический инсульт атеротромботического подтипа. В основную группу входило 105 пациентов, принимавших в качестве вторичной профилактики инсульта ацетилсалициловую кислоту 75–100 мг в сутки, в группу контроля – 56 пациентов, принимавших комбинированную антитромботическую терапию – ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки совместно с ацетилсалициловой кислотой 75–100 мг.

Результаты и заключение. В группе пациентов с атеротромботическим ишемическим инсультом, получавших двойную антитромботическую терапию, получено статистически значимое снижение количества перенесенных повторных сердечно-сосудистых событий по сравнению с основной группой, получавших монотерапию ацетилсалициловой кислотой 75–100 мг ($p=0,002$). Эти данные могут свидетельствовать об эффективности применения ацетилсалициловой кислоты 75–100 мг в сутки совместно с ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки и подтверждать преимущества данной комбинации перед монотерапией ацетилсалициловой кислотой 75–100 мг в качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. Прием ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки совместно с ацетилсалициловой кислотой 75–100 мг не привел к развитию крупных кровотечений, в том числе потребовавших госпитализацию в стационар или с летальным исходом, что может свидетельствовать о безопасности приема данной комбинации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемический инсульт, нарушение мозгового кровообращения, атеротромботический подтип ишемического инсульта, мультифокальный атеросклероз, антитромботическая терапия, ривароксабан 2,5 мг.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Secondary prevention of ischemic stroke. Use of a combination of acetylsalicylic acid with low doses of rivaroxaban in individuals with multifocal atherosclerosis

A. S. Zhigunova¹, Y. D. Bogatenkova¹, T. V. Vavilova², V. A. Sorokoumov³, E. A. Yakovleva¹, G. I. Shvartsman⁴, E. V. Erasheva¹, A. B. Belevitin¹

¹ Clinical Diagnostic Medical Center 1, St. Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

³ Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University (Pavlov University), St. Petersburg, Russia

⁴ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

The objective of this study was to evaluate the efficacy and safety of combined antithrombotic therapy: acetylsalicylic acid 75–100 mg once daily together with rivaroxaban 2.5 mg twice daily in patients with multifocal atherosclerosis and a history of ischemic stroke of the atherothrombotic subtype.

Materials and Methods. Two groups of patients with multifocal atherosclerosis (main group, control group) were selected, comprising 161 individuals who had suffered an ischemic stroke of the atherothrombotic subtype. The main group included 105 patients receiving acetylsalicylic acid 75–100 mg daily as secondary stroke prevention. The control group consisted of 65 patients receiving combined antithrombotic therapy – rivaroxaban 2.5 mg twice daily together with acetylsalicylic acid 75–100 mg.

Results and Conclusion. In the group of patients with atherothrombotic ischemic stroke who received dual antiplatelet therapy, a statistically significant reduction in the number of recurrent cardiovascular events was observed, compared to the main group receiving monotherapy with acetylsalicylic acid 75–100 mg ($p=0.002$). These data may indicate the effectiveness of using acetylsalicylic acid 75–100 mg daily together with rivaroxaban 2.5 mg twice daily and confirm the advantages of this combination over monotherapy with acetylsalicylic acid 75–100 mg for secondary prevention of cardiovascular events. The administration of rivaroxaban 2.5 mg twice daily together with acetylsalicylic acid 75–100 mg did not lead to the development of major bleeding, including bleeding requiring hospitalization or resulting in death, which may indicate the safety of this combination.

KEYWORDS: ischemic stroke, cerebrovascular accident, atherothrombotic subtype of ischemic stroke, multifocal atherosclerosis, antithrombotic therapy, rivaroxaban 2.5 mg.

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

Актуальность проблемы

У пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения атеротромботического подтипа (ОНМК), сохраняется риск возникновения повторного сердечно-сосудистого события, несмотря на длительный прием одного из таких антитромбоцитарных препаратов, как ацетилсалициловая кислота или ингибиторы рецепторов аденозиндифосфата. Такой риск может быть обусловлен повышенным образованием тромбина, которое сохраняется и после купирования острых проявлений заболевания. С учетом того, что тромб состоит не только из агрегированных активированных тромбоцитов, но и из фибриновых нитей, определяющих коагуляционное звено гемостаза, возникает вопрос о добавлении к антитромбоцитарной терапии антикоагулянтов у пациентов после перенесенного сердечно-сосудистого события [1]. В настоящее время имеются теоретические предпосылки о снижении тяжести перенесенного инсульта при применении препаратов, снижающих концентрацию тромбина в центральной нервной системе. Считается, что повышение концентрации тромбина после развития ишемии мозга может хотя бы отчасти обуславливать отрицательные последствия для больных, у которых развился инсульт [2]. Имеется связь между повышением уровня тромбина в центральной нервной системе и развитием апоптоза нейронов, ответной воспалительной реакцией, увеличением свободнорадикального окисления, разрушением стенки сосудов, уменьшением размера клеток и дегенерацией нейронов. Подавление ривароксабаном Ха фактора приводит к уменьшению образования тромбина и, следовательно, может снизить вероятность развития апоптоза нейронов, а также улучшить клинические исходы инсульта [2].

Ранее по результатам исследования, опубликованного в 2005 г., были получены данные о снижении риска развития повторных сердечно-сосудистых заболеваний у больных, которые в дополнение к ацетилсалициловой кислоте в дозе 80–325 мг в сутки принимали варфарин с целевым международным нормализованным отношением 2,0–2,5. Однако длительное использование варфарина совместно с антитромбоцитарной терапией статистически значимо увеличивало риски развития крупных кровотечений, что делает данную комбинацию небезопасной в качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий [3]. В исследовании ATLAS ACS (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome), результаты которого были

опубликованы в 2011 г., оценивали эффективность добавления прямого перорального антикоагулянта – ривароксабана в дозах от 5 до 10 мг в сутки по сравнению с плацебо к стандартной антитромбоцитарной терапии в отношении повторных сердечно-сосудистых событий. В данное исследование были включены больные, недавно перенесшие острый коронарный синдром (ОКС) ($n=3491$). В результате получены данные о снижении комбинированного показателя общей смертности, частоты развития инфаркта миокарда или инсульта, причем наименьшие отношения риска отмечались при использовании ривароксабана в дозе 5 мг в сутки. В то же время было отмечено зависимое от дозы увеличение риска развития кровотечения. Прием ривароксабана по 2,5 мг 2 раза в сутки по сравнению с плацебо приводил к снижению риска смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Применение ривароксабана по 5,0 мг 2 раза в сутки по сравнению с применением ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки не приводило к статистически значимому снижению риска смерти как от осложнений ССЗ, так и от любой причины. В целом частота развития любого инсульта (ишемического или геморрагического) как конечной точки была небольшой: в группе ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки, группе ривароксабана 5 мг 2 раза в сутки и группе плацебо она составляла 1,4, 1,7 и 1,2 % соответственно. Кроме того, обращает на себя внимание сходная частота развития ишемического инсульта в указанных группах, которая составляла 1, 0,9 и 1 % соответственно. Однако применение ривароксабана в дозе от 5 до 10 мг в сутки по сравнению с плацебо сопровождалось увеличением риска развития тяжелых кровотечений и внутричерепных кровоизлияний в сравнении с плацебо, но не влияло на риск развития смертельных кровотечений [4, 5].

На основании имеющихся данных рандомизированных клинических исследований ривароксабана 2,5 мг в комбинации с аспирином было опубликовано одно из крупнейших исследований по антитромботической терапии у пациентов после периферической реваскуляризации артерий нижних конечностей – VOYAGER PAD, результаты которого были опубликованы в 2018 г. Исследование проводилось с целью проверки гипотезы о возможности применения ривароксабана в дозировке 2,5 мг 2 раза в день в сочетании с ацетилсалициловой кислотой 75–100 мг в сутки после эндоваскулярной или открытой хирургической реваскуляризации артерий нижних конечностей для уменьшения риска развития

острой ишемии конечностей, «большой» ампутации в связи с поражением артерий, инфаркта миокарда, ишемического инсульта или смерти от сердечно-сосудистых причин [6]. Впервые в исследовании VOYAGER PAD показаны преимущества комбинированной антитромботической терапии в отношении снижения риска ишемических событий в нижних конечностях, включая риск повторных вмешательств и госпитализаций, связанных с тромбозом у пациентов после реваскуляризации при относительно сопоставимом риске кровотечений в обеих группах. VOYAGER-PAD является одним из наиболее важных исследований у пациентов с заболеванием периферических артерий (ЗПА), которое может оказать серьезное влияние на будущую тактику лечения пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, перенесших реваскуляризацию [7].

В 2017 г. были опубликованы результаты исследования COMPASS, целью которого являлась оценка эффективности и безопасности применения ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании с ацетилсалициловой кислотой 75–100 мг в сутки в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой 75–100 мг в сутки, а также с монотерапией ривароксабаном 5 мг 2 раза в сутки. Была отобрана группа пациентов (27395 человек) с мультифокальным атеросклерозом и клиническим анамнезом коронарной болезни и/или атеросклерозом периферических артерий (перенесенное ОНМК по ишемическому типу (без уточнения подтипа) имело место у 621 (3,6%) пациента, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) – у 10744 (62,1%) пациентов, сахарный диабет – у 6460 (37,3%) пациентов). В данном исследовании изучалось влияние двойного пути ингибирования тромбообразования (фибриновые нити, агрегация тромбоцитов) на прогноз пациентов с ишемической болезнью сердца и заболеванием периферических сосудов (артерии нижних конечностей и брахиоцефальные артерии). Комбинированная первичная конечная точка включала ИМ, инсульт и сердечно-сосудистую смерть (клинически значимые сердечно-сосудистые осложнения). Результаты исследования показали преимущество схемы лечения ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации с ацетилсалициловой кислотой 75–100 мг в сутки в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой 75–100 мг в сутки и монотерапией ривароксабаном 5 мг 2 раза в сутки в отношении снижения риска повторных ишемических событий и риска кровотечений [8–10].

Клиническое исследование COMPASS в настоящее время является единственным опубликованным исследованием, где оценивали риски развития повторного ишемического инсульта у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. В данное исследование включались пациенты с различными подтипами ишемического инсульта, в связи с чем такое отсутствие избирательности не позволяло оценить влияние конкретного подтипа на возникновение повторного сердечно-сосудистого события. Актуальность данной работы заключается в том, что впервые отобрана группа пациентов с перенесенным ишемическим инсультом атеротромботического подтипа,

в которой оценивается эффективность и безопасность применения двойной антитромботической терапии – ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки и ацетилсалициловая кислота 75–100 мг 1 раз в сутки в сравнении с группой пациентов, принимающих только ацетилсалициловую кислоту 75–100 мг 1 раз в сутки.

Цель работы

Оценить эффективность и безопасность комбинированной антитромботической терапии: ацетилсалициловой кислоты 75–100 мг 1 раз в сутки совместно с ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки у пациентов с мультифокальным атеросклерозом и ишемическим инсультом атеротромботического подтипа в анамнезе.

Материалы и методы

В Центре профилактики инсульта СПб ГБУЗ «ГКДЦ № 1» (далее ЦПИ) производится динамическое наблюдение пациентов с ишемическим инсультом/ТИА после выписки из регионального сосудистого центра/отделения для больных с ОНМК. Отобрано 2 группы пациентов с перенесенным ишемическим инсультом атеротромботического подтипа и подтвержденным по данным инструментального обследования мультифокальным атеросклерозом – основная группа (105 чел.) и контрольная (56 чел.). Средний возраст пациентов в группе контроля составил 66 лет (минимальный возраст 49 лет, максимальный 82 года), в основной группе – 63 года (минимальный возраст 44 года, максимальный 87 лет). В группе контроля 49 мужчин и 7 женщин, в основной группе – 88 мужчин, 17 женщин. Обе группы статистически не различаются по полу и возрасту ($p=0,645$ и $p=0,329$ соответственно). В контрольную группу включены пациенты, получавшие в качестве вторичной профилактики инсульта комбинированную антитромботическую терапию: ацетилсалициловую кислоту 75–100 мг 1 раз в сутки совместно с ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки сроком не менее 1 года. В основную группу – пациенты, получавшие в качестве вторичной профилактики только ацетилсалициловую кислоту 75–100 мг 1 раз в сутки не менее 1 года. Также в качестве вторичной профилактики инсульта все пациенты получали гиполипидемическую и антигипертензивную терапию.

Критерии включения пациентов в исследование:

- перенесенный ишемический инсульт атеротромботического подтипа;
- доказанный мультифокальный атеросклероз по данным инструментального обследования;
- приверженность пациента к проводимой терапии.

Критерии невключения в исследование:

- перенесенный ишемический инсульт иного подтипа: лакунарного, кардиоэмболического, неуточненного (криптогенного);
- проведение двойной антиагрегантной терапии: ацетилсалициловой кислоты 75–100 мг 1 раз в сутки совместно с клопидогрелом 75 мг 1 раз в сутки/тикагрелором 90 мг 2 раза в сутки.

Для оценки различий между двумя независимыми выборками использовался критерий U Манна – Уитни.

Результаты и обсуждения

В данном исследовании в качестве оценки эффективности проанализированы повторные сердечно-сосудистые события у пациентов с мультифокальным атеросклерозом, перенесших ишемический инсульт атеротромботического подтипа. В основной группе (105 человек), получавших ацетилсалициловую кислоту 75–100 мг в сутки в качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистого события, в ходе наблюдения (в течение не менее 2 лет от начала приема терапии) было зафиксировано 14 повторных сердечно-сосудистых событий, из них ишемический инсульт наблюдался у 11 пациентов (10,5%), ИМ наблюдался у 2 пациентов (1,9%), транзиторная монокулярная слепота (ТМС) – у 1 пациента (0,95%). В контрольной группе пациентов (56 человек), получавших в качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий ацетилсалициловую кислоту 75–100 мг в сутки совместно с ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки, за время наблюдения (среднее время наблюдения 2 года от начала приема терапии) ишемический инсульт наблюдался у 1 пациента (1,8%).

В качестве оценки безопасности в двух группах на фоне приема анти тромботической терапии проанализировано возникновение крупных кровотечений. Крупных кровотечений за время наблюдения (среднее время наблюдения 2 года от начала приема терапии), в том числе потребовавших госпитализацию в стационар или с летальным исходом, в двух группах зафиксировано не было. Малых кровотечений, не потребовавших госпитализации, в группе пациентов, получавших комбинированную терапию, зафиксировано 7 эпизодов (в том числе петехии, носовые кровотечения, гиперполименорея) по сравнению с группой пациентов, получавших ацетилсалициловую кислоту, где зафиксировано 5 эпизодов.

Таким образом, в группе пациентов с атеротромботическим ишемическим инсультом, получавших двойную анти тромботическую терапию, получено статистически значимое снижение количества перенесенных повторных сердечно-сосудистых событий, по сравнению с основной группой, получавших монотерапию ацетилсалициловой кислотой 75–100 мг ($p=0,002$). Эти данные могут свидетельствовать об эффективности применения ацетилсалициловой кислоты 75–100 мг в сутки совместно с ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки и подтверждать преимущества данной комбинации перед монотерапией ацетилсалициловой кислотой 75–100 мг в качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. Прием ривароксана 2,5 мг 2 раза в сутки совместно с ацетилсалициловой кислотой 75–100 мг не привел к развитию крупных кровотечений, в том числе потребовавших госпитализацию в стационар или с летальным исходом, что может свидетельствовать о безопасности приема данной комбинации.

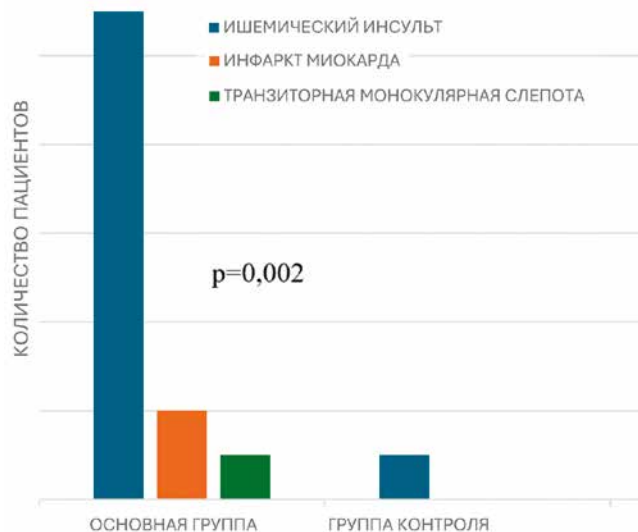


Диаграмма. Сравнительная диаграмма повторных сердечно-сосудистых событий

Выводы

1. В группе пациентов, получавших комбинированную анти тромботическую терапию (56 человек) ацетилсалициловой кислотой 75–100 мг в сутки и ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки, зафиксировано 1 повторное сердечно-сосудистое событие (1,8%) – ишемический инсульт атеротромботического подтипа на фоне хронической окклюзии внутренней сонной артерии от устья. В группе пациентов (105 человек), получавших ацетилсалициловую кислоту 75–100 мг в сутки, зафиксировано 14 повторных сердечно-сосудистых событий, в том числе повторный ишемический инсульт зафиксирован у 11 пациентов (10,5%). Результаты позволяют судить о статистически значимой эффективности применения комбинированной анти тромботической терапии в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой 75–100 мг в сутки в качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий, в том числе ишемического инсульта.
2. Крупных геморрагических осложнений, в том числе внутричерепных, повлекших госпитализацию или летальный исход, за весь период наблюдения в обеих группах пациентов не зафиксировано.
3. Летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний и обострения других хронических заболеваний на фоне комбинированной терапии за период наблюдения зафиксировано не было.

Таким образом, по данным статистического анализа отобранной группы пациентов с мультифокальным атеросклерозом, перенесших ишемический инсульт атеротромботического подтипа, лечение комбинацией ацетилсалициловой кислоты 75–100 мг в сутки совместно с ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки, по данным наблюдения не менее 2 лет от начала приема терапии, показало более высокую эффективность и безопасность в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой 75–100 мг в сутки.

Список литературы / References

- Verma S, Eikelboom J.W., Al-Omran M, Richard C, Heffernan M. Life and limb protection with dual anti-thrombotic pathway inhibition: COMPASS ushers in a new day in atherothrombotic risk reduction. Hwee Teoh and Deepak L. Bhatt. Med. 2021 March 12; 2: 233–242.
- Chen B, Cheng Q, Yang K, Lyden PD. Thrombin mediates severe neurovascular injury during ischemia. Stroke. 2010 Oct; 41 (10): 2348–52. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.584920. 2010 Aug 12
- Rothberg M.B., Celestin C., Fiore L.D. et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. Ann Intern Med. 2005; 143: 241–50.
- Mega Jessica L, Braunwald Eugene, Wiviott Stephen D, Bassand Jean-Pierre, Bhatt Deepak L, Bode Christoph, Burton Paul, Cohen Marc, Cook-Bruns Nancy, Fox Keith A, Goto Shinya, Murphy Sabina A, Plotnikov Alexei N, Schneider David, Sun Xiang, Verheugt Freek W A, Gibson C Michael. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J. Med. 2012 Jan 5; 366 (1): 9–19.
- Wheeler Matt, Chan Noel, Eikelboom John. Rivaroxaban for the prevention of major adverse cardiovascular events in patients with coronary or peripheral artery disease. Future Cardiol. 2020 Nov; 16 (6): 597–611.
- Capell Warren H, Bonaca Marc P, Nehler Mark R, Chen Edmond, Kittelson John M, Anand Sonia S, Berkowitz Scott D, Debus Eike Sebastian, Fanelli Fabrizio, Haskell Lloyd, Patel Manesh R, Bauersachs Rupert, Hiatt William R. Rationale and design for the Vascular Outcomes study of ASA along with rivaroxaban in endovascular or surgical limb revascularization for peripheral artery disease (VOYAGER PAD). American Heart Journal. May 2018; 83–91.
- Светликов А.В., Ишпулаева Л.Э. Современная стратегия улучшения отдаленных результатов хирургического лечения заболевания периферических артерий. Ангиология и сосудистая хирургия. 2020; 4 (26): 23–31.
- Svetlikov A. V., Ishpulaeva L. E. Modern strategy to improve remote results of surgical treatment of peripheral artery disease. Angiology and Vascular Surgery. 2020; 4 (26): 23–31 (In Russ.).
- Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., Dagenais G.R., Hart R.G. et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. The new england journal of medicine. 2017; 1319–1330.
- Гиларевский С.Р. Скрытые возможности профилактики ишемического инсульта у больных с заболеваниями, обусловленными атеросклерозом: результаты дополнительного анализа рандомизированных исследований ривароксабана. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (2): 3747.
- Gilyarevskiy S. R. Latent opportunities for the prevention of ischemic stroke in patients with atherosclerosis-related diseases: additional analysis of randomized trials on rivaroxaban. Russian Journal of Cardiology. 2020; 25 (2): 3747. (In Russ.).
- Fox KAA, Eikelboom JW, Anand SS, Bhatt DL, Bosch J, Connolly SJ, Harrington RA, Steg PG, Yusuf S. Anti-thrombotic options for secondary prevention in patients with chronic atherosclerotic vascular disease: what does COMPASS. Eur Heart J. 2019 May 7; 40 (18): 1466–1471.

Статья поступила / Received 25.01.2026

Получена после рецензирования / Revised 03.03.2026

Принята в печать / Accepted 05.03.2026

Сведения об авторах

Жигунова Алёна Сергеевна, врач-невролог¹, ORCID: 0009-0009-6228-8365

Богатенкова Юлия Дмитриевна, к.м.н., врач-невролог, зав. Центром профилактики инсульта¹, ORCID: 0000-0002-0101-715X

Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., проф., главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике, зав. кафедрой лабораторной медицины и генетики Института медицинского образования², ORCID: 0000-0001-8537-3639

Сорокоумов Виктор Александрович, д.м.н., проф., проф. кафедры неврологии³, ORCID: 0000-0001-7527-1882

Яковлева Елена Александровна, врач-невролог¹, ORCID: 0009-0007-0612-6025

Шварцман Григорий Исаакович, д.м.н., проф., проф. кафедры неврологии имени академика С.Н. Давиденкова⁴; член Ассоциации неврологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области, член Северо-Западного общества по изучению боли, член Всероссийского общества неврологов. ORCID: 0000-0001-7657-8181

Ерашева Елена Владимировна, к.м.н., врач-невролог¹.

ORCID: 0000-0002-7800-1105

Белевитин Александр Борисович, д.м.н., проф., главный врач¹.

ORCID: 0000-0002-2101-1740

About authors

Zhigunova Alyona S., neurologist¹, ORCID: 0009-0009-6228-8365

Bogatlenkova Yulia D., PhD Med Sci, neurologist, head of Stroke Prevention Center¹, ORCID: 0000-0002-0101-715X

Vavilova Tatyana V., Dr Med Sci (habil.), professor, head external expert in clinical laboratory diagnostics, head of Dept of Laboratory Medicine and Genetics, Institute of Medical Education², ORCID: 0000-0001-8537-3639

Sorokoumov Viktor A., Dr Med Sci (habil.), professor at Dept of Neurology³, ORCID: 0000-0001-7527-1882

Yakovleva Elena A., neurologist¹, ORCID: 0009-0007-0612-6025

Shvartsman Grigoriy I., Dr Med Sci (habil.), professor, professor at Dept of Neurology named after academician S. N. Davidenkov⁴, member of the Association of Neurologists of St. Petersburg and the Leningrad region, member of the North-Western Society for the Study of Pain, member of the All-Russian Society of Neurologists. ORCID: 0000-0001-7657-8181

Erasheva Elena V., PhD Med Sci, neurologist¹, ORCID: 0000-0002-7800-1105

Belevitin Alexandr B., Dr Med Sci (habil.), professor, chief physician¹.

ORCID: 0000-0002-2101-1740

¹ СПб ГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр № 1», Санкт-Петербург, Россия

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

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Автор для переписки: Жигунова Алёна Сергеевна.

E-mail: zhigunowa.alyna@yandex.ru

Corresponding author: Zhigunova Alyona S. E-mail: zhigunowa.alyna@yandex.ru

Для цитирования: Жигунова А.С., Богатенкова Ю.Д., Вавилова Т.В., Сорокоумов В.А., Яковлева Е.А., Шварцман Г.И., Ерашева Е.В., Белевитин А.Б. Вторичная профилактика ишемического инсульта. Применение комбинации ацетилсалициловой кислоты с малыми дозами ривароксабана у лиц с мультифокальным атеросклерозом. Медицинский алфавит. 2026; (2): 26–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-2-26-30>

For citation: Zhigunova A.S., Bogatenkova Y.D., Vavilova T.V., Sorokoumov V.A., Yakovleva E.A., Shvartsman G.I., Erasheva E.V., Belevitin A.B. Secondary prevention of ischemic stroke. Use of a combination of acetylsalicylic acid with low doses of rivaroxaban in individuals with multifocal atherosclerosis. Medical alphabet. 2026; (2): 26–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-2-26-30>



Роль генов дофаминергической системы в агрессии и асоциальном поведении

Н. В. Орлова^{1,2}, Г. Н. Суворов²

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Тюменский государственный университет», Тюмень, Россия

РЕЗЮМЕ

Детерминанты агрессивного поведения человека и преступной агрессии включают генетические факторы и влияние окружающей среды. Эксперименты показали, что проявление агрессивного поведения в значительной степени зависит от уровня дофамина. Приведены результаты исследований генов пяти рецепторов дофамина DRD1–DRD4, гена катехол-О-метилтрансферазы, гена моноаминоксидазы-А, генов, кодирующих ферменты, участвующие в синтезе или деградации дофамина. Результаты большинства исследований подтверждают взаимосвязь генов дофаминергических рецепторов с агрессией, асоциальным поведением, импульсивностью. В то же время ряд исследований не выявили взаимосвязи генов, регулирующих функцию дофамина, с асоциальным поведением. Противоречивость результатов исследований по генетической предрасположенности к антиобщественному поведению может быть связана с рядом методологических проблем и ошибок.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: асоциальное поведение, агрессия, дофамин, дофаминергические рецепторы, гены, факторы окружающей среды.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of dopaminergic system genes in aggression and antisocial behavior

N. V. Orlova^{1,2}, G. N. Suvorov²

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

² Tyumen State University, Tyumen, Russia

SUMMARY

The determinants of aggressive human behavior and criminal aggression include genetic factors and environmental influences. Experiments have shown that the manifestation of aggressive behavior largely depends on the level of dopamine. The results of studies of the genes of five dopamine receptors DRD1–DRD4, the catechol-O-methyltransferase gene, the monoamine oxidase-A gene, and genes encoding enzymes involved in the synthesis or degradation of dopamine are presented. The results of most studies confirm the relationship of dopaminergic receptor genes with aggression, antisocial behavior, impulsivity. At the same time, a number of studies have not revealed the relationship of genes regulating the function of dopamine with antisocial behavior. The inconsistency of research results on genetic predisposition to antisocial behavior may be associated with a number of methodological problems and errors.

KEYWORDS: Antisocial behavior, aggression, dopamine, dopaminergic receptors, genes, environmental factors.

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

Агрессия и преступное агрессивное поведение вызывают серьезную озабоченность в большинстве стран мира. К крайним формам агрессивного и антиобщественного поведения относятся жестокое поведение и убийства. Вред, причиняемый антиобщественным и преступным поведением, распространяется на жертву, ее семью, общество, самого правонарушителя и его близких. Детерминанты агрессивного поведения человека и преступной агрессии сложны и включают генетические факторы и влияние окружающей среды (материнская депривация, агрессивная среда, злоупотребление наркотиками). При изучении факторов, влияющих на склонность к преступному и антиобщественному поведению, все больше внимание уделяется роли наследственности. Исследования с однойцевыми близнецами и усыновленными детьми демонстрируют, что существует генетическое влияние на преступность. Этот факт подтверждается тем, что значительный процент усыновленных детей, чьи биологические родители имели криминальное прошлое, во взрослой жизни также имели судимость. Разлученные

в детстве близнецы, чьи родители имели судимость за насильственные действия, несмотря на различия в окружающей среде и воспитании, проявляют преступное и насильственное поведение.

За социальное поведение отвечают определенные области головного мозга. В биологии преступного поведения значительная роль отводится нейромедиаторам. Согласно Collins E., нейротрансмиттеры играют решающую роль в исследовании предрасположенности к агрессивности [1].

Существует три основных нейромедиатора – серотонин, норадреналин и дофамин. Дофамин участвует в формировании положительных эмоций – удовольствия от двигательной активности, от постижения нового, чувства удовлетворения от помощи другим. На базовом уровне – это удовольствие от еды, секса, психоактивных веществ, включая никотин, алкоголь, наркотики. Эксперименты показали, что проявление агрессивного поведения в значительной степени зависит от уровня дофамина. Было отмечено, что низкие уровни дофамина

связаны со снижением агрессивности. Импульсивная агрессия обусловлена также дисбалансом функций различных нейрохимических систем. Предполагают, что одной из причин импульсивной агрессии являются дисфункциональные взаимодействия между серотониновой и дофаминовой системами в префронтальной коре: серотонинергический дефицит приводит к импульсивной агрессии, что может усугубляться гиперфункцией дофамина. Исследования показали, что, когда активность дофамина повышена, а серотонина снижена, существует большая вероятность проявления агрессивного поведения. Подтверждается участие дофамина в импульсивном и/или негибком поведении, а также нарушении когнитивного контроля за поведением [2].

У дофамина имеются пять рецепторов, пронумерованные от D1 до D5. Наиболее изученными среди них являются DAT1 – ген белка, переносчика дофамина, и DRD4 – ген дофаминовых рецепторов четвертого типа. В настоящее время исследования показывают, что многие виды асоциального поведения, включая насилие и агрессию, связаны с неспособностью контролировать импульсы и отсутствием поведенческого торможения. Учитывая проимпульсивную роль этанола, Limosin et al. проанализировали показатели импульсивности в выборке из 92 алкогользависимых французских пациентов (57 мужчин и 35 женщин) по полиморфизму TaqI A гена DRD2. Была выявлена связь аллеля A2 гена DRD2 TaqI A с повышенной импульсивностью [3].

Одним из наиболее убедительных доказательств взаимосвязи генетических вариантов с серьезными и насильственными правонарушениями среди подростков и молодых людей является исследование Guo G. et al. В этом исследовании изучалась связь между сообщениями о серьезных насильственных правонарушениях и полиморфизмом TaqI в гене DRD2 и VNTR длиной 40 пар оснований в гене DAT1. В исследование были включены 2500 подростков и молодых людей. Получены следующие результаты: взаимосвязь серьезной преступности с генотипами DAT1*10R/10R и DAT1*10R/9R примерно в два раза выше, чем с генотипами DAT1*9R/9R ($p=0,018$). Для DRD2 взаимосвязь серьезных правонарушений с гетерозиготами (A1/A2) примерно на 20 % выше, чем у генотипа A2/A2, и примерно в два раза выше, чем с генотипами A1/A1 ($p=0,005$). Взаимосвязь насильственных правонарушений с генотипами DAT1*10R/9R и DAT1*10R/10R примерно в два раза выше, чем для DAT1*9R/9R ($p=0,021$). Две гомозиготы DRD2*A1/A1 и DRD2*A2/A2 набрали более низкие баллы ($p=0,0016$), чем гетерозиготы. Результаты моделей, в которых DAT1 и DRD2 рассматриваются совместно (серьезная преступность $p=0,0016$; насильственная преступность $p=0,0006$) аналогичные, как и в одногенных моделях, что позволяет предположить отсутствие значимой корреляции между двумя генетическими вариантами. Эти результаты относятся только к мужчинам [4].

Исследования генетической основы импульсивности, проведенные Eisenberg D. T., включали два дофаминергических генетических полиморфизма DRD2 TaqI A и DRD4 48 п. н. VNTR. Ген TaqI A DRD2 представляет собой

полиморфизм с двумя возможными аллелями: основным A2 и второстепенным A1. Аллель A1 связан со снижением связывания дофамина D2 и скорости метаболизма глюкозы во многих областях мозга. Предыдущими исследованиями была подтверждена связь генотипа A1+ (гетерозиготный или гомозиготный A1) с патологической азартностью, поиском новизны и поиском ощущений, со злоупотреблением психоактивными веществами, особенно с алкоголизмом. Результаты проведенного исследования Eisenberg D. T. выявили значимое взаимодействие между полиморфизмами DRD2 TaqI A и DRD4 VNTR при выраженной импульсивности [5].

Аналогичные результаты были получены в исследовании Beaver K. M. et al., в котором изучалась взаимосвязь асоциального поведения с полиморфизмом рецептора дофамина D2 (DRD2) и полиморфизмом рецептора дофамина D4 (DRD4). В исследовании участвовали 872 мужчины. Многомерный регрессионный анализ показал, что ни DRD2, ни DRD4 в отдельности не оказали значимого независимого влияния на расстройства поведения или асоциальное поведение. Однако взаимодействие DRD2 с DRD4 повышало риски асоциального поведения в выборке мужчин [6].

Недостаточный уровень длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот омега-3 может влиять на дофаминергическую систему головного мозга и в сочетании с генетическими и другими факторами повышать риск развития агрессии, невнимательности и импульсивных расстройств. В исследовании Fernandez F. et al. с участием заключенных-мужчин оценивалось агрессивное поведение, измерение индекса омега-3 и генотипирование дофаминергических генетических вариантов. Значимые ассоциации были обнаружены между функциональным генетическим полиморфизмом DBH rs161115. Была подтверждена важность генетической предрасположенности по дофаминергическим генам (DBH и DRD2) в агрессивном поведении, нарушении памяти и синдроме дефицита внимания [7].

Результаты исследования Retz et al. показали, что вариации гена DRD3 участвуют в регуляции импульсивности, связанной с агрессивным поведением, а также с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Исследование демонстрирует связь СДВГ, импульсивности, расстройства поведения и оппозиционно-вызывающего расстройства, что обусловлено общими генетическими эффектами. Таким образом, гены, связанные с СДВГ, могут также быть теми же генами, которые связаны с асоциальными поведенческими фенотипами [8].

Limosin F. et al. установили, что гомозиготность по полиморфизму Ball гена DRD3 была значительно повышена у пациентов с алкогольной зависимостью и низкой когнитивной импульсивностью. Пациенты с алкогольной зависимостью с гетерозиготным генотипом имеют более высокий показатель импульсивности [9].

Четвертый рецептор (DRD4) отвечает за поиск новизны. Когда этот ген простой и короткий, человеку проще получать удовольствие. Если же он сложный и длинный,

то для получения «внутреннего вознаграждения» требуются более сильные эмоциональные факторы, а «простые бытовые радости» часто не приносят удовольствия. Исследования демонстрируют, что с особенностями DRD4 связана биологическая статусность («альфа-самец»), доминантное поведение и вечный «поиск приключений» [10].

В исследованиях было установлено, что дофаминергический ген DRD4 связан с несколькими фенотипами агрессии. 7-повторный аллель VNTR длиной 48 п. н. в экзоне 3 гена связан с агрессией, агрессивным поведением, правонарушениями, внешним поведением. Также изучалась функциональная роль взаимодействия генов в системах дофамина и серотонина путем изучения того, связаны ли полиморфизмы в этих генах с экстернализмом поведения подростков либо отдельно, либо во взаимодействии друг с другом. Установлено, что подростки, несущие две копии короткого аллеля 5-HTTLPR и варианта 7r DRD4, имеют самые высокие показатели агрессивного и/или антиобщественного противоправного поведения [11].

Boutwell B. B. et al. провели изучение генетических факторов, способствующих предотвращению совершения правонарушений. У подростков проведено изучение влияния двух генов рецепторов дофамина (гена рецептора дофамина D2 (DRD2) и гена рецептора дофамина D4 (DRD4)). Оценивались употребление наркотиков, низкий самоконтроль, возраст, раса и пол. Анализ данных показал, что DRD2 и DRD4 обладают защитным действием против правонарушений среди мужчин. Кроме того, были свидетельства того, что общение со сверстниками, употребляющими наркотики, и уровень самоконтроля были связаны с воздержанием от правонарушений [12].

Исследование, включившее 607 итальянских детей подросткового возраста, изучало влияние полиморфизма дофаминового рецептора D4 (DRD4) и транспортера серотонина (5-HTTLPR) на нарушение правил и агрессивное поведение. Выявлены доказательства, основанные на анализе генотипов как одного локуса, так и двух локусов, что длинные аллели DRD4 и длинные аллели 5-HTTLPR, как по отдельности, так и во взаимодействии, связаны с более высокими показателями агрессивного поведения [13].

Ген катехол-О-метилтрансферазы (COMT) кодирует катехол-О-метилтрансферазу, участвующую в метаболизме дофамина, адреналина и норадреналина. Вариации гена COMT связаны с регуляцией уровня дофамина в префронтальной коре и с когнитивными функциями. Дофаминергическая нейротрансмиссия участвует в экстернализации поведения. Экстернализация – черта, характеризующаяся импульсивностью и агрессией, особенно у мужчин, может индексировать набор генетических, средовых и нервных характеристик, имеющих отношение к пониманию фенотипических эффектов генетических вариаций в организме. В исследовании Shehzad Z. et al. оценивали экстернализацию и влияние полиморфизма COMT Val(158) Met на активность мозга в моменты, связанные с низкими или высокими требованиями к когнитивному контролю.

Результаты показали, что генотип Val/Val в сочетании с высоким уровнем экстернализации снижает эффективность разрешения конфликта, тогда как генотип Met/Met в сочетании с низким уровнем экстернализации снижает выраженность ответа на раздражитель в конфликтной ситуации [14].

Исследование Perroud N. et al. показало взаимодействие между полиморфизмом COMT Val158Met и сексуальным насилием в детстве в модуляции уровня гнева во взрослом возрасте. Полученные данные указывают на то, что сексуальное насилие является основным фактором окружающей среды по сравнению с другими видами жестокого обращения, взаимодействуя с генами предрасположенности. Исследователи сделали предположение, что раннее и неоднократное воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды может вызвать необратимые изменения в паттернах экспрессии генов посредством эпигенетических модификаций. С этой точки зрения носители аллеля Val могут быть более восприимчивы к этим эпигенетическим модификациям [15].

Caspi A. et al. в проведенном исследовании представили доказательства того, что полиморфизм валина/метионина COMT в кодоне 158 (COMT Val158Met) был связан с фенотипическими вариациями среди детей с СДВГ. В трех образцах гомозиготы валин/валин имели больше симптомов расстройства поведения, были более агрессивными и с большей вероятностью были осуждены за уголовные преступления по сравнению с носителями метионина [16]. В то же время исследователями Albaugh M. D. et al. были получены противоположные результаты. Изучение взаимосвязи между полиморфизмом катехол-О-метилтрансферазы (COMT) Val158Met и агрессивным поведением среди 149 молодых людей (от 6 до 18 лет) выявило сильную связь между молодежью, несущей аллель Met, и более высокими средними показателями агрессивного поведения по сравнению с Val-гомозиготами [17].

Исследования указывают на связь агрессии с геном моноаминоксидазы-A (MAOA). Ген MAOA кодирует моноаминоксидазу A – фермент, ответственный за катаболизм аминов (дофамина, серотонина и норадреналина). Лица с аллелем низкой экспрессии (MAOA-L) функционального полиморфизма гена MAOA могут быть склонны к агрессии. Это объясняется их низкой эмоциональной чувствительностью и, соответственно, повышенной способностью причинить вред другим. Ряд исследований, наоборот, объясняли склонность людей с полиморфизмом MAOA к защитно-агрессивному поведению излишней эмоциональностью. Ген MAOA расположен на хромосоме X, и большинство опубликованных исследований проводились на образцах мужчин. Результаты, полученные у женщин, трудно интерпретировать из-за отсутствия информации об инактивации X-хромосомы.

Обсуждается роль взаимосвязи генетической предрасположенности и факторов окружающей среды в склонности индивидов к агрессивному и асоциальному поведению. Факторы окружающей среды взаимодействуют с функциональным полиморфизмом

(MAOA-LPR) в промоторной области гена моноаминоксидазы А (MAOA) и могут определять асоциальное поведение. MAOA-LPR также модулирует влияние других факторов, таких как употребление алкоголя, связанных с асоциальным поведением. Tikkanen R. et al. изучали совокупное влияние MAOA-LPR, потребления алкоголя и старения на риск агрессивного поведения. Выборка состояла из 174 финских правонарушителей-алкоголиков, большинство из которых демонстрировали асоциальное или пограничное расстройство личности или и то и другое, а также имели импульсивные черты темперамента. Участники оценивались в динамике через 7–15 лет. Было установлено, что риск совершения новых актов насилия увеличивался на 2,3 % на каждый литр увеличения среднегодового потребления алкоголя ($p=0,004$) и снижался на 7,3 % за каждый год среди правонарушителей, несущих высокоактивный генотип MAOA. Напротив, потребление алкоголя и старение не повлияли на агрессивное поведение у правонарушителей с низкой активностью генотипа MAOA. MAOA-LPR не выявило существенного влияния на риск рецидива насилия [18].

Armstrong T. A. et al. изучали связь между генотипом MAOA-uVNTR, жестоким обращением в детстве и преступной деятельностью на выборке из 99 мужчин-добровольцев, которые находились в заключении в большой городской тюрьме на юге США. Установлено, что аллель с низкой экспрессией генотипа MAOA-uVNTR (MAOAL) коррелировал с насилием и имел прямую связь с серьезной преступной деятельностью. Генотип MAOAL был взаимосвязан с преступностью родителей, количеством арестов и уровнем насильственных действий [19]. Полиморфизм с переменным числом tandemных повторов выше (uVNTR), расположенный в области промотора и с длиной повторной единицы 30 п. н., был наиболее изученным генетическим вариантом агрессивного поведения. Аллели низкой активности этого VNTR (2 и 3 повтора), определяющие пониженный уровень транскрипции, ассоциированы с агрессивным поведением, повышенными чертами агрессии или высокими показателями агрессии, агрессивностью и импульсивностью [20].

В своем исследовании Caspi A. et al. при наблюдении за большой выборкой детей мужского пола от рождения до взрослой жизни выявили, что функциональный полиморфизм в гене, кодирующем фермент моноаминоксидазу А (MAOA), метаболизирующий нейротрансмиттеры, смягчает последствия жестокого обращения в детстве. У детей, подвергшихся жестокому обращению и имеющих генотип, обеспечивающий высокий уровень экспрессии MAOA, реже развивались асоциальные проблемы. Дети, подвергшиеся жестокому обращению, несущие аллель с низкой активностью полиморфизма MAOA-LPR, с большей вероятностью развивают асоциальное поведение, чем дети, подвергшиеся жестокому обращению, несущие аллель с высокой активностью. Эти результаты могут частично объяснить, почему не все жертвы жестокого обращения вырастают и становятся жертвами

других, а также предоставляют эпидемиологические доказательства того, что генотипы могут смягчать чувствительность детей к негативному воздействию окружающей среды [21].

В то же время в исследовании, проведенном Huizinga D. et al., не было найдено подтверждения гипотезы о том, что MAOA смягчает связь между жестоким обращением с подростками и асоциальным поведением подростков или взрослых. Тесты на основной эффект MAOA и взаимодействие MAOA с жестоким обращением в выборке 277 респондентов мужского пола европеоидной расы в возрасте 11–15 лет не показали убедительных доказательств [22].

Генами, кодирующими ферменты, участвующими в синтезе или деградации серотонина и дофамина, являются TRH1, TRH2, DBH и TH. Hennig J. et al. исследовали, связаны ли различные виды агрессии с полиморфизмом триптофангидроксилазы (TRH) A779C. Факторный анализ опросника враждебности Басса-Дерки выявил 2 фактора, представляющие невротическую враждебность и агрессивную враждебность. Исследование с участием 58 добровольцев показало, что полиморфизм A779C TRH значимо связан с агрессией, с самыми высокими уровнями агрессии для генотипа AA и самыми низкими уровнями агрессии для генотипа CC [23].

Дофамин-бета-гидроксилаза (DbetaH) катализирует превращение дофамина в норадреналин в центральных норадренергических и адренергических нейронах и, таким образом, принимает решающее участие в биосинтезе катехоламинов. Исследование Hess C. et al. выявило, что пациенты с расстройствами личности, несущие генотип DBH TT, демонстрировали более высокие показатели невротизма и поиска новизны по сравнению с лицами с генотипом CC или CT. Анализ субшкал уровня невротизма и поиска новизны показал, что генотип DBH TT в первую очередь связан с личностными особенностями, связанными с импульсивностью и агрессивной враждебностью [24].

Prichard Z. M. et al. изучали 15 полиморфизмов простых повторов последовательностей в 10 генах-кандидатах на предмет ассоциации с асоциальными поведенческими чертами. Включены гены, регулирующие синтез и передачу дофамина в мозге (DBH, DRD2, MAOA, TFAP2B, NR4A2, LMX1B), а также гены, участвующие в дифференциации социального и сексуального поведения у мужчин и женщин (AR, ESR1, OXTR, AVPR1A). Участниками были европейцы (мужчины = 1007, женщины = 1089) в возрасте 20–24 лет, которых оценивали по показателям асоциальных черт, таких как злоупотребление психоактивными веществами и асоциальный образ жизни. Значительные ассоциации асоциальных черт были обнаружены с полиморфизмами AR и ESR1 у мужчин и с полиморфизмами NR4A2 и TFAP2B у женщин. Связь с TFAP2B оставалась значимой после поправки на множественное тестирование [25].

Гнев – это часть реакции мозга «бей или беги» на воспринимаемую угрозу. Гнев является многомерной реакцией и состоит из физиологических, поведенческих

и когнитивных аспектов, которые положительно коррелируют с агрессией, враждебностью и импульсивностью. Reuter M. et al. изучали связь DARPP-32 (фосфопротеин, регулируемый дофамином и цАМФ) с асоциальным поведением, наркоманией и шизофренией. DARPP-32 – ключевая регуляторная молекула в дофаминергическом сигнальном пути. В выборку были включены 838 здоровых представителей немецкой европеоидной расы. Установлена значительная связь между rs907094 и гневом. Носители Т-аллели показали значительно более высокие показатели гнева, чем участники без Т-аллели ($F(1,837)=9,52, p=0,002$) [26].

Заключение

Анализ проведенных исследований показывает, что гены дофаминергической системы, включая гены, участвующие в передаче сигналов или в регуляции транскрипции дофаминергических генов, связаны с агрессивным поведением. Исследования помогают понять, как гены влияют на антиобщественное и агрессивное поведение и как это может помочь в разработке профилактических и терапевтических стратегий для агрессивных проявлений. Усилия по предотвращению преступности могут быть улучшены за счет внимания к последствиям генетической предрасположенности и влияния факторов окружающей среды. Противоречивость результатов ряда исследований по генетической предрасположенности к аномальному поведению может быть связана с рядом методологических проблем и ошибок.

Список литературы / References

- Collins E. Raymond, 2011. Neurotransmitters: Indirect Molecular Invitations to Aggression. In The Ashgate Research Companion to Biosocial Theories of Crime, New York: Ashgate, 135–165.
- Seo D., Patrick C. J., Kennedy P. J. Role of serotonin and dopamine system interactions in the neurobiology of impulsive aggression and its comorbidity with other clinical disorders. In Aggression and Violent Behavior. 2008; 13 (5): 383–395.
- Limosin F, Loze JY, Dubertret C, Gouya L, Adès J, Rouillon F, et al. Impulsiveness as the intermediate link between the dopamine receptor D2 gene and alcohol dependence. *Psychiatr Genet.* 2003 Jun; 13 (2): 127–9. DOI: 10.1097/01.ypg.0000066963.66429.00
- Guo G, Roettger ME, Shih JC. Contributions of the DAT1 and DRD2 genes to serious and violent delinquency among adolescents and young adults. *Hum Genet.* 2007 Mar; 121 (1): 125–36. DOI: 10.1007/s00439-006-0244-8. Epub 2006 Oct 31.
- Eisenberg DT, Mackillop J, Modi M, Beauchemin J, Dang D, Lisman SA, et al. Examining impulsivity as an endophenotype using a behavioral approach: a DRD2 TaqI A and DRD4 48-bp VNTR association study. *Behav Brain Funct.* 2007 Jan 10; 3: 2. DOI: 10.1186/1744-9081-3-2
- Beaver KM, Wright JP, DeLisi M, Walsh A, Vaughn MG, Boisvert D, et al. A gene x gene interaction between DRD2 and DRD4 is associated with conduct disorder and antisocial behavior in males. *Behav Brain Funct.* 2007 Jun 22; 3: 30. DOI: 10.1186/1744-9081-3-30
- Fernandez F, Byrne MK, Batterham M, Grant L, Meyer BJ. Associations between Omega-3 Index, Dopaminergic Genetic Variants and Aggressive and Metacognitive Traits: A Study in Adult Male Prisoners. *Nutrients.* 2022 Mar 25; 14 (7): 1379. DOI: 10.3390/nu14071379. PMID: 35405990; PMCID: PMC9002862.

Сведения об авторах

Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф., проф. кафедры факультетской терапии Института материнства и детства¹, ведущий научный сотрудник лаборатории². SPIN-код: 8775-1299. ORCID: 0000-0002-4293-3285
Суворов Георгий Николаевич, к.ю.н., начальник управления научной и инновационной работы, заведующий лабораторией². SPIN-код: 9444-4577. ORCID: 0000-0001-8452-5522

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
² ФГАОУ ВО «Юменский государственный университет», Тюмень, Россия

Автор для переписки: Орлова Наталья Васильевна. E-mail: vrach315@yandex.ru

Для цитирования: Орлова Н.В., Суворов Г.Н. Роль генов дофаминергической системы в агрессии и асоциальном поведении. *Медицинский алфавит.* 2026; (2): 32–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-2-32-36>

- Retz W, Rösler M, Supprian T, Retz-Junginger P, Thome J. Dopamine D3 receptor gene polymorphism and violent behavior: relation to impulsiveness and ADHD-related psychopathology. *J Neural Transm (Vienna).* 2003 May; 110 (5): 561–72. DOI: 10.1007/s00702-002-0805-5
- Limosin F, Romo L, Batel P, Adès J, Boni C, Gorwood P. Association between dopamine receptor D3 gene Ball polymorphism and cognitive impulsiveness in alcohol-dependent men. *Eur Psychiatry.* 2005 May; 20 (3): 304–6. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2005.02.004
- Fernández-Castillo N, Cormand B. Aggressive behavior in humans: Genes and pathways identified through association studies. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2016 Jul; 171 (5): 676–96. DOI: 10.1002/ajmg.b.32419
- Hohmann S, Becker K, Fellingner J, Banaschewski T, Schmidt MH, Esser G, et al. Evidence for epistasis between the 5-HTTLPR and the dopamine D4 receptor polymorphisms in externalizing behavior among 15-year-olds. *J Neural Transm (Vienna).* 2009 Dec; 116 (12): 1621–9. DOI: 10.1007/s00702-009-0290-1
- Boutwell BB, Beaver KM. A biosocial explanation of delinquency abstention. *Crim Behav Ment Health.* 2008; 18 (1): 59–74. DOI: 10.1002/cbm.678
- Nobile M, Giordà R, Marino C, Carlet O, Pastore V, Vanzin L, et al. Socioeconomic status mediates the genetic contribution of the dopamine receptor D4 and serotonin transporter linked promoter region repeat polymorphisms to externalization in preadolescence. *Dev Psychopathol.* 2007 Fall; 19 (4): 1147–60. DOI: 10.1017/S0954579407000594
- Shehzad Z, DeYoung CG, Kang Y, Grigorenko EL, Gray JR. Interaction of COMT val158met and externalizing behavior: relation to prefrontal brain activity and behavioral performance. *Neuroimage.* 2012 May 1; 60 (4): 2158–68. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.097
- Perroud N, Jaussent I, Guillaume S, Bellivier F, Baud P, Lollant F, et al. COMT but not serotonin-related genes modulates the influence of childhood abuse on anger traits. *Genes Brain Behav.* 2010 Mar 1; 9 (2): 193–202. DOI: 10.1111/j.1601-183X.2009.00547.x
- Caspi A, Langley K, Milne B, Moffitt TE, O'Donovan M, Owen MJ, et al. A replicated molecular genetic basis for subtyping antisocial behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2008 Feb; 65 (2): 203–10. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2007.24
- Albaugh MD, Harder VS, Althoff RR, Rettew DC, Ethel EA, Lengyel-Nelson T, et al. COMT Val158Met genotype as a risk factor for problem behaviors in youth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010 Aug; 49 (8): 841–9. DOI: 10.1016/j.jaac.2010.05.015
- Tikkanen R, Sjöberg RL, Ducci F, Goldman D, Holm M, Tiihonen J, et al. Effects of MAOA-genotype, alcohol consumption, and aging on violent behavior. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009 Mar; 33 (3): 428–34. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2008.00853.x
- Armstrong TA, Boutwell BB, Flores S, Symonds M, Keller S, Gangitano DA. Monoamine oxidase A genotype, childhood adversity, and criminal behavior in an incarcerated sample. *Psychiatr Genet.* 2014 Aug; 24 (4): 164–71. DOI: 10.1097/YPG.0000000000000033
- Eisenberger NI, Way BM, Taylor SE, Welch WT, Lieberman MD. Understanding genetic risk for aggression: clues from the brain's response to social exclusion. *Biol Psychiatry.* 2007 May 1; 61 (9): 1100–8. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.08.007
- Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science.* 2002 Aug 2; 297 (5582): 851–4. DOI: 10.1126/science.1072290
- Huizinga D, Haberstick BC, Smolen A, Menard S, Young SE, Corley RP, et al. Childhood maltreatment, subsequent antisocial behavior, and the role of monoamine oxidase A genotype. *Biol Psychiatry.* 2006 Oct 1; 60 (7): 677–83. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.12.022
- Hennig J, Reuter M, Netter P, Burk C, Landt O. Two types of aggression are differentially related to serotonergic activity and the A779C TPH polymorphism. *Behav Neurosci.* 2005 Feb; 119 (1): 16–25. DOI: 10.1037/0735-7044.119.1.16
- Hess C, Reif A, Strobel A, Boreatti-Hümmer A, Heine M, Lesch KP, et al. A functional dopamine-beta-hydroxylase gene promoter polymorphism is associated with impulsive personality styles, but not with affective disorders. *J Neural Transm (Vienna).* 2009 Feb; 116 (2): 121–30. DOI: 10.1007/s00702-008-0138-0
- Prichard ZM, Jorm AF, Mackinnon A, Easteal S. Association analysis of 15 polymorphisms within 10 candidate genes for antisocial behavioural traits. *Psychiatr Genet.* 2007 Oct; 17 (5): 299–303. DOI: 10.1097/YPG.0b013e32816ebc9e
- Reuter M, Weber B, Fiebach CJ, Elger C, Montag C. The biological basis of anger: associations with the gene coding for DARPP-32 (PPP1R1B) and with amygdala volume. *Behav Brain Res.* 2009 Sep 14; 202 (2): 179–83. DOI: 10.1016/j.bbr.2009.03.032

Статья поступила / Received 16.12.2025
 Получена после рецензирования / Revised 13.01.2026
 Принята в печать / Accepted 15.01.2026

About authors

Orlova Natalia V., Dr Med Sci (habil.), professor at Dept of Faculty Therapy of Institute of Motherhood and Childhood¹, leading researcher at the laboratory². SPIN-code: 8775-1299. ORCID: 0000-0002-4293-3285
Suvorov Georgy N., PhD in Law, head of Dept of Scientific and Innovative Work, head of the laboratory². SPIN-code: 9444-4577. ORCID: 0000-0001-8452-5522

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
² Tyumen State University, Tyumen, Russia

Corresponding author: Orlova Natalia V. E-mail: vrach315@yandex.ru

For citation: Orlova N.V., Suvorov G.N. The role of dopaminergic system genes in aggression and antisocial behavior. *Medical alphabet.* 2026; (2): 32–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-2-32-36>



Наследственная невропатия со склонностью к параличам от сдавления: обзор литературы и описание клинического случая

Ф. И. Девликамова¹, Д. Р. Сафина²

¹ КГМА – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

² Институт фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский федеральный университет», Казань, Россия

РЕЗЮМЕ

Наследственная невропатия со склонностью к параличам от сдавления – редкая форма аутосомно-доминантной наследственной периферической невропатии. Проведен обзор литературы по данному заболеванию с изложением типичных изменений по данным семейного анамнеза, клинической картине, стимуляционной электромиографии, ультразвуковому исследованию нервов и генетическому обследованию, а также динамика заболевания и тактика ведения пациентов. Представлен клинический случай наследственной невропатии со склонностью к параличам от сдавления у мужчины 21 года с проспективным отслеживанием изменений через 9 месяцев. Ультразвуковое исследование нервов продемонстрировало себя одним из опорных методов диагностики наследственной невропатии со склонностью к параличам от сдавления наряду со стимуляционной электромиографией. Выявление двух и более безболезненных туннельных синдромов (в том числе по данным стимуляционной электромиографии и ультразвукового исследования) у пациентов молодого возраста может служить показанием для назначения анализа на ген PMP22, а при его обнаружении – семейное генетическое обследование.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: наследственная невропатия со склонностью к параличам от сдавления, наследственная полиневропатия, электромиография, ультразвуковое исследование нервов, ген PMP22.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для проведения этого исследования не было получено никакого внешнего финансирования или спонсорской поддержки.

Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: literature review and clinical case report

F. I. Devlikamova¹, D. R. Safina²

¹ Kazan State Medical Academy – branch of Russian medical Academy of continuing professional education, Kazan, Russia

² Institute of Fundamental Medicine and Biology at Kazan Federal University, Kazan, Russia

SUMMARY

Hereditary neuropathy with a tendency to pressure palsies is a rare form of autosomal dominant hereditary peripheral neuropathy. This article reviews this disease literature. Typical changes based on family history, clinical presentation, stimulation electromyography, nerve ultrasound and genetic testing along with the disease progression and patient management strategies are presented. This article presents clinical case of hereditary neuropathy with a tendency to pressure palsies in a 21-year-old man with 9 months prospective follow-up. Nerve ultrasound, along with stimulation electromyography, has proven to be a key diagnostic method for hereditary neuropathy with a tendency to pressure palsies. The detection of two or more painless tunnel syndromes (including those detected by stimulation electromyography and ultrasound) in young patients may prompt testing for the PMP22 gene, and if detected, family genetic testing.

KEYWORDS: hereditary neuropathy with a tendency to pressure palsies, hereditary polyneuropathy, electromyography, nerve ultrasound, PMP22 gene.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest. No external funding or sponsorship was received for this study.

Наследственная невропатия со склонностью к параличам от сдавления (ННСПС) является редкой формой аутосомно-доминантной наследственной периферической невропатии. У большинства пациентов при тщательном расспросе выявляется положительный семейный анамнез (62,5–64,5%) [1–3].

Распространенность ННСПС составляет примерно 7,3–16 на 100 000 [4, 5]. Однако из-за сходства с другими типами периферической невропатии распространенность этого заболевания может быть недооценена. Генетический поголовный скрининг новорожденных, проведенный

в Корее, прогнозирует, что распространенность ННСПС может достигать 58,9/100 000 [6].

Средний возраст начала заболевания составил 22,0 года [1], по другим данным, 26 лет [2]. Однако есть сообщения о дебюте заболевания в детском [2] или, наоборот, в более позднем возрасте [7, 8]. В обзоре литературы последних лет приведен возраст дебюта ННСПС [2]: так, процент выявленных пациентов в возрасте до 10 лет составил 16,1%; в возрасте от 10 до 20 лет – 30,4%; в возрасте от 21 до 30 лет – 23,2%; в возрасте от 31 до 50 лет – 18,8%; в возрасте от 51 до 80 лет – 11,6%.

Следует отметить, что распределение пациентов с ННСПС по полу неоднозначно: по одним исследованиям, у мужчин заболевание выявлялось чаще, чем у женщин [1, 9], а по другим – существенных различий по полу не наблюдалось [2].

В дебюте *клинической картины* пациентов с ННСПС чаще всего наблюдается безболевая мононевропатия в месте типичной компрессии или вследствие незначительной травмы [1, 2, 10]. У 62 % пациентов наблюдался, по крайней мере, один рецидивирующий эпизод [2]. Наиболее часто поражаются общий малоберцовый нерв, локтевой нерв, срединный нерв и плечевое сплетение, что составляет в среднем 63,7–75 % среди пациентов с ННСПС [1, 2, 11]. Намного реже регистрируются случаи поражения черепных нервов [1, 12].

Нейропатическая боль наблюдается редко (17,7%), что отличает данную группу пациентов от классической компрессионной мононевропатии [2].

Высокий свод стопы обнаруживается у 12,1–17 % пациентов с ННСПС [1, 2, 13]. У 10–15 % пациентов с ННСПС может не быть очевидных симптомов, и диагноз ставится только при появлении симптомов у членов семьи и семейном генетическом тестировании [14]. Также при дебюте в раннем детском возрасте возможно отставание моторного развития, в частности сложности с ходьбой, что усложняет дифференциальную диагностику [15].

По данным *стимуляционной электромиографии* (ЭМГ) наблюдаются множественные демиелинизирующие периферические невропатии с поражением как двигательных, так и чувствительных нервов. У большинства пациентов результаты стимуляционной ЭМГ выявляют значительное удлинение дистальной латентности по моторным волокнам, легкое или умеренное замедление скорости распространения возбуждения по нервам, снижение амплитуды потенциала действия моторного ответа (М-ответа) и сенсорного ответа (S-ответа), блоки проведения [1, 16, 17]. Данные электромиографии более выраженные и значимые, чем клинические симптомы пациента. [2]

Ультразвуковое исследование (УЗИ) при ННСПС выявляет фокальные утолщения нервов (увеличение площади поперечного сечения) только в местах анатомических сужений, что соответствует клинической картине туннельных синдромов, снижение эхогенности нерва на этом участке. Эхосигнал здорового нерва содержит гиперэхогенную область (эпинеурий, перинеурий) и гипоехогенную область (фасцикулы). При компрессии нервы могут становиться гипоехогенными (воспаление или отек). О ННСПС необходимо помнить, когда фокальные изменения в местах анатомических туннелей наблюдаются более чем в двух нервах при отсутствии других предрасполагающих к этому факторов (длительная иммобилизация, травма, сахарный диабет и др.) [18–21].

При *генетическом обследовании* у большинства пациентов с ННСПС обнаруживается гетерозиготная

делеция на хромосоме 17p11.2, в которой находится ген периферического миелинового белка 22 (PMP22) [17, 22]. Данная мутация встречалась у 93,4 % пациентов с данным диагнозом [1, 23]. У других пациентов причиной могут быть малые мутации PMP22 (4,0 %), гетерозиготные грубые делеции PMP22 (0,6 %) и сложные перестройки PMP22 (0,1 %). Было зарегистрировано 38 видов малых мутаций PMP22, связанных с ННСПС, включая миссенс-мутации, нонсенс-мутации, мутации делеции оснований, мутации вставки оснований и мутации сдвига рамки считывания [1, 2].

Динамика заболевания и тактика ведения. Большинство пациентов (87 %) могут полностью клинически восстановиться до нормы после острого приступа во время дебюта заболевания [1], однако в дальнейшем при повторных невропатиях скорость восстановления снижается [2]. Есть сообщения о хорошем эффекте комбинации высокодозной витаминотерапии группы В и обучения нейроортопедическому режиму с избеганием возможных компрессий в типичных местах. При значимой невропатии и затянувшемся периоде восстановления рассматривают вопрос оперативного лечения [2].

Клинический случай

Приводим собственное клиническое наблюдение. Больной Б., 21 год, обратился в клинику города Казани в ноябре 2024 г. с жалобами на онемение и слабость в мизинце левой руки. Данные жалобы возникли за две недели до обращения. Пациент работает программистом, много времени проводил за компьютером и по работе, и во время отдыха. Также часто посещал тренажерный зал. С подросткового возраста периодически возникали онемения в руках и ногах после длительного нахождения конечностей в одной позе, затем самостоятельно проходили в течение нескольких минут. Ранее обследования у невролога не проходил.

Из анамнеза жизни: хронических заболеваний и операций не было. В семейном анамнезе у матери, которой 48 лет, несколько последних лет беспокоят преходящие онемения первых трех пальцев правой кисти; обследование не проходила.

В соматическом статусе отклонений от физиологической нормы не выявлено. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски, отеков нет, венозный рисунок не усилен; индекс массы тела 21,5 кг/м²; походка без изменений.

В неврологическом статусе общемозговых и менингеальных симптомов не выявлено; координаторная сфера без патологии; иннервация черепными нервами в норме; мышечный тонус и сухожильные рефлексы в норме, без разницы сторон; сила в сгибателях мизинца левой кисти снижена до 4 баллов, в остальных мышечных группах сила в норме и соответствует 5 баллам; гипестезия и гипоалгезия в мизинце и медиальной части безымянного пальца левой кисти, нарушение глубокой чувствительности в мизинце левой кисти. В клинических и биохимических анализах отклонений от нормы не обнаружено.

Выставлен предварительный диагноз – компрессионная невропатия локтевого нерва слева, и пациент был направлен на дообследование.

По данным стимуляционной ЭМГ верхних конечностей выявлены признаки двусторонней сенсорно-моторной невропатии срединных нервов с локальной демиелинизацией моторных волокон в области локтевого сгиба справа и двусторонней локальной демиелинизацией сенсорных волокон в области карпального канала; двусторонней сенсорно-моторной невропатии локтевых нервов с грубой локальной демиелинизацией моторных волокон в области кубитального канала.

Наличие множественных участков компримирования исследованных нервов верхних конечностей способствовало проведению стимуляционной ЭМГ нижних конечностей, результаты которой свидетельствуют о двусторонней сенсорно-моторной невропатии малоберцовых нервов с локальной демиелинизацией моторных волокон в области фибулярного канала; двусторонней сенсорно-моторной невропатией большеберцовых нервов с блоком проведения в области подколенной ямки.

Проведенное исследование выявило компрессию исследованных нервов в их типичных местах, что предположило диагноз: наследственная невропатия со склонностью к параличам от сдавления.

Предположение о наследственной невропатии со склонностью к параличам от сдавления было подтверждено и данными УЗИ нервов верхних конечностей (рис. 1 и 2, табл.):

- УЗ-признаки двустороннего сдавления срединного нерва в карпальном канале (умеренно с двух сторон); факторы, способствующие сдавлению: теносиновит сухожилий сгибателей пальцев;
- УЗ-признаки двустороннего сдавления срединного нерва под апоневрозом двуглавой мышцы;
- УЗ-признаки двустороннего сдавления локтевого нерва в кубитальном канале (выражено с обеих сторон); факторы, способствующие сдавлению: подвывих локтевого нерва;
- УЗ-признаки двустороннего сдавления лучевого нерва в канале супинатора и в области спиральной борозды (незначительно).



Учитывая множественные туннельные синдромы по данным стимуляционной ЭМГ и УЗИ нервов, рекомендовано провести анализ на ген RMP22 для подтверждения диагноза. Генетическое исследование выявило делецию гена RMP22 (копий гена RMP22=1).

Проведенное исследование выявило компримирование исследованных нервов в их типичных местах, что подтверждает диагноз (G 60.0): наследственная невропатия со склонностью к параличам от сдавления.

Пациенту был выставлен *диагноз*: наследственная невропатия со склонностью к параличам от сдавления. Рекомендации содержали комплекс витаминов группы В внутримышечно стандартным курсом 10 инъекций, оптимизация рабочего места и нейроортопедический режим, исключающий компрессию нервов.

Через неделю симптомы перестали беспокоить, чувствительность и сила в мизинце полностью восстановились.

В сентябре 2025 г. было проведено повторное обследование пациента. Жалобы пациент не предъявлял. За прошедшие девять месяцев отмечал преходящие онемения в конечностях при неудачной позе. Однако

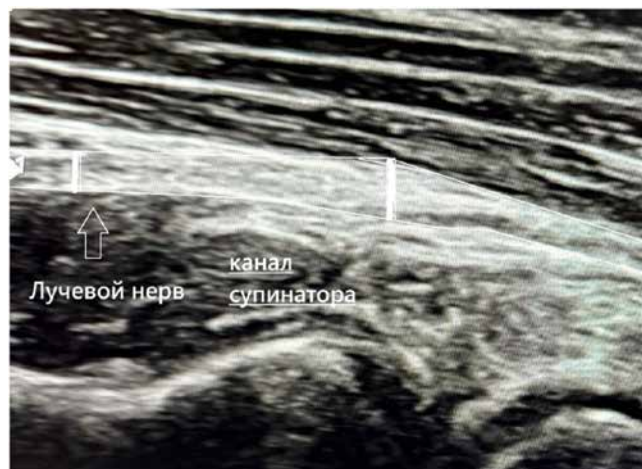


Рисунок 1. Ультразвуковое изображение лучевого нерва продольно на уровне локтевого сустава в В-режиме. УЗ-признаки фокального утолщения лучевого нерва проксимальнее вхождения в канал супинатора (справа проксимально, слева дистально)



Рисунок 2. Ультразвуковое изображение в В-режиме

Примечание. А – УЗ-исследование срединного нерва на уровне карпального канала (поперечно), снижение эхогенности и увеличение площади поперечного сечения нерва. Б – УЗ-исследование локтевого нерва на уровне кубитального канала (поперечно), снижение эхогенности и увеличение площади поперечного сечения нерва.

Таблица
УЗИ нервов пациента с ННСПС
(представленные данные площади поперечного сечения)

Нерв	Норма по A. Grimm [24]	Правая конечность		Левая конечность	
		2024 г.	2025 г.	2024 г.	2025 г.
Срединный нерв: карпальный канал апоневроз двуглавой мышцы	до 11,5 мм ² до 11,5 мм ²	14 мм ² 13 мм ²	14 мм ² 14 мм ²	15 мм ² 14 мм ²	14 мм ² 16 мм ²
Локтевой нерв: канал Гюйона кубитальный канал	до 6 мм ² до 11 мм ²	4 мм ² 24 мм ²	10 мм ² 24 мм ²	4 мм ² 30 мм ²	12 мм ² 16 мм ²
Лучевой нерв: спиральная борозда канал супинатора	до 10 мм ² до 10 мм ²	13 мм ² 14 мм ²	13 мм ² 14 мм ²	14 мм ² 14 мм ²	14 мм ² 16 мм ²
Большеберцовый нерв: тарзальный канал	до 10,5 мм ²	–	18 мм ²	–	20 мм ²
Малоберцовый нерв: фибулярный канал передний тарзальный канал	до 11,5 мм ² 3–8 мм ²	– –	18 мм ² 4 мм ²	– –	20 мм ² 4 мм ²

данные эпизоды возникали нечасто, поскольку пациент придерживался рекомендаций о нейроортопедическом режиме.

В неврологическом статусе сила во всех мышечных группах составила 5 баллов; поверхностная и глубокая чувствительность не нарушены. ЭМГ-исследование выявило множественные локальные демиелинизации в зоне типичной компрессии периферических нервов верхних и нижних конечностей.

Повторное УЗИ нервов верхних и нижних конечностей (сентябрь 2025 г.) выявило УЗ-признаки множественных туннельных синдромов (табл.):

- сдавление локтевого нерва на уровне кубитального канала и канала Гюйона с обеих сторон;
- сдавление срединного нерва на уровне карпального канала и под апоневрозом двуглавой мышцы плеча с обеих сторон;
- сдавление лучевого нерва на уровне спиральной борозды и канала супинатора с обеих сторон;
- сдавление малоберцового нерва на уровне фибулярного канала с обеих сторон;
- сдавление большеберцового нерва на уровне тарзального канала с обеих сторон.

Обсуждение

ННСПС является сложным для постановки диагнозом, в том числе из-за того, что сами пациенты преходящие туннельные синдромы считают нормой. Обследованный нами пациент испытывал симптомы повторных компрессионных невропатий с подросткового возраста, но был уверен, что это традиционная норма для всех. В связи с этим обратился к неврологу только при стойком сохранении симптомов в течение двух недель.

У пациента не возникало нейропатической боли, парестезий и других позитивных симптомов, которые часто сопровождают классические компрессионные невропатии. Все это сопоставимо с данными литературы и позволило заподозрить диагноз ННСПС.

На момент обращения дополнительные методы обследования (ЭМГ, УЗИ нервов) позволили получить данные

о множественных туннельных синдромах. Однако возраст пациента (21 год) и отсутствие соматических заболеваний шли вразрез с этими данными. Важно отметить расхождение данных клинического осмотра, УЗИ нервов и результатов ЭМГ-исследования при первом обследовании пациента. Клинически был выявлен один туннельный синдром (кубитальный канал слева), по данным ЭМГ – туннельные синдромы верхних и нижних конечностей, по результатам УЗИ нервов – десять туннельных синдромов (кубитальный и карпальный канал, лацертус-синдром, канал супинатора и спиральная борозда с обеих сторон).

Клинические наблюдения ННСПС, изложенные в литературе, чаще описывают 1–2 туннельных синдрома клинически и по данным ЭМГ-исследования. УЗИ описаний пациентов с ННСПС опубликовано мало. Представленный клинический случай демонстрирует, что результаты УЗИ могут показывать изменения в местах анатомических туннелей у пациентов с ННСПС и сопоставимы с данными ЭМГ.

Во время второго обследования пациента данные УЗИ и ЭМГ показали схожие изменения (множественные туннельные синдромы), что сильно расходилось с клинической картиной, – симптомы возникали кратковременно и редко. Таким образом, изменения по данным УЗИ нервов и ЭМГ-исследованию сохраняются в ремиссию.

Согласно повторному УЗИ нервов, благодаря нейроортопедическому режиму наблюдалось уменьшение площади поперечного сечения локтевого нерва в кубитальном канале слева, что соответствовало исчезновению симптомов компрессионной нейропатии. Однако это же исследование позволило выявить утолщение локтевого нерва в канале Гюйона с двух сторон, которое отсутствовало ранее. Во время повторного УЗИ нервов были обследованы нижние конечности, где обнаружили по два участка компрессии с обеих сторон (фибулярный канал, задний тарзальный канал). При этом в неврологическом статусе на момент повторного осмотра отклонений от нормы не наблюдалось.

Следует отметить, что, несмотря на отсутствие клинических признаков болезни спустя девять месяцев от первичного осмотра, наблюдалось увеличение количества туннелей по УЗИ-данным и негрубое нарастание патологических ЭМГ-изменений.

Заключение

Пациенты с ННСПС могут долгое время не обращаться к врачам в связи с преходящим характером первых симптомов. При этом раннее выявление заболевания и своевременное информирование пациента о необходимости соблюдения нейроортопедического режима позволяют дольше поддерживать сохранность нервов и работоспособность пациента.

УЗИ нервов продемонстрировало себя одним из опорных методов диагностики ННСПС наряду со стимуляционной ЭМГ. Поэтому у пациентов молодого возраста с безболевым формой компрессионной невропатии может быть целесообразным во время УЗ-исследования осмотреть другие места анатомических туннелей, даже в случае нормальных данных ЭМГ.

Выявление двух и более безболевых туннельных синдромов, в том числе по данным УЗИ и стимуляционной ЭМГ, у пациентов молодого возраста может служить показанием для назначения анализа на ген RMP22, а при его обнаружении – семейное генетическое обследование.

Список литературы / References

- Cao W, Huang S, Zhao H, et al. Clinical and molecular genetic characteristics of 24 families of hereditary neuropathy with liability to pressure palsy and literature review. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2023 Oct 28; 48 (10): 1572–1582. English, Chinese. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2023.230116
- Chen L, Zhang H, Li C, et al. Literature review of clinical analysis of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *J. Neurol*. 2024 Dec 12; 272 (1): 41. DOI: 10.1007/s00415-024-12839-7
- Кушнир Г. М., Иошина Н. Н., Сушков С. А., Пономарёва И. В. Наследственная невропатия со склонностью к параличам от сдавления: обзор литературы и описание собственных клинических наблюдений. *ТМБВ*. 2017; 20 (2): 153–160. Kushnir G. M., Ioshina N. N., Sushkov S. A., Ponomaryova I. V. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: review of the literature and own clinical cases description. *TMBV*. 2017; 20 (2): 153–160. (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nasledstvennaya-nevropatiya-so-sklonnostyu-k-paralicham-ot-sdavleniya-obzor-literatury-i-opisanie-sobstvennyh-klinicheskikh-nablyudeniy> (дата обращения: 20.09.2025).
- Zhu G, et al. Tibial neuropathy, a rare manifestation of hereditary neuropathy with liability to pressure palsy: a case report. *Heliyon*. 2023; 9 (7): e18340. 10.1016/j.heliyon.2023.e18340
- van Paassen BW, van der Kooij AJ, van Spaendonck-Zwarts KY, et al. PMP22 related neuropathies: Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies. *Orphanet J. Rare Dis*. 2014 Mar 19; 9: 38. DOI: 10.1186/1750-1172-9-38
- Park JE, Noh SJ, Oh M, et al. Frequency of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies due to 17p11.2 deletion in a Korean newborn population. *Orphanet J. Rare Dis*. 2018 Mar 15; 13 (1): 40. DOI: 10.1186/s13023-018-0779-5
- Shields LB, Iyer VG, Zhang YP, Shields CB. Heterogeneous Presentation of Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsies: Clinical and Electrodiagnostic Findings in Three Patients. *Cureus*. 2022 Dec 7; 14 (12): e32296. DOI: 10.7759/cureus.32296
- Saurabh K, Ahmad R. An Unusual Case of Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsy: A Diagnostic Challenge. *Cureus*. 2023 Jan 3; 15 (1): e33306. DOI: 10.7759/cureus.33306
- Manganelli F, Pisciotto C, Dubbioso R, et al. Electrophysiological comparison between males and females in ННПС. *Neurol Sci*. 2013 Aug; 34 (8): 1429–32. DOI: 10.1007/s10072-012-1258-8
- Полыникова А. К., Зиновьева О. Е., Солоха О. А., Мисуряева Е. В. Клиническое наблюдение случая наследственной невропатии со склонностью к параличам от сдавления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021; 13 (4): 116–122. Polynnikova A. K., Zinov'yeva O. E., Solokha O. A., Misyuryeva E. V. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a case report. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021; 13 (4): 116–122. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-116-122
- Марулина В. И., Князева О. В., Большакова Т. А. Клинический случай особой формы демиелинизирующей полиневропатии: наследственная невропатия с предрасположенностью к параличам от сдавления. *Вестник современной клинической медицины*. 2016; 9 (4): 97–100.

- Marulina V. I., Knyazeva O. V., Bolshakova T. A. Clinical case of special form of demyelinating polyneuropathy: hereditary neuropathy with predisposition to paralysis from compression. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2016; 9 (4): 97–100. (In Russ.). DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(4)
- Saito Y, Motoyasu A, Tokumine J, et al. Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsy and Vocal Cord Paralysis After Pulmonary Lobectomy: A Case Report. *A A Pract*. 2024 Feb 27; 18 (3): e01752. DOI: 10.1213/XAA.0000000000001752
- Luigetti M, Del Grande A, Conte A, et al. Clinical, neurophysiological and pathological findings of HHPC patients with 17p12 deletion: a single-centre experience. *J. Neurol. Sci*. 2014 Jun 15; 341 (1–2): 46–50. DOI: 10.1016/j.jns.2014.03.046
- Dubourg O, Mouton P, Brice A, et al. Guidelines for diagnosis of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neuromuscul Disord*. 2000 Mar; 10 (3): 206–8. DOI: 10.1016/S0960-8966 (99) 00103-0
- Karklinsky S, Kugler S, Bar-Yosef O, et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: Intrafamilial phenotypic variability and early childhood refusal to walk as the presenting symptom. *Ital. J. Pediatr*. 2022 Jun 3; 48 (1): 84. DOI: 10.1186/s13052-022-01280-z
- Гришина Д. А., Супонева Н. А. Нейрофизиологические дифференциально-диагностические маркеры при наследственной невропатии со склонностью к параличам от сдавления и хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии. *Нервно-мышечные болезни*. 2023; 13 (1): 52–67. Grishina D. A., Suponeva N. A. Neurophysiological differential diagnostic markers in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neuromuscular Diseases*. 2023; 13 (1): 52–67. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-52-67
- Савицкая Н. Г., Никитин С. С., Иллариошкин С. Н., Клюшников С. А., Иванова-Смоленская И. А., Остафийчук А. В. Рецидивирующие компрессионные невропатии (клинико-электрофизиологический и молекулярно-генетический анализы). *Нервно-мышечные болезни*. 2011; 1: 41–45. Savitskaya N. G., Nikitin S. S., Illarioshkin S. N., et al. Clinico-neurophysiological and molecular-genetics analysis of recurrent compressive neuropathies. *Neuromuscular diseases*. 2011; 1: 41–45. (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rediviruyushchie-kompressionnye-nevropatii-kliniko-elektrofiziologicheskii-i-molekulyarno-geneticheskiy-analizy> (дата обращения: 20.09.2025).
- Bayrak AO, Bayrak IK, Battaloglu E, et al. Ultrasonographic findings in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neurol. Res*. 2015 Feb; 37 (2): 106–11. DOI: 10.1179/1743132814Y.00000000411
- Kim YJ, Kim DH. The Electrophysiologic and Ultrasonographic Change after Carpal Tunnel Release in a Patient with Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsy. *Neurol. India*. 2020 Sep-Oct; 68 (5): 1232–1234. DOI: 10.4103/0028-3886.299164
- Hildebrand A, Schreiber F, Weber L, et al. Peripheral Nerve Ultrasound for the Differentiation between ALS, Inflammatory, and Hereditary Polyneuropathies. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Jun 24; 59 (7): 1192. DOI: 10.3390/medicina59071192
- Goedee SH, Brekelmans GJ, van den Berg LH, Visser LH. Distinctive patterns of sonographic nerve enlargement in Charcot-Marie-Tooth type 1A and hereditary neuropathy with pressure palsies. *Clin. Neurophysiol*. 2015 Jul; 126 (7): 1413–20. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.08.026
- Russo M, Laurá M, Polke JM, et al. Variable phenotypes are associated with PMP22 missense mutations. *Neuromuscul Disord*. 2011 Feb; 21 (2): 106–14. DOI: 10.1016/j.nmd.2010.11.011
- Осадчук Т. В., Румянцев В. В., Наумчик И. В. и др. Молекулярно-генетическая диагностика и клиническая характеристика наследственной невропатии с предрасположенностью к параличам от сдавления. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2016; 116 (1): 64–69. Asadchuk T. V., Rumiantseva N. V., Naumchik I. V., et al. Molecular genetic diagnosis and clinical features of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies in Belarusian patients S. S. Korsakov *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016; 116 (1): 64–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20161161164-69>
- Grimm A, Axer H, Heiling B, Winter N. Nerve ultrasound normal values – Readjustment of the ultrasound pattern sum score UPSS. *Clin. Neurophysiol*. 2018 Jul; 129 (7): 1403–1409. DOI: 10.1016/j.clinph.2018.03.036

Статья поступила / Received 08.02.2026
Получена после рецензирования / Revised 18.02.26
Принята в печать / Accepted 20.02.26

Сведения об авторах

Девликамова Фарида Ильдусовна, д.м.н., профессор кафедры неврологии¹.
ORCID: 0000-0003-4411-7051
Сафина Диана Рустэмовна, к.м.н., доцент кафедры неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики².
ORCID: 0000-0002-6466-4979

¹ КГМА – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

² Институт фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский федеральный университет», Казань, Россия

Автор для переписки: Девликамова Фарида Ильдусовна,
E-mail: fdevlikamova@mail.ru

About authors

Devlikamova Farida I., Dr Med Sci (habil.), professor at Dept of Neurology¹.
ORCID: 0000-0003-4411-7051
Safina Diana R., PhD Med Sci, associate professor at Dept of Neurology with Courses in Psychiatry, Clinical Psychology, and Medical Genetics².
ORCID: 0000-0002-6466-4979

¹ Kazan State Medical Academy – branch of Russian medical Academy of continuing professional education, Kazan, Russia

² Institute of Fundamental Medicine and Biology at Kazan Federal University, Kazan, Russia

Corresponding author: Devlikamova Farida I. E-mail: fdevlikamova@mail.ru

Для цитирования: Девликамова Ф. И., Сафина Д. Р. Наследственная невропатия со склонностью к параличам от сдавления: обзор литературы и описание клинического случая. *Медицинский алфавит*. 2026; (2): 37–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-2-37-41>

For citation: Devlikamova F. I., Safina D. R. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: literature review and clinical case report. *Medical alphabet*. 2026; (2): 37–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-2-37-41>

Современные методы лечения цервикальной дистонии: роль физиотерапии

Н. А. Силин, В. Ф. Прикулс

ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цервикальная дистония – хроническое неврологическое заболевание, характеризующееся непроизвольными сокращениями мышц шеи, приводящими к патологическому положению головы, боли, тремору и значительному снижению качества жизни. Применение ботулинического токсина типа А (БТА) остается золотым стандартом лечения, однако ее ограниченная длительность действия (2–6 месяцев) является ключевой проблемой. В обзоре представлен анализ современных методов лечения ЦД: БТА, медикаментозная терапия, глубокая стимуляция мозга (ГСМ), хирургические методы, лечебная физкультура (ЛФК), транскраниальная электростимуляция (ТЭС). Особое внимание уделено новому перспективному направлению неинвазивной нейромодуляции – транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС), обладающему значительным потенциалом для увеличения длительности эффекта БТА за счет воздействия на нейропластичность.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цервикальная дистония, спастическая кривошея, ботулинотерапия, БТА, ЛФК, физическая реабилитация, транскраниальная магнитная стимуляция, ТМС, нейромодуляция, продление эффекта.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contemporary management of cervical dystonia: the evolving role of physiotherapy

N. L. Silin, V. F. Prikuls

M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

SUMMARY

Cervical dystonia is a chronic neurological condition characterised by involuntary muscular contractions of the neck, resulting in abnormal head posture, pain, tremor, and a substantially diminished quality of life. Whilst the administration of botulinum toxin type A (BoNT-A) remains the established gold-standard intervention, its transient efficacy, typically lasting between two to six months, presents a principal therapeutic limitation. This review provides a critical analysis of current treatment modalities for cervical dystonia, namely BoNT-A therapy, pharmacological management, deep brain stimulation (DBS), surgical interventions, targeted exercise regimens, and transcranial electrical stimulation. Particular emphasis is placed on the emerging field of non-invasive neuromodulation, specifically repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). This promising approach may hold significant potential for prolonging the therapeutic benefits of BoNT-A through the targeted induction of neuroplastic changes within the cortical circuitry.

KEYWORDS: cervical dystonia; spasmodic torticollis; botulinum toxin therapy; deep brain stimulation; physiotherapy; rehabilitation; transcranial magnetic stimulation; neuromodulation; neuroplasticity.

CONFLICTS OF INTEREST. On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

Введение

Клиническая значимость проблемы

Цервикальная дистония (ЦД) является наиболее распространенной формой фокальной дистонии [1], которая характеризуется непроизвольными сокращениями мышц шеи с развитием инвалидизирующих патологических поз головы, шеи и верхнего плечевого пояса [2]. ЦД может быть изолированной или частью более распространенных форм дистонии [3]. ЦД занимает третье место по распространенности среди экстрапирамидных заболеваний после эссенциального тремора и болезни Паркинсона и составляет 2,8–4,4 случая на 100 000 населения [3–6], при этом женщины болеют в 1,5–2 раза чаще, чем мужчины [7]. Распространенность ЦД увеличивается с возрастом, и пик ее приходится на возрастную группу 40–60 лет [5]. Известно, что при данном заболевании присутствуют нарушения сенсомоторной интеграции и дисфункция нейрональных сетей базальных ганглиев, таламуса, мозжечка и коры головного мозга, лежащие в основе дистонии [8, 9]. При этом возникают нарушения проприоцептивных импульсов

и воздействие со стороны указанных нервных структур на уровне среднего мозга в зоне, отвечающей за контроль положения головы [10].

Симптомы цервикальной дистонии усиливаются под влиянием усталости и стресса [5, 6]. При этом ряд ученых предполагают, что медленноволновая активность во время медленного сна способна снизить синаптическую силу, накопленную в период бодрствования. Это приводит к модуляции двигательных расстройств, таких как болезнь Паркинсона и цервикальная дистония [11].

У пациентов с цервикальной дистонией выделяют два типа развития заболевания – с медленным развитием симптомов и быстрым формированием патологических поз на фоне чрезмерного психологического стресса. При первом типе цервикальной дистонии симптомы развиваются в течение $3,8 \pm 3,5$ лет, при втором типе – $8,7 \pm 8,0$ недель, после чего (при отсутствии лечения) достигают стабильного уровня. Указанные типы дистонии отличаются также по частоте развития спонтанной ремиссии, при первом типе частота составляет 5 %, при втором – до 92 %.

У многих пациентов длительно сохраняется частичный волевой контроль над произвольными движениями головы. Примерно у трети больных дистония впоследствии распространяется на другие части тела. Идиопатическая цервикальная дистония 1-го типа может сочетаться с писчим спазмом, блефароспазмом, оромандибулярной дистонией и дистоническим тремором кисти [12].

Одним из симптомов ЦД также является дистонический тремор, который развивается, по данным авторов, приблизительно у трети пациентов и отличается от эссенциального тремора своей нерегулярностью, зависимостью от позы или действия, наличием дистонической позы или спазма в той же области и часто асимметрией.

При цервикальной дистонии часто развиваются наряду с двигательными нарушениями немоторные симптомы, такие как боль, нарушение сна и бессонница, когнитивные нарушения, чувство стигматизации из-за внешнего вида, эмоциональное неблагополучие, которые значительно снижают качество жизни пациентов с ЦД [13, 14].

Для диагностики и планирования лечения, в том числе ботулинотерапии, применяются детальное описание индивидуального двигательного паттерна, также широко используются шкалы для оценки тяжести ЦД (например: Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS), которая оценивает выраженность деформации, инвалидизацию и боль [15]. Широкое применение нашла и топическая диагностика гиперактивных мышц с помощью ЭМГ, которая используется при проведении инъекций ботулинического токсина [16].

Тяжесть двигательных проявлений, не считая тремора, сама по себе не оказывает значимого влияния на КЖ. Большинство немоторных симптомов (кроме боли, стигмы и ограничений в повседневной жизни) не коррелируют с тяжестью двигательных симптомов (TWSTRS I), возраста и пола, длительности заболевания, длительности терапии БТА и социально-экономического статуса [17]. Существует сильная корреляция между общим баллом НДС (DNMSQuest) и ухудшением КЖ (CDQ-24: $r=0,72$; EQ-5D: $r=-0,59$). Все домены НДС (кроме когнитивного) также коррелируют со снижением КЖ [18].

Цель. Сравнительный анализ эффективности современных методов лечения цервикальной дистонии.

Современные методы лечения цервикальной дистонии: обзор эффективности и ограничений

Современное лечение основано на принципах персонализации и ступенчатого подхода, что отражено в обновленных клинических рекомендациях (КР) 2024 г. [6].

Ботулинотерапия типа А (БТА) – золотой стандарт

Согласно обновленным клиническим рекомендациям 2024 г. и данным авторов, инъекции ботулинического токсина типа А (БТА) в мышцы шеи – это золотой стандарт фармакологического лечения цервикальной дистонии [7, 19–21]. Применение БТА при ЦД было внедрено в клиническую практику еще в конце 1980-х годов и доказало свою высокую эффективность в уменьшении

дистонических симптомов. Однако онаботулинутоксин А, который содержит относительно большое количество вспомогательных белков, был связан с высоким риском иммуногенности. Основные коммерческие препараты аботулинутоксина А, инкоботулинутоксина А и онаботулинутоксина А [22, 23] равно эффективны при корректном введении [7, 24]. Для правильного выбора мышц-мишеней и дозировок препаратов с целью повышения эффективности ботулинотерапии используется ЭМГ и УЗИ-навигация [1, 6]. По данным РКИ и метаанализов, эффективность БТА составляет от 70 до 90% с выраженным и длительным эффектом до 3–4 мес. Для оценки эффективности лечения пациентов с ЦД применяют ряд шкал, которые при превышении минимального клинически значимого изменения показывают эффективность проводимой терапии, например, для шкалы TWSTRS данный порог составляет 8 баллов [25]. Несмотря на высокую эффективность, БТА имеет ряд побочных эффектов, таких как дисфагия, слабость и боль в мышцах шеи, повышенная утомляемость, осиплость голоса, сухость во рту [1, 26]. Как и в случае с другими биологическими препаратами, длительное лечение с использованием ботулинического токсина типа А может привести к выработке нейтрализующих антител, которая может ограничить эффективность лечения, вызывая необходимость увеличения доз препаратов для поддержания эффективности или вызывая вторичную неэффективность лечения [22, 27].

Пероральные препараты

Пероральные препараты редко применяются в качестве монотерапии в связи с ограниченным клинически значимым эффектом [28]. В медикаментозной терапии часто используются обезболивающие препараты, такие как: нестероидные противовоспалительные препараты; пероральные миорелаксанты, эффективность которых меньше, чем у ботулинического токсина [29, 30]; препараты бензодиазепинового ряда, которые обладают значимыми побочными эффектами в виде седации, снижения внимания, спутанности сознания, депрессии, головокружения [30]; холиноблокаторы, которые требуют назначения высоких доз препаратов и сопровождаются развитием седации, снижения памяти, нарушений в желудочно-кишечном тракте, мочеполовой системе, а также увеличением риска деменции [31].

Глубокая стимуляция мозга (ГСМ)

Пришедшая на смену деструктивной методике паллиотомии, популярной в 1950-е гг., глубокая стимуляция мозга (ГСМ) является методом выбора при рефрактерных формах ЦД. Показанием для применения ГСМ является тяжелая, рефрактерная к БТА ЦД на фоне выраженного снижения качества жизни. Данные долгосрочных наблюдений показали устойчивый эффект с улучшением по шкалам (TWSTRS) на 50–70% [32, 33]. Безусловным преимуществом ГСМ является высокая эффективность, позволяющая рекомендовать данный метод пациентам с ЦД при рефрактерности к БТА. Однако необходимо принимать во внимание инвазивность, высокую стоимость, оперативные риски и то, что данная методика требует

наличия специализированных центров и высококвалифицированных специалистов. Как любая инвазивная методика, ГСМ имеет осложнения: интраоперационные – кровоизлияние, инсульт, послеоперационная инфекция, смещение электрода; стимуляционные – дизартрия, парестезии, мышечные сокращения. Кроме того, методика ГСМ подразумевает необходимость программирования нейростимулятора и периодическую замену батарей [34].

Селективная периферическая денервация (СПД)

В случаях резистентности к консервативным методам коррекции, включая терапию ботулотоксином, одним из хирургических методов выбора при цервикальной дистонии является селективная периферическая денервация (СПД). Данная методика направлена на селективное прерывание патологической нервной импульсации, обуславливающей гиперкинез вовлеченных мышц [35].

Селективная периферическая денервация является альтернативой проведению глубокой стимуляции мозга с аналогичной эффективностью метода. Эффективность и целевые мышцы, которые способствуют наблюдаемой патологической позе, зависят от паттерна дистонии и предоперационной электромиографической оценки. К потенциальным осложнениям СПД относится парез трапециевидной мышцы вследствие ятрогенного повреждения п. accessorius., локальные нарушения чувствительности в зонах иннервации пересеченных нервов, реиннервация [36, 37].

Лечебная физкультура (ЛФК)

Основной задачей ЛФК является коррекция патологических поз, укрепление мышц-антагонистов, растяжение дистоничных мышц, обучение сенсорным трюкам, улучшение координации и проприоцепции, снижение боли и обучение самопомощи. С этой целью разработаны индивидуализированные программы упражнений (сенсорные трюки – тактильная стимуляция, активные, пассивные, изометрические, с биологической обратной связью), мануальная терапия, поструральный тренинг [38–40].

Важно подчеркнуть, ЛФК не заменяет БТА, но потенцирует и пролонгирует ее эффект, улучшает функциональные исходы и качество жизни, позволяет снизить дозу БТА и пролонгировать промежутки между инъекциями [41, 42].

Транскраниальная электростимуляция (ТЭС)

Транскраниальная электростимуляция позволяет значительно изменить возбудимость центральной нервной системы [43].

К основным механизмам действия ТЭС относят снижение возбудимости нейронов моторной коры, стимулирование центральных соматосенсорных путей для улучшения их пластичности и облегчения окружающего торможения в гиперактивных областях, уменьшение амплитуды моторно-вызванных потенциалов и снижение внутрикортикальной фасилитации [44].

Данный метод часто используют при низкой эффективности ботулинотерапии или в качестве комбинированной терапии для усиления эффекта других методов лечения. Несмотря на преимущества ТЭС, к которым относятся не-

инвазивность, отсутствие системных побочных эффектов и возможность модуляции нейронных сетей, метод имеет ряд ограничений, таких как менее выраженная эффективность по сравнению с ботулинотерапией или ГСМ, необходимость проведения повторных курсов воздействия для поддержания результата [45].

Новые и перспективные методы нейромодуляции

Главной проблемой в терапии ЦД остается ограниченная длительность эффекта БТА, поскольку у большинства пациентов отмечается частичное возвращение симптомов заболевания до следующей инъекции препарата [46]. На этом фоне особый интерес представляют неинвазивные методы, способные модулировать активность патологических нейрональных сетей на системном уровне, воздействуя на ключевой механизм дистонии – нарушение нейропластичности.

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС)

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) благодаря различным режимам работы (pTMC, TBS, PAS) предоставляет уникальную возможность как для диагностики нарушений корковой возбудимости и пластичности, так и для терапевтического воздействия [47]. Механизм действия ТМС основан на возникновении электрического поля на поверхности коры головного мозга за счет магнитного поля, индуцируемого катушкой аппарата, которое приводит к деполяризации нейронов [48]. Среди протоколов лечения, которые показали свою эффективность в уменьшении симптомов цервикальной дистонии, наиболее часто используется стимуляция первичной моторной коры M1 [49], премоторной коры [49, 50], задней части мозжечка (VIII долька и II ножка) [51], сенсомоторной коры [52].

Из побочных эффектов, описанных в клинической практике, выделяют судороги, обмороки, преходящую головную боль, локальную боль, боль в шее, парестезии, преходящие изменения слуха, преходящие когнитивные и нейропсихологические изменения [53–55].

К преимуществам метода относят неинвазивность и хороший профиль безопасности [55], а к ограничениям – низкую по сравнению с БТА и ГСМ доказательную базу, вариабельность ответа, необходимость оборудования и обученного персонала, а также остается открытым вопрос об оптимальных протоколах и долговременном эффекте.

Перспективы и направления исследований лежат в плоскости оптимизации протоколов лечения ТМС (мишень, частота, интенсивность, длительность курса), долгосрочности исследований эффективности и безопасности, изучении предикторов ответа и разработки стратегий комбинированной терапии (ТМС + БТА + ЛФК) [49].

Заключение

Цервикальная дистония – сложное заболевание, существенно нарушающее качество жизни пациентов. Применение ботулинического токсина типа А является высокоэффективным методом лечения с временным эффектом. В связи с этим внедрение новых методов лечения необходимо для повышения эффективности лечения данного заболевания.

Среди новых направлений транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) представляется одним из перспективных методов терапии. Данный метод позволяет воздействовать на ключевой механизм дистонии – нарушение нейропластичности в корково-подкорковых структурах, что открывает новые возможности для воздействия на патогенетические звенья заболевания. Данный метод обладает хорошей переносимостью и редким развитием побочных эффектов. Предварительные данные и теоретические предпосылки позволяют рассматривать потенциал метода для увеличения длительности клинического эффекта ботулинотерапии за счет модуляции центрального звена заболевания.

Следовательно, требуются дальнейшие клинические исследования для подтверждения эффективности и безопасности комбинированных протоколов, оптимизации параметров воздействия и разработки четких клинических рекомендаций. Физиотерапевты, обладая знаниями в области двигательной реабилитации и осваивая новые технологии нейромодуляции, могут стать ключевыми специалистами в реализации этих комплексных стратегий.

Выводы

1. Ботулинотерапия – метод выбора для фокальной дистонии благодаря высокой эффективности, особенно для лечения болевого синдрома и коррекции патологических поз, хорошему профилю безопасности и уровню доказательности. Недостатком данного метода лечения является необходимость повторных курсов инъекции препарата.
2. Глубокая стимуляция мозга является целесообразным методом лечения цервикальной дистонии при тяжелом течении и рефрактерности к ботулинотерапии, обеспечивая значительное и долгосрочное улучшение моторных симптомов и боли. Метод требует тщательного отбора пациентов и сопряжен с рисками нейрохирургического вмешательства и осложнениями, связанными с имплантатом.
3. Пероральные препараты играют вспомогательную роль, особенно при генерализованных формах или как дополнительный метод терапии с ботулинотерапией. Эффективность при изолированной цервикальной дистонии часто ограничена. Медикаментозная терапия обладает системными побочными эффектами.
4. Хирургическая денервация эффективна при определенных фенотипах цервикальной дистонии (тортиколлис и латероколлис), рефрактерных к ботулинотерапии. Метод лечения дает долговременный эффект, но в связи с проведением инвазивного необратимого вмешательства применяется реже глубокой стимуляции мозга.
5. Лечебная физкультура является неотъемлемой частью реабилитационного лечения. Применение данного метода улучшает мышечный контроль, уменьшает боль, обучает стратегиям управления симптомами.
6. Транскраниальная магнитная стимуляция на данный момент имеет ограниченную доказательную базу при лечении пациентов с цервикальной дистонией. Данная терапия требует проведения дальнейших исследований.

Список литературы / References

1. Tyślerowicz M., Kiedrzyńska W., Adamkiewicz B., Jost W.H., Stawek J. Cervical dystonia – improving the effectiveness of botulinum toxin therapy. *Neural Neurochir Pol.* 2020; 54 (3): 232–242. DOI: 10.5603/PJNNS.a2020.0021
2. Rosales R.L., Cuffe L., Regnault B., Trosch R.M. Pain in cervical dystonia: mechanisms, assessment and treatment. *Expert Rev Neurother.* 2021; 21 (10): 1125–1134. DOI: 10.1080/14737175.2021.1984230
3. Albanese A. и др. Isolated Cervical Dystonia: Diagnosis and Classification. *Movement Disorders* 2023; 38 (8): 1367–1378. DOI: 10.1002/mds.29387
4. O'Connor S., Hevey D., Burke T., Rafee S., Pender N., O'Keeffe F. A Systematic Review of Cognition in Cervical Dystonia. *Neuropsychol Rev.* 2024; 34 (1): 134–154. DOI: 10.1007/s11065-022-09558-z
5. Defazio G., Jankovic J., Giel J.L., Papapetropoulos S. Descriptive epidemiology of cervical dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY).* 2013; 3: tre-03-193-4374-2. DOI: 10.7916/D80C4TGJ
6. Орлова О.Р. и др. Клинические рекомендации: Дистония 2024. Орлова О.Р. et al. Clinical Guidelines: Dystonia 2024. (In Russ.).
7. Орлова О.Р., Яхно Н.Н. Применение ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике. Каталог, 2000. С. 208.
8. Orlova O.R., Yakhno N.N. The use of Botox (botulinum toxin type A) in clinical practice. *Catalogue* 2000. P. 208. (In Russ.).
8. Conte A., Defazio G., Hallett M., Fabbrini G., Berardelli A. The role of sensory information in the pathophysiology of focal dystonias. *Nat Rev Neurol.* 2019; 15 (4): 224–233. DOI: 10.1038/s41582-019-0137-9
9. Jinnah H.A., Hess E.J. Evolving concepts in the pathogenesis of dystonia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018; 46: S62–S65. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2017.08.001
10. Leodori G. и др. Muscle theta activity in the pathophysiology of cervical dystonia. *Neurobiol Dis.* 2025; 212: 106969. DOI: 10.1016/j.nbd.2025.106969
11. Caverzasio S., Amato N., Chiario G., Staedler C., Kaelin-Lang A., Galati S. Impairment of sleep homeostasis in cervical dystonia patients. *Sci Rep.* 2022; 12 (1): 6866. DOI: 10.1038/s41598-022-10802-y
12. Dressler D., Kopp B., Pan L., Saberi F.A. The natural course of idiopathic cervical dystonia. *J. Neural Transm.* 2024; 131 (3): 245–252. DOI: 10.1007/s00702-023-02736-0
13. Rosales R.L., Cuffe L., Regnault B., Trosch R.M. Pain in cervical dystonia: mechanisms, assessment and treatment. *Expert Rev Neurother* 2021; 21 (10): 1125–1134. DOI: 10.1080/14737175.2021.1984230
14. Maione R., Formica C., Quartarone A., Lo Buono V. The Impact of Non-Motor Symptoms on Quality of Life in Cervical Dystonia. *J. Clin Med.* 2023; 12 (14): 4663. DOI: 10.3390/jcm12144663
15. Loens S. и др. Validation of clinical ratings of cervical dystonia using computer-generated avatars. *Parkinsonism Relat Disord.* 2025; 107975. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2025.107975
16. Castagna A., Albanese A. Management of cervical dystonia with botulinum neurotoxins and EMG/ultrasound guidance. *Neural Clin Pract.* 2019; 9 (1): 64–73. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000568
17. Ndrukwe I., O'Riordan S., Walsh C.B., Hutchinson M. Trust the Patient Not the Doctor: The Determinants of Quality of Life in Cervical Dystonia. *Front Neurol.* 2020; T. 11: 991. DOI: 10.3389/fneur.2020.00991
18. Klingelhoefer L. и др. Validation of a self-completed Dystonia Non-Motor Symptoms Questionnaire. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019; 6 (10): 2054–2065. DOI: 10.1002/actn.3.50900
19. Ero R., Picillo M., Pellicchia M.T., Barone P. Improving the Efficacy of Botulinum Toxin for Cervical Dystonia: A Scoping Review. *Toxins (Basel).* 2023; 15 (6): 391. DOI: 10.3390/toxins15060391
20. Shipkov H. et al. Comparing Injection Methods of Botulinum Toxin A for Cervical Dystonia: A Systematic Review. *Life* 2025; 15 (6): 920. DOI: 10.3390/life15060920
21. Yahalom G., Fay-Karmon T., Livneh V., Israeli-Korn S., Ephraty L., Hassin-Baer S. Botulinum Injections for Idiopathic Cervical Dystonia: a Longitudinal Study. *Neurotox Res.* 2021; 39 (4): 1352–1359. DOI: 10.1007/s12640-021-00378-2
22. Walter U., Albrecht P., Carr W., Heffer H. Systematic Review and Meta-Analysis of Secondary Treatment Failure and Immunogenicity With Botulinum Neurotoxin A in Multiple Indications. *Eur J. Neurol.* 2025; 32 (8): e70289. DOI: 10.1111/ene.70289
23. Albanese A. и др. Definition and Classification of Dystonia. *Movement Disorders* 2025; 40 (7): 1248–1259. DOI: 10.1002/mds.30220
24. Ortiz R., Scheperjans F., Mertsalmi T., Pekkonen E. The prevalence of adult-onset isolated dystonia in Finland 2007–2016. *PLoS One* 2018; 13 (11): e0207729. DOI: 10.1371/journal.pone.0207729
25. Dasthipour K., Mari Z., Jankovic J., Adler C.H., Schwartz M., Brin M.F. Minimal clinically important change in patients with cervical dystonia: Results from the CD PROBE study. *J. Neurol Sci.* 2019; 405: 116413. DOI: 10.1016/j.jns.2019.07.031
26. Chen S. Clinical Uses of Botulinum Neurotoxins: Current Indications, Limitations and Future Developments. *Toxins (Basel).* 2012; 4 (10): 913–939. DOI: 10.3390/toxins4100913
27. Carr W.W., Jain N., Sublett J.W. Immunogenicity of Botulinum Toxin Formulations: Potential Therapeutic Implications. *Adv Ther.* 2021; 38 (10): 5046–5064. DOI: 10.1007/s12325-021-01882-9
28. Volkmann J. и др. Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2014; 13 (9): 875–884. DOI: 10.1016/S1474-4422 (14) 70143-7
29. Trosch R.M. и др. Multicenter observational study of abobotulinumtoxinA neurotoxin in cervical dystonia: The ANCHOR-CD registry. *J. Neurol Sci.* 2017; 376: 84–90. DOI: 10.1016/j.jns.2017.02.042
30. Jinnah H.A. Medical and Surgical Treatments for Dystonia. *Neural Clin.* 2020; 38 (2): 325–348. DOI: 10.1016/j.ncl.2020.01.003
31. Andre L., Gallini A., Montastruc F., Montastruc J.-L., Piau A., Lapeyre-Mestre M., Gardette V. Association between anticholinergic (atropinic) drug exposure and cognitive function in longitudinal studies among individuals over 50 years old: a systematic review. *Eur. J. Clin Pharmacol.* 2019; 75 (12): 1631–1644. DOI: 10.1007/s00228-019-02744-8
32. Tsuboi T., Cauraugh J.H., Wong J.K., Okun M.S., Ramirez-Zamora A. Quality of life outcomes after globus pallidus internus deep brain stimulation in idiopathic or inherited isolated dystonia: a meta-analysis. *J. Neural Neurosurg Psychiatry.* 2020; 91 (9): 938–944. DOI: 10.1136/jnnp-2019-322575
33. Tsuboi T., Wong J.K., Almeida L., Hess C.W., Wagle Shukla A., Foote K.D., Okun M.S., Ramirez-Zamora A. A pooled meta-analysis of GPI and STN deep brain stimulation outcomes for cervical dystonia. *J. Neurol.* 2020; 267 (5): 1278–1290. DOI: 10.1007/s00415-020-09703-9
34. Khanom A.A., Franceschini P.R., Lane S., Osman-Farah J., Macerollo A. Bilateral globus pallidus internus (GPI) deep brain stimulation for cervical dystonia: Effects on motor and non-motor symptoms within 5 years follow. *J. Neurol Sci.* 2023; 452: 120752. DOI: 10.1016/j.jns.2023.120752
35. Albanese A. и др. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13 (5): 433–444. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01537.x
36. Wilson T.J., Spinner R.J. Selective Cervical Denervation for Cervical Dystonia: Modification of the Bertrand Procedure. *Operative Neurosurgery.* 2018; 14 (5): 546–555. DOI: 10.1093/ons/oxp147
37. Ravindran K., Ganesh Kumar N., Englot D.J., Wilson T.J., Zuckerman S.L. Deep Brain Stimulation Versus Peripheral Denervation for Cervical Dystonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2019; 122: e940–e946. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.10.178

38. Tassorelli C., Mancini F., Balloni L., Pacchetti C., Sandrini G., Nappi G., Martignoni E. Botulinum toxin and neuromotor rehabilitation: An integrated approach to idiopathic cervical dystonia. *Movement Disorders* 2006; 21 (12): 2240–2243. DOI: 10.1002/mds.21145
39. Prudente C.N., Zetterberg L., Bring A., Bradnam L., Kimberley T.J. Systematic Review of Rehabilitation in Focal Dystonias: Classification and Recommendations. *Mov Disord Clin Pract*. 2018; 5 (3): 237–245. DOI: 10.1002/mdc3.12574
40. Hashimoto Y., Ota T., Mukaino M., Liu M., Ushiba J. Functional recovery from chronic writer's cramp by brain-computer interface rehabilitation: a case report. *BMC Neurosci*. 2014; 15: 103. DOI: 10.1186/1471-2202-15-103
41. De Pauw J., Van der Velden K., Meirte J., Van Daele U., Truijen S., Cras P., Mercelis R., De Hertogh W. The effectiveness of physiotherapy for cervical dystonia: a systematic literature review. *J. Neurol*. 2014; 261 (10): 1857–1865. DOI: 10.1007/s00415-013-7220-8
42. Loudovici-Krug D., Derlien S., Best N., Günther A. Physiotherapy for Cervical Dystonia: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *Toxins (Basel)*. 2022; 14 (11): 784. DOI: 10.3390/toxins14110784
43. Zaghi S., de Freitas Rezende L., de Oliveira L.M., El-Nazer R., Menning S., Tadini L., Fregni F. Inhibition of motor cortex excitability with 15Hz transcranial alternating current stimulation (tACS). *Neurosci Lett*. 2010; 479 (3): 211–214. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.05.060
44. Ganguly J., Murgai A., Sharma S., Aur D., Jog M. Non-invasive Transcranial Electrical Stimulation in Movement Disorders. *Front Neurosci*. 2020; 14: 522. DOI: 10.3389/fnins.2020.00522
45. Bleton J.-P., Cosse C., Caloc'h T., Suarez Moreno A., Diverres E., Derkinderen P., Nizard J., Lefaucheur J.-P., Nguyen J.-P. Combination of anodal tDCs of the cerebellum with a goal-oriented motor training to treat cervical dystonia: a pilot case series. *Front Neurol*. 2024; 15: 1381390. DOI: 10.3389/fneur.2024.1381390
46. Piro Richardson S., Tinaz S., Chen R. Repetitive transcranial magnetic stimulation in cervical dystonia: effect of site and repetition in a randomized pilot trial. *PLoS One*. 2015; 10 (4): e0124937. DOI: 10.1371/journal.pone.0124937
47. Sigrist C., Vöckel J., MacMaster F.P., Farzan F., Croarkin P.E., Galletty C., Kaess M., Bender S., Koenig J. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of adolescent depression: a systematic review and meta-analysis of aggregated and individual-patient data from uncontrolled studies. *Eur. Child Adolesc Psychiatry*. 2022; 31 (10): 1501–1525. DOI: 10.1007/s00787-022-02021-7
48. Hallett M. Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron*. 2007; 55 (2): 187–199. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.06.026
49. Lefaucheur J.-P., и др. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clinical Neurophysiology*. 2020; 131 (2): 474–528. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002
50. Piro Richardson S. Enhanced dorsal premotor-motor inhibition in cervical dystonia. *Clinical Neurophysiology*. 2015; 126 (7): 1387–1391. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.10.140
51. Bologna M., Paparella G., Fabbri A., Leodori G., Rocchi L., Hallett M., Berardelli A. Effects of cerebellar theta-burst stimulation on arm and neck movement kinematics in patients with focal dystonia. *Clinical Neurophysiology*. 2016; 127 (11): 3472–3479. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.09.008
52. Zittel S., Helmich R.C., Demiralay C., Münchau A., Bäumer T. Normalization of sensorimotor integration by repetitive transcranial magnetic stimulation in cervical dystonia. *J. Neurol*. 2015; 262 (8): 1883–1889. DOI: 10.1007/s00415-015-7789-1
53. Rossi S., Hallett M., Rossini P.M., Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*. 2009; 120 (12): 2008–2039. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.08.016
54. Schröder L.M., Stern J.M., Fields T.A., Nuwer M.R., Wilson C.L. A lack of effect from transcranial magnetic stimulation (TMS) on the vagus nerve stimulator (VNS). *Clinical Neurophysiology*. 2005; 116 (10): 2501–2504. DOI: 10.1016/j.clinph.2005.06.025
55. Loo C.K., McFarquhar T.F., Mitchell P.B. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2008; 11 (1): 131–147. DOI: 10.1017/S1461145707007717

Статья поступила / Received 26.01.2026

Получена после рецензирования / Revised 09.02.2026

Принята в печать / Accepted 12.02.2026

Сведения об авторах

Силин Никита Леонидович, врач-физиотерапевт отделения
восстановительной медицины.

Прикулов Владислав Францевич, д.м.н., доцент, зав. кафедрой
медицинской реабилитации и физиотерапии ФУВ. SPIN: 9247-6389.
ORCID: 0000-0003-3489-7760

ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Автор для переписки: Силин Никита Леонидович. E-mail: nikita-silin@mail.ru

About authors

Silin Nikita L., physiotherapist at Dept of Rehabilitation Medicine.

Prikulov Vladislav F., Dr Med Sci (habil.), associate professor, head of Dept of
Medical Rehabilitation and Physiotherapy of the Faculty of Advanced Training.
SPIN: 9247-6389. ORCID: 0000-0003-3489-7760

M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

Corresponding author: Silin Nikita L. E-mail: nikita-silin@mail.ru

Для цитирования: Силин Н.Л., Прикулов В.Ф. Современные методы лечения цервикаль-
ной дистонии: роль физиотерапии. Медицинский алфавит. 2026; (2): 42–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-2-42-46>

For citation: Silin N.L., Prikulov V.F. Contemporary management of cervical dystonia: the
evolving role of physiotherapy. Medical alphabet. 2026; (2): 42–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-2-42-46>



Цианокобаламин-дефицитная полинейропатия при ингаляционном воздействии закиси азота и тиамин-дефицитная полинейропатия на фоне болезни Шарко – Мари – Тута 1-го типа: два клинических наблюдения

Н. Ф. Руждй, Е. Р. Баранцевич, Т. В. Лалаян, Д. В. Татарчук, Ю. В. Эмануэль

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Демонстрация редких и сочетанных форм полинейропатий, возникающих вследствие дефицита витаминов на фоне экзогенной интоксикации (закись азота) и предсуществующей наследственной патологии (болезнь Шарко – Мари – Тута), с акцентом на обратимый характер симптомов при своевременной этиопатогенетической терапии.

Материалы и методы. Представлены два клинических наблюдения пациенток 27 и 29 лет с впервые выявленными полинейропатиями. Проведен комплексный анализ анамнестических данных (профессиональный, токсикологический, нутритивный, семейный), неврологического статуса, лабораторных показателей (витамин В12, тиамин), электронейромиографии и молекулярно-генетического тестирования.

Результаты. В первом наблюдении у пациентки с профессиональным контактом с закисью азота выявлена В12-дефицитная полинейропатия, подтвержденная снижением уровня кобаламина и макроцитарной анемией. Во втором случае на фоне хронической алкогольной нагрузки диагностирован дефицит тиамина, при этом фенотипические особенности (деформация стоп) и результаты генетического тестирования позволили верифицировать болезнь Шарко – Мари – Тута 1-го типа (дупликация 17p11, ген PMP22). Назначенная заместительная терапия (цианокобаламин, тиамин) привела к регрессу парестезий, улучшению чувствительности и частичному восстановлению двигательных функций.

Заключение. Представленные случаи иллюстрируют необходимость системного диагностического подхода при полинейропатиях, включающего оценку приобретенных дефицитных состояний даже при подтвержденной генетической патологии. Своевременная коррекция витаминной недостаточности обеспечивает значимый клинический ответ и улучшает качество жизни пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сочетанная этиология полинейропатии; ингаляционная токсическая нейропатия; В12-дефицитная полинейропатия; профессиональные полинейропатии; редкие причины нейропатии; редкая причина дефицита цианокобаламина.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cyancobalamine-deficiency polyneuropathy associated with nitrous oxide inhalation and thiamine-deficiency polyneuropathy in Charcot–Marie–Tooth disease type 1: two clinical cases

N. F. Ruzhdii, E. R. Barantsevich, T. V. Lalayan, D. V. Tatarchuk, Yu. V. Emanuel

Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University (Pavlov University), St. Petersburg, Russia

SUMMARY

Objective. To demonstrate rare and combined forms of polyneuropathies resulting from vitamin deficiencies against the background of exogenous intoxication (nitrous oxide) and pre-existing hereditary pathology (Charcot–Marie–Tooth disease), emphasizing the reversible nature of symptoms with timely etiopathogenetic therapy.

Materials and methods. Two clinical observations of 27- and 29-year-old female patients with newly diagnosed polyneuropathies are presented. A comprehensive analysis of anamnestic data (occupational, toxicological, nutritional, family history), neurological status, laboratory parameters (vitamin B12, thiamine), electroneuromyography, and molecular genetic testing was performed.

Results. In the first case, a patient with occupational exposure to nitrous oxide was diagnosed with B12-deficiency polyneuropathy, confirmed by decreased cobalamin levels and macrocytic anemia. In the second case, against the background of chronic alcohol consumption, thiamine deficiency was detected; phenotypic features (foot deformity) and genetic testing results verified Charcot–Marie–Tooth disease type 1 (17p11 duplication, PMP22 gene). Prescribed replacement therapy (cyanocobalamin, thiamine) led to regression of paresthesia, improved sensitivity, and partial restoration of motor functions.

Conclusion. The presented cases illustrate the necessity of a systematic diagnostic approach for polyneuropathies, including assessment of acquired deficiency states even with confirmed genetic pathology. Timely correction of vitamin deficiency provides a significant clinical response and improves patients' quality of life.

KEYWORDS: combined etiology of polyneuropathy; inhalational toxic neuropathy; B12-deficiency polyneuropathy; occupational polyneuropathies; rare causes of neuropathy; rare cause of cyanocobalamin deficiency

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

Введение

Полинейропатия – распространенная полиэтиологическая нозологическая единица, возникающая у людей всех возрастов как самостоятельное заболевание периферической

нервной ткани или вторичное поражение ее вследствие генерализованного соматического заболевания, патологического состояния или интоксикации.

Цель. В настоящей статье будут описаны редкие случаи возникновения первичной дефицитной полинейропатии и сочетанной формы заболевания на фоне предсуществующей генетически детерминированной патологии.

Материалы и методы

Описание клинических наблюдений

Клинический случай № 1

Женщина, 27 лет. Жалобы на шаткость при ходьбе, повышенную физическую утомляемость, внезапно развившиеся выраженные парестезии в конечностях до уровня локтевых сгибов и колен, беспокоящие в течение 3 недель.

Анамнез: пациентка – профессиональный декоратор помещений, деятельность связана в том числе с заполнением газовыми смесями (гелий, оксид азота) воздушных шаров. Хронические заболевания, употребление токсических веществ отрицает. Наследственность по заболеваниям нервной системы не отягощена. В соматическом статусе – легкая бледность кожных покровов, в остальном – без особенностей.

Неврологический статус: сознание ясное, в пространстве, времени и собственной личности ориентирована правильно. Менингеальных симптомов нет. Обманов восприятия, патологических поведенческих реакций нет, на вопросы отвечает правильно. Тестирование по Монреальской шкале – 29 баллов (норма).

Черепные нервы интактны. Сухожильные рефлексы с рук и ног снижены, ахилловы и карпорадиальные отсутствуют. Поверхностные рефлексы (брюшные) достаточные. Патологических рефлексов нет. Сила мышц полная. Болевая чувствительность изменена в верхних конечностях по типу «высоких перчаток», нижних конечностей по типу «гольф». Температурная, тактильная сохранены. Нарушение проприоцептивной чувствительности в пальцах стоп. Снижение вибрационной чувствительности на уровне медиальных лодыжек до 4 секунд.

Пальце-носовая проба, пяточно-коленная проба – неуверенно с двух сторон, с элементами дисметрии. В позе Ромберга с закрытыми глазами – неустойчивость (не грубая). Симптом Лермитта неубедительный. Функции тазовых органов не нарушены.

Данные лабораторных и инструментальных обследований

Клинический анализ крови – гемоглобин – 105 г/л (<), средний объем эритроцитов – 105,8 фл (85,0–105,0), средняя концентрация гемоглобина в эритроците 35,0 пг (24,0–33,0), остальные показатели в норме.

Биохимический анализ крови – снижена концентрация В12 (90 пг/мл). В остальном – без особенностей, в том числе концентрация фолиевой кислоты и С-реактивного белка в пределах нормы.

Общий анализ мочи – без особенностей.

Анализ крови на ВИЧ, гепатит В и С, сифилис – отрицательны. Ультразвуковое исследование брюшной полости и забрюшинного пространства, органов малого таза, фиброгастродуоденоскопия, рентгенограмма легких, электрокардиограмма – без патологии.

Электронейромиография: сенсомоторное аксонально – демиелинизирующее поражение нервов верхних и нижних конечностей по полиневритическому типу, более выражено в сенсорных нервах нижних конечностей.

Диагноз: В12-дефицитная полинейропатия (предположительно токсического (N₂O) генеза).

Назначена терапия цианкобаламином 1000 мкг в/м 10 дней, затем 1000 мкг 1 р/нед, 8 нед. С рекомендацией смены характера труда.

При осмотре через 6 нед показатели клинического анализа крови нормализовались. Отмечена положительная динамика: уменьшение выраженности парестезий и шаткости при ходьбе, улучшилась толерантность к физическим нагрузкам.

Клинический случай № 2

Пациентка, женщина 29 лет, жалобы на слабость и парестезии в конечностях, преимущественно нижних.

Анамнез – симптомы возникли 6 мес назад, прогрессируют, в течение последнего месяца стали более выраженными, пациентка обратилась за медицинской помощью. Из анамнеза жизни – соматические и неврологические заболевания отрицает. Семейный анамнез не отягощен. Профессия – бармен. Употребление алкоголя – 3–4 порции 3–5 раз в неделю более 3 лет.

В соматическом статусе – легкие пастозность, гиперемия и усиление капиллярного рисунка кожи лица.

В неврологическом статусе – сознание ясное, в пространстве, времени и собственной личности ориентирована правильно. Менингеальных симптомов нет. Обманов восприятия нет. На вопросы отвечает правильно. Эмоционально несколько гиперлабильна. Тестирование по Монреальской шкале – 28 баллов (норма).

Черепные нервы интактны. Сухожильные рефлексы с рук снижены, коленные, ахилловы рефлексы отсутствуют. Брюшные рефлексы – достаточные. Патологических рефлексов нет. Легкая гипотрофия мышц голени и межостных мышц стоп. Загруднено выполнение теста «постоять на пятках». Снижение силы в мышцах-разгибателях стоп до 4 баллов, в остальных группах мышц сила сохранена. Конtrakтур нет, объем движений в суставах сохранен. Снижение тактильной и болевой чувствительности верхних конечностей по типу «перчаток», нижних конечностей – по типу «высоких носков». Грубое нарушение проприоцептивной чувствительности в пальцах стоп и вибрационной на уровне медиальных лодыжек (3 сек). Негрубая деформация стоп по типу стопы Фридрейха и молоткообразная деформация пальцев стоп. Пальце-носовая проба, пяточно-коленная проба – неуверенно с двух сторон, с элементами дисметрии. Легкое дрожание вытянутых рук. В позе Ромберга с закрытыми глазами – пошатывание. Симптом Лермитта отрицательный. Функции тазовых органов не нарушены.

Пациентка сообщала также, что в течение всей жизни отмечала сложности в подборе удобной обуви.

Данные лабораторных и инструментальных обследований

Клинический анализ крови – норма.

Биохимический анализ крови – концентрация тиамина – 0,9 нг/мл (2,10–4,30). В остальном – без особенностей.

Общий анализ мочи – норма.

Анализ крови на ВИЧ, гепатит В и С, сифилис – отрицательны. Ультразвуковое исследование брюшной полости и забрюшинного пространства, органов малого таза, фиброгастродуоденоскопия, рентгенограмма легких, электрокардиограмма – без существенных изменений.

Электронейромиография: снижение скорости проведения импульса по перонеальным нервам с 2 сторон до 24 м/с справа и 22 м/с слева (скорость проведения импульса по нервам верхних конечностей – 28 м/с) со сниженными потенциалами мышечного ответа на фоне диффузного первично аксонального поражения с признаками вторичной демиелинизации сенсорных и моторных нервных волокон, более выражено на нижних конечностях.

Генетическое тестирование: дупликация в 17 хромосоме (17p11), гене белка периферического миелина 22 (PMP22).

Диагноз – болезнь Шарко – Мари – Тута 1-го типа, осложненная полинейропатией вследствие недостаточности тиамина.

Проведена терапия тиамином 100 мг/сут внутримышечно 7 дней с переходом на пероральный прием тиамина 100 мг/сут, 2 месяца.

Купированы парестезии, улучшилась чувствительность в нижних конечностях и стало значимо менее выраженным субъективное ощущение слабости в ногах (дорсофлексия значимо не изменилась).

Обсуждение

Классификация полинейропатий [1]

Первичные:

- наследственные (болезнь Шарко – Мари – Тута, Дежерины – Сотаса, Рефсума);
- идиопатические воспалительные (острая и хроническая демиелинизирующие полирадикулонеуропатии).

Вторичные:

- дисметаболические (диабетическая, уремическая);
- дефицитарные (при недостатке витаминов);
- токсические (алкогольная, лекарственная, промышленная);
- ассоциированные с системными заболеваниями (диспротеинемии, саркоидоз, болезни соединительной ткани);
- инфекционные и поствакцинальные (при ВИЧ, дифтерии, гепатитах);
- паранеопластические;
- обусловленные физическими факторами (вибрация, холод).

Генетически детерминированные полинейропатии

Наследственные периферические нейропатии включают сенсорно-моторные (HMSN), моторные (HMN), сенсорные (HSN) и сенсорно-вегетативные (HSAN) формы [1, 2]. Наиболее распространена болезнь Шарко – Мари – Тута (ШМТ), в 80–90 % случаев обусловленная изменением числа копий гена PMP22 (хромосома 17p.12) или мутациями в генах GJB1, MPZ, MFN2 [3, 4]. Дупликация/делеция PMP22 вызывает дозозависимую сверхэкспрессию белка в шванновских клетках, приводящую к протеасомной перегрузке, агрегации белка и нарушению

аутофагии [4]. Мутации в MPZ вызывают агрегацию белка в эндоплазматическом ретикулуме и апоптоз [2, 4]. В основе ШМТ лежит дисфункция взаимодействия аксонов и шванновских клеток, приводящая к демиелинизации или аксонопатии [2].

Болезнь классифицируется по возрасту начала (от neonatalного до позднего взрослого), типу поражения (демиелинизирующий/аксональный) и типу наследования (аутосомно-доминантный, рецессивный, X-сцепленный) [5]. Историческая классификация HMSN (I–VII) уступила место современной, учитывающей фенотип, электрофизиологические данные, тип наследования и причинный ген [5].

Тиамин-дефицитные и этанол-ассоциированные полинейропатии

Дефицит тиамина (витамина В₁), критичного для энергетического обмена, возникает при алиментарной недостаточности, алкоголизме, мальабсорбции, после бариатрических операций [3, 7]. Активная форма (тиаминдифосфат) – кофактор ключевых ферментов цикла Кребса и пентозофосфатного пути. Его дефицит ведет к снижению синтеза АТФ, лактат-ацидозу, нарушению синтеза миелина и нейротрансмиссии [4]. Периферическая нервная система страдает при хроническом дефиците, проявляясь аксональной полинейропатией по данным ЭНМГ и биопсии [4]. Неврологическая симптоматика (слабость, атаксия, когнитивные расстройства) часто обратима при своевременной терапии [4].

Алкогольная полинейропатия (до 36 % всех полинейропатий) имеет смешанный патогенез: прямое токсическое действие этанола/метаболитов и вторичный дефицит тиамина из-за мальабсорбции и нарушения утилизации [6, 8, 9, 13]. Выделяют хроническую токсическую форму (преобладание чувствительных и вегетативных нарушений) и острую/подострую тиаминдефицитную форму (преобладание двигательных расстройств и атаксии) [9, 12–14]. Течение часто прогрессирующее, стабилизирующееся при отмене алкоголя и лечении тиамином [9, 16].

Цианкобаламин-дефицитная полинейропатия

Неврологические проявления дефицита витамина В₁₂ (фуникулярный миелоз, сенсомоторная полинейропатия, когнитивные расстройства, оптическая нейропатия) могут опережать гематологические изменения [7, 8]. Патогенез комбинированный: 1) снижение синтеза S-аденозилметионина, необходимого для образования миелина; 2) накопление метилмалоновой кислоты (ММК), нарушающей энергетический обмен и вызывающей эксайтотоксичность; 3) нарушение метаболизма миелина из-за блокады метилмалонил-КоА мутаза; 4) дисбаланс нейротрофических факторов [8, 14–16, 19]. Полинейропатия преимущественно аксональная.

Причины дефицита В₁₂: наследственные (дефекты внутреннего фактора Кастла, транспорта), алиментарные, заболевания ЖКТ (атрофический гастрит, резекция кишечника, мальабсорбция), прием лекарств (метформин, закись азота, ингибиторы протонной помпы), повышенная потребность [7, 12, 20].

Заключение

Этиологическая и патогенетическая гетерогенность полинейропатий требует системного подхода к диагностике. Тщательный анализ анамнестических данных (семейного, профессионального, токсикологического, нутритивного) является критически важным для установления первопричины. Наследственные формы являются важной составляющей в структуре заболеваний периферической нервной системы. Их течение может быть модифицировано внешними факторами, что необходимо учитывать при интерпретации неврологического дефицита. Приобретенные полинейропатии, в свою очередь, остаются значимыми и потенциально обратимыми состояниями. Клиническая картина может развиваться субклинически, а неврологические проявления – опережать или существовать изолированно от классических гематологических или системных маркеров. Своевременная и целенаправленная диагностика в сочетании с молекулярно-генетическим тестированием при обоснованном подозрении позволяют верифицировать сложные и сочетанные формы полинейропатий. В случае приобретенных вариантов полинейропатии, адекватная терапия может приводить к регрессу симптоматики, что подчеркивает важность раннего выявления и коррекции течения заболевания.

Список литературы / References

1. Левин О. С. Полинейропатии: Клиническое руководство. 3-е изд., испр. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2016. 480 с.
Levin O. S. Polyneuropathy: Clinical guidelines. 3rd ed., rev. and enl. M.: Medical information agency, 2016. 480 p. (In Russ.).
2. Jerath NU, Shy ME. Hereditary motor and sensory neuropathies: Understanding molecular pathogenesis could lead to future treatment strategies. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Apr; 1852 (4): 667–78. DOI: 10.1016/j.bbdis.2014.04.014
3. Gess B, Schirmacher A, Boenert M, Young P. Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes in a German neuromuscular center population. *Neuromuscul Disord*. 2013 Aug; 23 (8): 647–51. DOI: 10.1016/j.nmd.2013.05.005
4. Pareyson D, Saveri P, Piscosquito G. Charcot-Marie-Tooth Disease and Related Hereditary Neuropathies: From Gene Function to Associated Phenotypes. *Curr Mol Med*. 2014; 14 (8): 1009–1033. DOI: 10.2174/1566524014666141010154205
5. Mathis S, Goletz C, Tazir M, Magdelaine C, Lia AS, Magy L, Vallat JM. Charcot-Marie-Tooth diseases: an update and some new proposals for the classification. *J Med Genet*. 2015 Oct; 52 (10): 681–90. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103087
6. Smith TJ, Johnson CR, Koshy R, Hess SY, Qureshi UA, Mynak ML, Fischer PR. Thiamine deficiency disorders: a clinical perspective. *Ann N Y Acad Sci*. 2021 Aug; 1498 (1): 9–28. DOI: 10.1111/nyas.14536
7. Gomes F, Bergeron G, Bourassa MW, Fischer PR. Thiamine deficiency unrelated to alcohol consumption in high-income countries: a literature review. *Ann N Y Acad Sci*. 2021 Aug; 1498: 46–56. DOI: 10.1111/nyas.14511
8. Белоглазов Д. Н., Лим В. Г., Свистунов А. А. Алкогольная полинейропатия. Саратовский научно-медицинский журнал. 2010; 6 (1): 117–120.
Beloglazov D. N., Lim V. G., Svistunov A. A. Alcoholic polyneuropathy. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2010; 6 (1): 117–120. (In Russ.).
9. Hammond N, Wang Y, Dimachkie MM, Barohn RJ. Nutritional neuropathies. *Neurol Clin*. 2013 May; 31 (2): 477–89. DOI: 10.1016/j.nci.2013.02.002
10. Julian T., Glasgow N., Syeed R., Zis P. Alcohol-related peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2019; 266 (12): 2907–2919. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9123-1>
11. Перекатова Т. Н., Остроумова М. Н. Еще раз о дефиците витамина В12. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2009; 2 (1): 185–95.
Perekatova T. N., Ostroumova M. N. Once more about vitamin B12 deficit. *Clinical oncogematology. Fundamental research and clinical practice*. 2009; 2 (1): 185–95 (In Russ.).
12. Павлов Ч. С., Дамулин И. В., Шульпекова Ю. О., Андреев Е. А. Неврологические расстройства при дефиците витамина В12. Терапевтический архив. 2019; 91 (4): 122–129.
Pavlov Ch. S., Damulin I. V., Shulpekova Yu. O., Andreyev E. A. Neurological disorders in vitamin B12 deficiency. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (4): 122–129. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.04.000116
13. Ангелчева О. И., Яхно Н. Н., Зиновьева О. Е., Дубанова Е. А., Полянина Л. Э. Острая и подострая полинейропатия на фоне хронического алкоголизма и дефицита тиамина. Неврологический журнал. 2005; 10: 6: 12–17.
Angelcheva O. I., Yachno N. N., Zinoviyeva O. E., Dubanova E. A., Polyagina L. E. Acute and subacute polyneuropathy on the background of chronic alcoholism and thiamine deficiency. *Neurological journal*. 2005; 10: 6: 12–17. (In Russ.).
14. Koike H, Iijima M, Sugiura M, Mori K, Hattori N, Ito H, et al. Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy. *Ann Neurol*. 2003; 54 (1): 19–29. <https://doi.org/10.1002/ana.10550>
15. Емельянова А. Ю., Зиновьева О. Е. Алкогольная полинейропатия: клинико-патогенетические варианты, принципы диагностики и лечения. Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2015; 2: 28–36.
Yemelyanova A. Yu., Zinoviyeva O. Ye. Alcoholic Polyneuropathy: Clinical and Pathogenetical Types, Diagnostic Principles and Treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya*. 2015; 2: 28–36. (In Russ.).
16. Курушина О. В., Барулин А. Е., Черноволенко Е. П. Алкогольная полинейропатия: пути диагностики и терапии. Медицинский совет. 2019; 1: 58–63.
Kurushina O. V., Barulin A. E., Chernovolenco E. P. Alcoholic polyneuropathy: ways of diagnostics and therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2019; 1: 58–63. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-58-63>
17. Scalabrino G. The multi-faceted basis of vitamin B12 (cobalamin) neurotropism in adult central nervous system: Lessons learned from its deficiency. *Progr Neurobiol*. 2009; 88 (3): 203–20. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2009.04.004
18. Garakani A, Jaffe RJ, Savia D, et al. Neurologic, psychiatric, and other medical manifestations of nitrous oxide abuse: A systematic review of the case literature. *Am J Addict*. 2016; 25 (5): 358–369. DOI: 10.1111/ajad.12372
19. Fernandes CG, Borges CG, Seminotti B, et al. Experimental evidence that methylmalonic acid provokes oxidative damage and compromises antioxidant defenses in nerve terminal and striatum of young rats. *Cell Mol Neurobiol*. 2011; 31 (5): 775–85. DOI: 10.1007/s10571-011-9675-4
20. Супонева Н. А., Гришина Д. А., Легостаева Л. А., Мочалова Е. Г. Хроническая интоксикация («веселящим газом») (закисью азота) – причина В12-дефицитной миелополлинейропатии у лиц молодого возраста. Нервно-мышечные болезни. 2016; 6 (4): 37–45.
Suponeva N. A., Grishina D. A., Legostaeva L. A., Mochalova E. G. Chronic intoxication with «laughing gas» (nitrous oxide) as a cause of B12 deficiency myelopolyneuropathy in young adults. *Neuromuscular Diseases*. 2016; 6 (4): 37–45. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-4-37-45

Статья поступила / Received 03.03.2026

Получена после рецензирования / Revised 05.03.2026

Принята в печать / Accepted 10.02.2026

Сведения об авторах

Руждиль Надежда Федоровна, к. м. н., ассистент кафедры неврологии и мануальной медицины ФПО. ORCID: 0000-0003-3921-9555
Баранцевич Евгений Робертович, д. м. н., проф., зав. кафедрой неврологии и мануальной медицины ФПО. ORCID: 0000-0003-3804-3877
Лалаян Тигран Владимирович, к. м. н., доцент кафедры неврологии и мануальной медицины ФПО. ORCID: 0000-0001-7946-0517
Татарчук Денис Валерьевич, студент лечебного факультета 6-го курса. ORCID: 0009-0005-3132-8716
Эмануэль Юлия Владимировна, к. м. н., доцент кафедры неврологии и мануальной медицины ФПО. ORCID: 0000-0001-5649-6090

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Автор для переписки: Эмануэль Юлия Владимировна. E-mail: ejvcons@mail.ru

About authors

Ruzhdil Nadezhda F., PhD Med Sci, assistant at Dept of Neurology and Manual Medicine, Faculty of Postgraduate Education. ORCID: 0000-0003-3921-9555
Barantsevich Evgeny R., Dr Med Sci (habil.), professor, head of Dept of Neurology and Manual Medicine, Faculty of Postgraduate Education. ORCID: 0000-0003-3804-3877
Lalayan Tigran V., PhD Med Sci, associate professor at Dept of Neurology and Manual Medicine, Faculty of Postgraduate Education. ORCID: 0000-0001-7946-0517
Tatarchuk Denis V., 6th-year student at Faculty of General Medicine. ORCID: 0009-0005-3132-8716
Emanuel Yulia V., PhD Med Sci, associate professor at Dept of Neurology and Manual Medicine, Faculty of Postgraduate Education. ORCID: 0000-0001-5649-6090

Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University (Pavlov University), St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Emanuel Yulia V. E-mail: ejvcons@mail.ru

Для цитирования: Руждиль Н. Ф., Баранцевич Е. Р., Лалаян Т. В., Татарчук Д. В., Эмануэль Ю. В. Цианокобаламин-дефицитная полинейропатия при ингаляционном воздействии закиси азота и тиамина-дефицитная полинейропатия на фоне болезни Шарко – Мари – Тута 1-го типа: два клинических наблюдения. Медицинский алфавит. 2026; (2): 47–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-2-47-50>

For citation: Ruzhdil N. F., Barantsevich E. R., Lalayan T. V., Tatarchuk D. V., Emanuel Yu. V. Cyanocobalamin-deficiency polyneuropathy associated with nitrous oxide inhalation and thiamine-deficiency polyneuropathy in Charcot-Marie-Tooth disease type 1: two clinical cases. *Medical alphabet*. 2026; (2): 47–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-2-47-50>



Интероцептивная прецизионная дисрегуляция при вестибулярной мигрени

Е. М. Илларионова, Н. П. Грибова

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Вестибулярная мигрень является клинически значимым и гиподиагностируемым заболеванием, без признанных объективных биомаркеров. В модели предиктивного кодирования interoceptive precision dysregulation может выступать в качестве предиктора, обеспечивающего объективную стратификацию и таргетную коррекцию.

Цель. Оценить interoceptive precision dysregulation в модели предиктивного кодирования как предиктор вестибулярной мигрени для персонализированной стратификации и коррекции.

Материалы и методы. Анализ клинических данных 92 пациентов с вестибулярной мигренью по критериям ICHD-3 (возраст $34,2 \pm 7,8$ года). Оценена телесная осознанность по опроснику MAIA-2 («Многомерная оценка interoceptive precision dysregulation»), порог ≤ 2 балла по шкале Noticing), выраженность вестибулярных нарушений – по шкале оценки головокружения (ШОГ). Целенаправленный дыхательный тренинг по протоколу 4–7–8 (вдох 4 с, задержка 7 с, выдох 8 с 3 р/сут 21 день) с контролем MAIA-2. Оценка предиктивной ценности MAIA-2 – логистическая регрессия, ROC-анализ.

Результаты. У 78 % пациентов с вестибулярной мигренью выявлена дефицитарная телесная осознанность (MAIA-2/Noticing ≤ 2 балла), ассоциированная с выраженным влиянием головокружения (ШОГ ≥ 45 баллов; OR=8,4 [95 % ДИ 4,2–16,8]; $p < 0,001$). Интегративный предиктор MAIA-2 демонстрировал высокую дискриминационную способность (ROC-AUC=0,89). Целенаправленный дыхательный тренинг (4–7–8) с MAIA-2 контролем привел к ремоделированию interoceptive precision dysregulation и снижению влияния головокружения.

Выводы. Установлена корреляция interoceptive precision dysregulation и вестибулярной дисфункции у пациентов с вестибулярной мигренью; разработан доступный MAIA-2 скрининг для стратификации риска; выявлена эффективность целенаправленной дыхательной реабилитации с нормализацией interoception и нивелированием головокружения для амбулаторного применения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вестибулярная мигрень, вестибулярная дисфункция, interoceptive precision dysregulation, предиктивное кодирование, многомерная оценка interoceptive precision dysregulation, предиктор, дыхательный тренинг.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях.

Interoceptive precision dysregulation in vestibular migraine

E. M. Illarionova, N. P. Gribova

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

SUMMARY

Introduction. Vestibular migraine is a clinically significant and underdiagnosed condition, lacking recognized objective biomarkers. Within the predictive coding framework, interoceptive precision dysregulation can serve as a predictor, enabling objective stratification and targeted correction. **The purpose of the study:** to evaluate interoceptive precision dysregulation in the predictive coding model as a predictor of vestibular migraine for personalized stratification and correction.

Materials and Methods. Analysis of clinical data from 92 patients with vestibular migraine per ICHD-3 criteria (age $34,2 \pm 7,8$ years). Interoceptive awareness assessed via MAIA-2 questionnaire («Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness»), Noticing subscale cutoff ≤ 2 points; vestibular impairment severity via Dizziness Handicap Inventory (DHI). Targeted 4–7–8 breathing training (4s inhale, 7s hold, 8s exhale; 3x/day for 21 days) with MAIA-2 monitoring. Predictive validity of MAIA-2 assessed via logistic regression and ROC analysis.

Results. Deficient interoceptive awareness (MAIA-2/Noticing ≤ 2 points) identified in 78 % of vestibular migraine patients, associated with severe dizziness impact (DHI ≥ 45 points; OR=8,4; [95 % CI 4,2–16,8]; $p < 0,001$). MAIA-2 demonstrated high discriminatory capacity (ROC-AUC=0,89). Targeted 4–7–8 breathing training with MAIA-2 monitoring resulted in interoceptive precision remodeling and reduced dizziness impact.

Conclusions. Interoceptive deficit correlation with vestibular dysfunction established for the first time in vestibular migraine patients; accessible MAIA-2 screening developed for risk stratification; efficacy of targeted breathing rehabilitation confirmed with interoceptive normalization and dizziness mitigation suitable for outpatient application.

KEYWORDS: vestibular migraine, vestibular dysfunction, interoceptive precision dysregulation, predictive coding, MAIA-2, predictor, breathing training.

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

The presented work has not been previously published in other publications.

Введение

Вестибулярная мигрень (ВМ) – одна из самых частых причин спонтанного рецидивирующего головокружения в общей популяции в мире [1, 2].

Международное общество по изучению головной боли и общество нейроторологов в 2018 г. разработали консенсус, по которому диагноз ВМ рекомендуется устанавливать на основании клинической картины заболевания [3]. Однако по-прежнему ВМ остается гиподиагностируемой патологией [4]. Рутинные вестибулярные тесты имеют

низкую специфичность для ВМ, не обеспечивая прецизионной стратификации [5]. Фармакотерапия эффективна лишь у 40–60 % пациентов [6]. Критический пробел существует в области персонализированных предиктор-ориентированных неинвазивных интервенций [7, 8].

В модели предиктивного кодирования interoceptive precision dysregulation проявляется доминированием когнитивных установок (патологическим взвешиванием предиктивных сигналов) над сенсорными (interoceptive-vestibular) сигналами, объясняя фенотипическую гетерогенность

ВМ [9–11]. Байесовская модель активного вывода связывает вестибулярные симптомы с нарушением интероцептивной точности, где многомерная оценка интероцептивного осознания измеряет дисрегуляцию как снижение восприятия (осознания) телесных сигналов (≤ 2 балла), ассоциированную с выраженными вестибулярными ограничениями [9–15].

Современные подходы к ведению пациентов с ВМ требуют персонализированных стратегий, учитывающих клиническую динамику и влияние головокружения [14, 15]. Настоящее исследование предлагает решение существующей проблемы через внедрение персонализированной интервенции с предикторной стратификацией, направленной на коррекцию интероцептивной дисрегуляции в рамках байесовской модели активного вывода для пациентов с вестибулярным ограничением.

Цель исследования

Оценить интероцептивную прецизионную дисрегуляцию в модели предиктивного кодирования как предиктор вестибулярной мигрени для персонализированной стратификации и коррекции.

Задачи

Определить частоту интероцептивного дефицита (Noticing ≤ 2) у пациентов с ВМ. Выявить корреляцию с выраженностью вестибулярных нарушений (ШОГ). Оценить предиктивную ценность MAIA-2 как предиктора выраженной вестибулярной дисфункции (логистическая регрессия, ROC). Изучить эффективность 4–7–8 дыхательного тренинга с контролем по шкале интероцептивной осведомленности.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках диссертационной работы и в соответствии с требованиями российских и международных этических норм научных исследований. Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании с согласием на обработку персональных данных.

В исследование включены 92 пациента с вестибулярной мигренью (72 женщины, 20 мужчин; средний возраст $34,2 \pm 7,8$ года). Диагноз ВМ устанавливался в соответствии с критериями ICHD-3 (2018): наличие не менее 5 эпизодов вестибулярного головокружения умеренной или выраженной интенсивности длительностью от 5 минут до 72 часов, при этом не менее 50% эпизодов сопровождались хотя бы одним мигренозным симптомом (пульсирующая головная боль, фотофобия, фонофобия). Критерии невключения: другие вестибулярные расстройства (ДППГ, болезнь Меньера, центральные вестибулопатии), тяжелая соматическая патология, беременность, лактация, прием вестибулосупрессантов, антидепрессантов или других психотропных препаратов в течение последнего месяца, психотические расстройства.

Обследование включало углубленный сбор анамнеза и жалоб, оценку неврологического статуса. Органическая патология ЦНС исключена с помощью методов нейровизуализации. Оценка симптомов: интенсивность цефалгии –

визуальная аналоговая шкала (ВАШ; 0–10 баллов), уровень вестибулярной дисфункции – шкала оценки головокружения (ШОГ): легкая (1–30 баллов), средняя степень (31–60 баллов), значительная (больше 61 балла или равно им).

Оценка интероцептивной регуляции. Интероцептивная осведомленность оценивалась с помощью русскоязычной версии опросника MAIA-2 (Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness, 2nd version) [16] – инструмента, состоящего из 32 пунктов, объединенных в 8 шкал (Cronbach $\alpha=0,74–0,89$). Заполнение проводилось дважды: исходно и на следующий день после завершения 21-дневного курса дыхательного тренинга. Опросник заполнялся пациентами самостоятельно в отдельном помещении в отсутствие отвлекающих факторов. Перед началом зачитывалась стандартизированная инструкция; при возникновении вопросов давались разъяснения. Среднее время заполнения составляло 10–15 минут. Пропущенные ответы отсутствовали. Для анализа использовалась подшкала Noticing, отражающая способность замечать телесные ощущения (оценка от 0 до 5). Пороговое значение ≤ 2 баллов для дефицитарной телесной осведомленности определено на основе анализа распределения в нашей выборке (нижний квартиль) и подтверждено ROC-анализом как оптимальная точка разделения для прогнозирования выраженной вестибулярной дисфункции (AUC=0,89; чувствительность 78%, специфичность 81%).

Целенаправленный дыхательный тренинг протокол 4–7–8 [17–20]: вдох носом 4 с, задержка 7 с, выдох ртом 8 с; 4 цикла $\times$ 3 п/сут $\times$ 21 день под контролем MAIA-2 (мониторинг Noticing). Комплаенс: $\geq 80\%$ сессий (дневник пациента).

Статистический анализ. Обработка данных в SPSS Statistics 16.0 (Windows) и MS Excel; нормальность проверена тестом Колмогорова – Смирнова; описательная статистика – медиана [IQR 25–75%], 95% ДИ; оценка предиктивной ценности MAIA-2/Noticing (≤ 2 балла) как предиктор ШОГ ≥ 45 – логистическая регрессия (OR, 95% ДИ, forward LR, VIF < 5), ROC-AUC (Youden index, sensitivity/specificity). Сравнение связанных выборок – парный t-тест, тест McNemar, тест Уилкоксона. Сравнение независимых выборок – тест Манна – Уитни U. Дисперсионный анализ – однофакторный ANOVA. Мощность 92% (Cohen's $d=0,75$, $\alpha=0,05$, $n=92$), $p<0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика вестибулярных приступов у обследованных пациентов ($n=92$) соответствовала типичным проявлениям ВМ. Приступы носили эпизодический характер, сопровождались ощущениями вращения, а не несистемным головокружением в виде дурноты или неустойчивости, что нередко наблюдается при функциональных расстройствах. Синхронное возникновение вестибулярных симптомов с цефалгией наблюдалось у 57% пациентов, отсроченное – у 43%. Типичные триггеры приступов выявлены у 89% пациентов, среди которых наиболее частыми были стресс (67%), недосыпание (63%), пищевые факторы (54%) и изменения погоды (46%). Вегетативные симптомы (тошнота, фотофобия, фонофобия) сопровождали пароксизмы в 86% случаев.

В группе пациентов с вестибулярной мигренью (72 женщины, 20 мужчин; возраст $34,2 \pm 7,8$ года) интероцептивная осведомленность по шкале Noticing (MAIA-2) составила 1,8 [1,4–2,1] балла (≤ 2 балла у 78%; 95% ДИ 68–86%), подтверждая ее роль предиктора интероцептивно-вестибулярной

десинхронизации. У пациентов с показателем Noticing ≤ 2 балла ШОГ составила 52 [45–68] балла против 28 [22–35] баллов при Noticing > 2 ($U=312$; $p<0,001$; Cohen's $d=1,2$), подтверждая связь interoцептивного дефицита с выраженностью вестибулярной дисфункции. Логистическая регрессия выявила высокую предиктивную ценность показателя Noticing ≤ 2 балла ($OR=8,4$ [95% ДИ 4,2–16,8]; $AUC=0,89$) для прогнозирования тяжелых вестибулярных нарушений, что обосновывает возможность стратификации пациентов на основе данного предиктора.

Целенаправленный дыхательный тренинг по протоколу 4–7–8 (вдох 4 с, задержка 7 с, выдох 8 с; 4 цикла $\times$ 3 р/сут $\times$ 21 день; комплаенс $\geq 80\%$ сессий у 87% пациентов [IQR 82–93%]) привел к значимому повышению interoцептивной осведомленности: показатель Noticing MAIA-2 увеличился с 1,8 [1,4–2,1] до 2,9 [2,5–3,4] балла (прирост 1,1 балла [95% ДИ 0,8–1,4]; $t=12,4$; $df=91$; $p<0,001$; Cohen's $d=1,6$). Нормализация значения ≤ 2 балла достигнута у 76% пациентов (McNemar $\chi^2=45,2$; $p<0,001$).

По ШОГ баллы снизились с 52 [45–68] до 32 [25–42] баллов (снижение на 20 баллов [95% ДИ 15–26]; $p<0,001$; Cohen's $d=1,4$). У пациентов с исходным Noticing ≤ 2 балла ($n=72$) клинический эффект был выраженнее: снижение ШОГ на 28 баллов [22–35] против 12 баллов [8–16] в подгруппе Noticing > 2 ($n=20$; $U=156$; $p=0,002$).

Пост-хок анализ статистической мощности исследования выявил 92% мощности. Обратная корреляция между Noticing (MAIA-2) и ШОГ сохранилась после дыхательного тренинга ($r=-0,72$ базально $\rightarrow r=-0,68$ после лечения; $p=0,37$), подтверждая стабильность interoцептивного предиктора. Это означает: вероятность ошибки I рода $< 8\%$, предиктор надежен для клинического применения.

Полученные результаты демонстрируют возможность простого скрининга пациентов с ВМ для подбора реабилитационного компонента, который устраняет дефицит телесной осведомленности и значительно снижает головокружение у большинства пациентов. Такой подход доступен практикующим врачам, не требует специального оборудования и определяет возможности персонализированной коррекции вестибулярной мигрени.

Обсуждение

Вестибулярная мигрень – одна из наиболее сложных для диагностики форм головокружения. Разнообразие клинических проявлений, маскирующееся под различные вестибулярные расстройства, приводит к значительным диагностическим задержкам и неадекватной терапии. Эпидемиологические данные свидетельствуют о значительной распространенности ВМ – до 40% среди случаев рецидивирующего головокружения, однако правильная верификация достигается лишь в 15–25% случаев из-за отсутствия специфических инструментальных маркеров. [21, 22]. Фенотипическая гетерогенность клинической картины сочетает спонтанные приступы головокружения с позиционными нарушениями равновесия, пространственной ориентации и вегетативными симптомами, при этом стандартные вестибулярные тесты выявляют лишь неспецифические отклонения, не отражающие центральных нейробиологических механизмов патогенеза [23, 24].

Полученные результаты демонстрируют, что снижение телесной осведомленности по шкале Noticing опросника

MAIA-2 (≤ 2 балла) у 78% пациентов с ВМ служит предиктором выраженной вестибулярной дисфункции, подтвержденным высокой предиктивной ценностью ($OR=8,4$; $AUC=0,89$). Эти данные согласуются с исследованиями о роли interoцептивных нарушений в поддержании хронических вестибулярных симптомов, где ослабленное восприятие висцеральных сигналов усиливает субъективное ощущение дезориентации [25, 26]. Однако впервые количественно подтверждена зависимость выраженности головокружения от уровня interoцептивного дефицита по клиническим шкалам. Установленный предиктор обеспечивает основу для персонализированной стратификации пациентов с ВМ.

Интероцептивная дисрегуляция, установленная в исследовании, объясняется в рамках байесовской модели активного вывода как преобладание предиктивных ожиданий над актуальными сенсорными сигналами, что приводит к устойчивому восприятию ложного движения. Мировая литература подтверждает эту концепцию, отмечая, что у пациентов с вестибулярными расстройствами наблюдается сдвиг в сторону гиперпрецизионности топ-даун сигналов, усугубляющий фенотип ВМ, но до сих пор отсутствовали инструменты для ее количественной оценки в амбулаторных условиях [27, 28].

Применение дыхательного тренинга по протоколу 4–7–8 привело к нормализации interoцептивной осведомленности (прирост на 1,1 балла; $d=1,6$) и снижению выраженности головокружения (ШОГ на 20 баллов), особенно выраженной у пациентов с исходным дефицитом (28 баллов). Эти данные согласуются с исследованиями о вагусной модуляции через ритмичное дыхание, улучшающее нейронную интеграцию вестибулярных и висцеральных афферентов, но впервые демонстрируют направленную эффективность именно для стратифицированной подгруппы ВМ с контролем предиктора [29, 30].

Предложенный подход скрининга и коррекции не требует специализированного оборудования, что делает его применимым в условиях общей неврологической практики и отоларингологических кабинетов. В отличие от традиционных вестибулярных реабилитационных программ, направленных на моторную компенсацию, данный метод фокусируется на interoцептивной нормализации, обеспечивая персонализированный подбор интервенции на основе простого опросника. Международные рекомендации подчеркивают необходимость подобных инноваций для преодоления фармакорезистентности ВМ, где не менее 40% пациентов не достигают ремиссии стандартными методами [31, 32].

Несмотря на высокую статистическую мощность (92%) и строгую стратификацию выборки, исследование ограничено преобладанием женского контингента (78%), что отражает эпидемиологию ВМ, но требует верификации в мужских когортах; также отсутствует контрольная группа с другими вестибулярными расстройствами для дифференциации специфичности предиктора. Одним из ограничений исследования является отсутствие данных об отдаленных результатах дыхательного тренинга; оценка катамнеза требует дальнейшего проспективного наблюдения. Дальнейшие многоцентровые рандомизированные исследования с длительным наблюдением (≥ 6 месяцев) позволят оценить устойчивость эффекта и роль нейровизуализации в мониторинге нейропластических изменений [15, 33].

Представленные результаты открывают новую возможность предикторно-ориентированной стратификации пациентов с вестибулярной мигренью, переводя лечение из эмпирического в прецизионное русло через коррекцию interoцептивной дисрегуляции. Этот подход не только устраняет дефицит телесной осведомленности и существенно снижает вестибулярные проявления, но и закладывает основу для интеграции психонейрофизиологических методов в стандартные протоколы ведения ВМ, обеспечивая доступность для широкой клинической практики. Полученные данные имеют стратегическое значение для разработки рекомендаций по вестибулярным расстройствам, подчеркивая переход от эмпирических подходов к персонализированной медицине [34].

Заключение

Полученные результаты впервые демонстрируют interoцептивную дисрегуляцию как надежный прогностический предиктор вестибулярной мигрени, позволяющий осуществлять скрининг пациентов для подбора персонализированной реабилитации. Разработанный подход обеспечивает нормализацию телесной осведомленности и значимое снижение головокружения у большинства пациентов без специализированного оборудования. Данный метод переводит лечение вестибулярной мигрени из эмпирического в прецизионное русло, открывая перспективу к доступной персонализированной терапии в широкой клинической практике.

Выводы

1. Впервые установлена статистически значимая корреляция interoцептивного дефицита с выраженностью вестибулярной дисфункции у пациентов с вестибулярной мигренью.
2. Разработан доступный скрининг для персонализированной стратификации данной категории пациентов.
3. Доказана эффективность целенаправленной дыхательной реабилитации в нормализации interoцептивной осведомленности и нивелировании головокружения.
4. Предложенная стратегия обеспечивает практическую применимость в амбулаторных условиях.

Список литературы / References

1. Lempert T, von Brevern M. Vestibular Migraine. *Neural Clin*. 2019; 37 (4): 695–706. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.06.003>
2. Krupnik O. Epidemiology of vestibular migraine: a systematic review. *Acta Otolaryngol*. 2025; 145 (4): 1–9. <https://doi.org/10.1080/00016489.2025.2495650>
3. The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. *Cephalalgia*. 2018; 38 (1): 1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
4. Kim HJ. Vestibular Migraine: Challenges in Diagnosis and Management. *Health Psychol Res*. 2024; 12: 923. <https://doi.org/10.52965/h01c.923>
5. El Ahdab J, Vilaro M, Ong B, Thompson NR, Nero N, Günkân A, et al. The effect of vestibular rehabilitation in the management of vestibular migraine in adults: a systematic review and meta-analysis. *Headache*. 2025 Nov 25. <https://doi.org/10.1111/head.70002>

Сведения об авторах

Илларионова Елена Михайловна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, физиотерапии и рефлексотерапии факультета ДПО. ru. ORCID: 0000-0002-6967-9109
Грибова Наталья Павловна, д.м.н., проф., зав. кафедрой неврологии, физиотерапии и рефлексотерапии факультета ДПО. ORCID: 0000-0002-2853-4501

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, Смоленск, Россия

Автор для переписки: Илларионова Елена Михайловна.
 E-mail: hpekke@yandex.ru

Для цитирования: Илларионова Е.М., Грибова Н.П. Интероцептивная прецизионная дисрегуляция при вестибулярной мигрени. *Медицинский алфавит*. 2026; (2): 51–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-2-51-54>

6. Chen JJ, Zeng BS, Su KP, Wu YC, Tu YK, Stubbs B et al. Network Meta-analysis of Different Treatments for Vestibular Migraine. *CNS Drugs*. 2023; 37 (9): 837–847. <https://doi.org/10.1007/s40263-023-01037-0>
7. Huang TC, Wang SJ, Kheradmand A. Vestibular migraine: An update on current understanding and future directions. *Cephalalgia*. 2022; 42 (1): 7–19. <https://doi.org/10.1177/03331024211098693>
8. Espinosa-Sanchez JM, Lin CC. Editorial: Vestibular migraine. *Front Neurol*. 2025; 16: 1587097. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1587097>
9. Koreki A, Bhatia V, Logan AM, Khan U, Onaya M, Garfinkel S, et al. Interoception and dissociation in migraine: a case-control study of chronic and episodic subtypes. *Front Neurol*. 2025; 16: 1643260. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1643260>
10. Zhe X, Cheng M, Zhang H, Wu Y, Li J, Wang S. Resting-state fMRI reveals brain functional alterations linked to balance disorders in vestibular migraine patients. *Sci Rep*. 2025; 15: 97580. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-97580-5>
11. Chen Y, Zhao H, Dai L, Xiong X, Feng Q, Ke J, et al. Exploring Heterogeneity in Vestibular Migraine Using Multimodal Data. *CNS Neurosci Ther*. 2025; 31 (9): e70599. <https://doi.org/10.1111/cns.70599>
12. Kirchner L, Eckert AL, Berg M. From Broken Models to Treatment Selection: Active Inference as a Tool to Guide Clinical Research and Practice. *Clin Psychol Eur*. 2022; 4 (2): e9697. <https://doi.org/10.32872/cpe.9697>
13. Sakai N, Adachi K, Kimpara K, Takahashi D, Arizono S. Impact of dizziness on migraine interictal burden in patients with vestibular migraine. *Front Neurol*. 2025; 16: 1723725. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1723725>
14. Alahmari KA, Alshehri S. Evaluating the efficacy of vestibular rehabilitation therapy on quality of life in persistent postural-perceptual dizziness. *Front Neurol*. 2025; 16: 1524324. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1524324>
15. Smyth D, Britton Z, Murdin L, Arshad Q, Kaski D. Vestibular migraine treatment: a comprehensive practical review. *Brain*. 2022; 145 (11): 3741–3754. <https://doi.org/10.1093/brain/awac264>
16. Jones S, Ward J, Davies S, Farmer H, Critchley HD, Garfinkel SN. Interoception in migraine is characterised by normal interoceptive accuracy but reduced confidence. *Sci Rep*. 2025; 15: 31149. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-31149-0>
17. Weil A. Breathing three times a day: the 4-7-8 technique for stress reduction. *Prevention*. 2016; 68 (11): 108–109.
18. Aktas GK, Işgin VE. Effects of diaphragmatic breathing on chemotherapy-induced nausea. *Support Care Cancer*. 2023; 31 (2): 99. <https://doi.org/10.1007/s00520-022-07547-6>
19. Rahimi MD, Hassani P, Kheirkhah MT, Foadi JS. Effectiveness of eye movement exercise and diaphragmatic breathing with jogging on migraine characteristics. *Headache*. 2022; 62 (10): 1380–1390. <https://doi.org/10.1111/head.14420>
20. Pandekar PP, Thangavelu PD. Effect of 4-7-8 Breathing Technique on Anxiety and Depression in Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Int J Health Sci Res*. 2019; 9 (5): 256–264. https://www.ijhsr.org/IJHSR_Vol.9_Issue.5_May2019/32.pdf
21. Strupp M, Dieterich M, Brandt T, Feil K. Vestibular migraine: current concepts and management strategies. *Curr Opin Neurol*. 2024; 37 (1): 45–52. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001245>
22. Beh SC. Vestibular migraine: diagnostic and therapeutic challenges. *Curr Treat Options Neurol*. 2023; 25 (8): 401–415. <https://doi.org/10.1007/s11940-023-00762-3>
23. Baier B, Dieterich M. Vestibular migraine: central vestibular pathways and cortical processing. *J Neurol*. 2022; 269 (5): 2456–2467. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10915-8>
24. Villar-Martinez MD, Goadsby PJ. Vestibular migraine: an update. *Curr Opin Neurol*. 2024; 37 (3): 252–263. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001257>
25. Avery JA, Rudrauf D, Khalsa SS. Interoceptive inference: From homeostasis to emotion and psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023; 145: 105012. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.105012>
26. Popkrov S, Dieterich M, Brandt T, Stone J. Interoception and the vestibular system: a link between dizziness and emotional processing. *J Neurol*. 2024; 271 (3): 1456–1467. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-12045-6>
27. Seth AK, Friston KJ. Active interoceptive inference and the emotional brain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2016; 371 (1708): 20160007. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0007>
28. Pohl H, Klein S, Becker-Bense S, Dieterich M, Zwergal A. Diaphragmatic breathing for dizziness: a randomized controlled trial. *J Vestib Res*. 2022; 32 (4): 245–256. <https://doi.org/10.3233/JVES-220123>
29. Gerritsen RJ, Band GP. Breath of life: The respiratory vagal stimulation model of contemplative activity. *Front Hum Neurosci*. 2018; 12: 397. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00397>
30. Neff BA, Staab JP, Eggers SDZ. Molecular mechanisms of vestibular migraine: from bench to bedside. *Curr Opin Neurol*. 2024; 37 (2): 89–97. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001289>
31. Teggi R, Fabiano F, Recanatani P, Pravettoni G, Quaglini S, Benazzo M. Vestibular rehabilitation outcomes in vestibular migraine: a prospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2023; 280 (7): 3125–3132. <https://doi.org/10.1007/s00405-022-07734-5>
32. Lopez C, Blanke O. Does the vestibular system contribute to body-weight perception? *Neurosci Biobehav Rev*. 2024; 158: 105543. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105543>
33. Friston KJ, Stephan KE, Montague R, Dolan RJ. Computational psychiatry: the brain as a phantastic organ. *Lancet Psychiatry*. 2014; 1 (2): 148–158. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)70275-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)70275-5)
34. Hampel H, Gao P, Cummings J, Toschi N, Thompson PM, Hu Y, et al. The foundation and architecture of precision medicine in neurology and psychiatry. *Trends Neurosci*. 2023; 46 (3): 176–198. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.12.004>

Участие авторов. Концепция и дизайн исследования – Илларионова Е.М., Грибова Н.П.; сбор и обработка материала – Илларионова Е.М.; статистическая обработка – Илларионова Е.М.; написание текста – Илларионова Е.М.; редактирование – Грибова Н.П.
Authors' participation. Concept and design of the study – Illarionova E.M., Gribova N.P.; collection and processing of material – Illarionova E.M.; statistical processing – Illarionova E.M.; writing the text – Illarionova E.M.; editing – Gribova N.P.

Статья поступила / Received 25.02.2026
 Получена после рецензирования / Revised 17.03.2026
 Принята в печать / Accepted 19.02.2026

About authors

Illarionova Elena M., PhD Med Sci, associate professor at Dept of Neurology, Physiotherapy and Reflexology of the Faculty of Additional Professional Education. ORCID: 0000-0002-6967-9109
Gribova Natalya P., Dr Med Sci (habil.), professor, head of Dept of Neurology, Physiotherapy and Reflexology of the Faculty of Additional Professional Education. ORCID: 0000-0002-2853-4501

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Corresponding author: Illarionova Elena M. E-mail: hpekke@yandex.ru

For citation: Illarionova E.M., Gribova N.P. Interoceptive precision dysregulation in vestibular migraine. *Medical alphabet*. 2026; (2): 51–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-2-51-54>



Взаимосвязь биомеханических особенностей шейного отдела позвоночника и мигрени

М. В. Наприенко¹, Л. А. Жарашуева¹, Л. В. Смекалкина¹, В. А. Маскаев²

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. 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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Мигрень часто сочетается с болью в шее, однако биомеханические нарушения шейного отдела позвоночника при этом фенотипе остаются недостаточно изученными.

Цель. Оценить взаимосвязь биомеханических характеристик шейного отдела позвоночника с клиническими проявлениями у пациентов с мигренью и односторонней головной болью.

Материалы и методы. В кросс-секционное исследование включены 54 пациента с верифицированной мигренью (77,8% женщин, средний возраст 33,2 года). Проведены клиническая оценка (цервикалгия, провокация боли, психоэмоциональные факторы) и гониометрия активных движений шеи (флексия, экстензия, латерофлексия, ротация).

Результаты. Ограничение подвижности выявлено у 50% пациентов, преимущественно ротации. Цервикалгия, провокация головной боли движениями в шее и совпадение стороны боли коррелировали с ограничением ротации ($r=0,323-0,398$; $p<0,05$). Вегетативные симптомы и психоэмоциональные факторы значимых связей с подвижностью не показали. Асимметрия плечевого пояса достоверно чаще встречалась при ограничении движений ($\chi^2=34,9$, $p<0,001$; $OR=1,56$).

Выводы. У половины пациентов с мигренью и односторонней болью выявлен обособленный цервикальный механический компонент, проявляющийся ограничением ротации, ассоциированным с болью в шее и ее провокацией. Оценка ротации и положения плеч может иметь значение для выделения подгруппы, нуждающейся в физической реабилитации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мигрень, боль в шее, шейный отдел позвоночника, ограничение ротации, реабилитация.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The relationship between the biomechanical features of the cervical spine and migraine

M. V. Naprienko¹, L. A. Zharashueva¹, L. V. Smekalkina¹, V. A. Maskaev²

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

SUMMARY

Background. Migraine frequently co-occurs with neck pain, but biomechanical impairments of the cervical spine in this phenotype remain underexplored.

Objective. To assess the relationship between cervical spine biomechanical characteristics and clinical manifestations in patients with migraine and unilateral headache.

Materials and methods. This cross-sectional study included 54 patients with verified migraine (77.8% women, mean age 33.2 years). Clinical assessment (neck pain, pain provocation, psychoemotional factors) and goniometry of active cervical movements (flexion, extension, lateroflexion, rotation) were performed.

Results. Mobility restrictions were found in 50% of patients, predominantly in rotation. Neck pain, headache provocation by neck movements, and side concordance correlated with rotation restriction ($r=0.323-0.398$; $p<0.05$). Autonomic symptoms and psychoemotional factors showed no significant associations with mobility. Shoulder girdle asymmetry was significantly more frequent in patients with movement restriction ($\chi^2=34.9$, $p<0.001$; $OR=1.56$).

Conclusions. Half of patients with migraine and unilateral headache exhibit a distinct cervical mechanical component characterized by rotation restriction associated with neck pain and its provocation. Assessment of rotation and shoulder position may help identify a subgroup that could benefit from physical rehabilitation.

KEYWORDS: migraine, neck pain, cervical spine, rotation restriction, rehabilitation.

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

Введение

Мигрень — одно из наиболее распространенных и инвалидизирующих неврологических заболеваний, оказывающих значительное влияние на качество жизни пациентов. Помимо типичных проявлений приступа (интенсивная пульсирующая головная боль, чаще односторонняя, сопровождающаяся фотофобией, фонофобией и тошнотой), у значительной части больных отмечается цервикалгия [1, 2]. Данный симптом может выступать как продромальное явление, компонента пароксизма или сохраняться в межприступном периоде [25]. Согласно современным представлениям, боль в шее при мигрени рассматривается не только как

сопутствующий симптом, но и как потенциальный триггер либо коморбидное состояние, требующее самостоятельной клинической оценки [1, 2, 25].

Патофизиологическую основу связи мигрени и цервикальной симптоматики составляет конвергенция афферентных ноцицептивных потоков от тройничного нерва и верхнешейных спинномозговых корешков (C1–C3) в области тригеминоцервикального комплекса [3, 4]. Данный анатомо-физиологический механизм лежит в основе иррадиации боли, вовлечения шейной области в структуру мигренозного приступа, а также обеспечивает взаимную модуляцию болевых сигналов из краниальной и цервикальной зон.

В последние годы опубликован ряд исследований, посвященных биомеханическому и мышечно-тоническим нарушениям шейного отдела позвоночника (ШОП) при мигрени. Согласно данным систематических обзоров, для пациентов с мигренью характерны снижение объема активных движений в шейном отделе, ограничение ротации на верхнешейном уровне, уменьшение силы и выносливости шейной мускулатуры, а также другие признаки цервикальной дисфункции [6, 7, 22]. Вместе с тем полученные данные отличаются неоднородностью, а уровень доказательности по ряду показателей оценивается как низкий или крайне низкий [6, 7].

Особый интерес представляет гетерогенность пациентов с мигренью в отношении функционального состояния шейного отдела позвоночника. В ряде работ продемонстрировано, что цервикальные нарушения наиболее выражены у определенной части больных, особенно при наличии болевого синдрома в шее, тогда как у других пациентов значимой мышечной дисфункции не выявляется [8, 9, 11, 19]. Это обосновывает представление о существовании обособленного цервикального механического компонента в рамках общего мигренозного фенотипа [12].

Актуальность проблемы обусловлена также тем, что в рутинной клинической практике жалобы на боль в шее зачастую интерпретируются либо исключительно как проявление мигрени, либо, напротив, как признак самостоятельной вертеброгенной патологии. Подобный упрощенный подход может приводить к недооценке объективных биомеханических характеристик ШОП у данной категории пациентов. В этой связи актуальным является изучение конкретных параметров подвижности шейного отдела и их корреляции с клиническими характеристиками головной боли.

Цель исследования – оценить взаимосвязь биомеханических характеристик шейного отдела позвоночника с клиническими проявлениями у пациентов с мигренью.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое наблюдательное поперечное (кросс-секционное) исследование, направленное на анализ взаимосвязи между клинической картиной мигрени и биомеханическими характеристиками шейного отдела позвоночника (ШОП).

На первом этапе 353 человека приняли участие в онлайн-опросе. На основании клинической оценки

в соответствии с критериями скринингового опросника ID Migraine [16] из них были выделены 80 человек с односторонней локализацией головной боли. Всем пациентам проводился очный неврологический осмотр, на основании которого верифицировался диагноз мигрени в соответствии с критериями Международной классификации головной боли 3-го пересмотра (МКГБ-3, ICHD-3).

В итоговый анализ включены 54 пациента с подтвержденным диагнозом мигрени и односторонним характером головной боли, что составило 15,3% от исходной выборки. Среди обследованных преобладали лица женского пола: 42 (77,8%) женщины и 12 (22,2%) мужчин; средний возраст участников составил $33,2 \pm 15,9$ года (диапазон 18–60 лет).

Односторонний характер боли рассматривался в качестве одной из клинических характеристик мигрени. При этом принималось во внимание, что у части пациентов сторона боли может меняться в разные периоды заболевания, что соответствует типичной клинической картине мигрени и не служит основанием для исключения диагноза.

Клиническая оценка

В ходе работы проводился анализ жалоб и сопутствующих симптомов. Оценивались следующие параметры:

- наличие цервикалгии;
- сочетание головной боли с болевыми ощущениями в шее;
- возможность провокации головной боли движениями в шейном отделе позвоночника;
- совпадение стороны головной боли и боли в шее (ипсилатеральность);
- степень нарушения повседневной активности;
- частота приема анальгезирующих препаратов;
- психоэмоциональные и поведенческие факторы (стресс, тревога/депрессия, курение, употребление алкоголя или психостимуляторов).

Для части переменных применялась полуколичественная оценка: 0 – «отсутствие признака», 1 – «эпизодическое наличие», 2 – «постоянное наличие».

Оценка функционального состояния шейного отдела позвоночника

Объективная оценка функционального состояния ШОП проведена у всех 54 пациентов с односторонней головной болью. Клинический осмотр включал измерение амплитуды активных движений в шести направлениях: флексия, экстензия, латерофлексия вправо и влево, ротация вправо и влево. Измерения выполнялись с помощью гониометра. Наличие ограничения подвижности фиксировалось бинарно: 0 – объем движений в пределах референсных значений, 1 – ограничение. Критерием ограничения считалось значение амплитуды наклона менее 45° и поворота головы менее 80° (рис. 1).

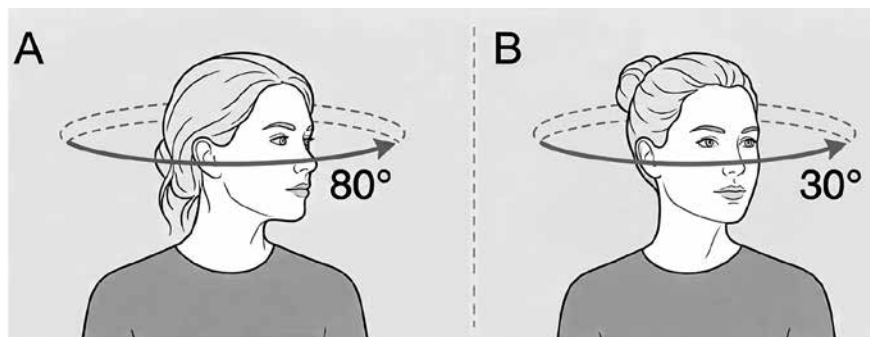


Рисунок 1. Измерение амплитуды ротации шейного отдела позвоночника: А – нормальный объем движений (поворот головы $\geq 80^\circ$); В – ограничение подвижности ($< 80^\circ$)

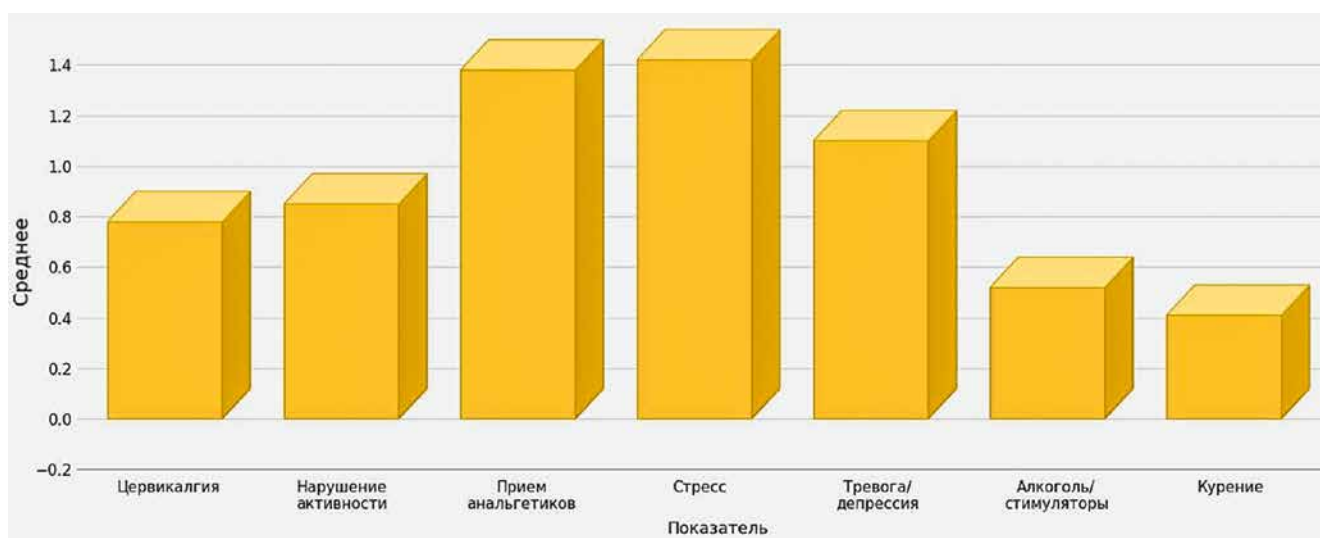


Рисунок 2. Клинические характеристики исследуемой группы (средние значения)

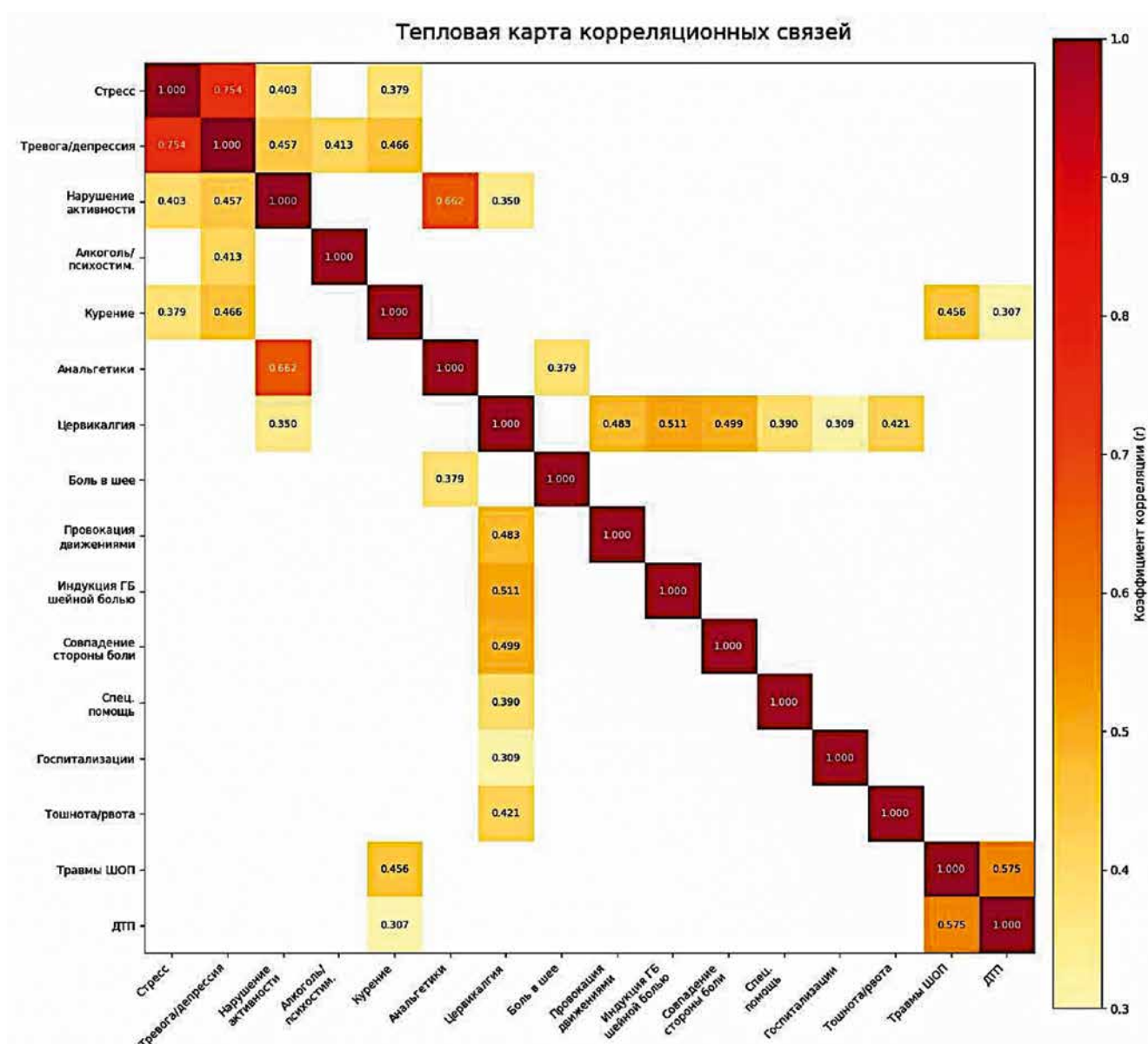


Рисунок 3. Тепловая карта корреляционных связей между клиническими признаками (коэффициенты корреляции Спирмена)

Дополнительно в ходе осмотра оценивалось положение плечевого пояса. Регистрировалось либо симметричное положение плеч, либо наличие подъема одного или обоих плеч. Сопоставление данного признака с объемом движений ШОП с целью выявления возможной связи между ограничением подвижности и изменениями пострурального паттерна.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программного пакета SPSS (версия 26.0). Для оценки взаимосвязи между клиническими признаками и параметрами осмотра применялся корреляционный анализ по методу Спирмена. Рассчитано 48 пар корреляций (8 клинических признаков $\times$ 6 параметров движений). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Для анализа связи между ограничением подвижности шейного отдела и положением плечевого пояса применялся анализ таблиц сопряженности с расчетом критерия χ^2 Пирсона и отношения шансов (odds ratio, OR) с 95 % доверительным интервалом.

Результаты

В анализ включены 54 пациента с односторонней головной болью (15,3 % от общей выборки, $n=353$). Женщины составили 42 (77,8 %), мужчины – 12 (22,2 %); средний возраст – $33,2 \pm 15,9$ года (диапазон 18–60 лет).

При анализе клинических характеристик (полуколичественная шкала: 0 – отсутствие, 1 – эпизодическое наличие, 2 – постоянное наличие) среднее значение показателя цервикалгии составило 0,93, нарушения повседневной активности – 1,00, частоты приема анальгетиков – 1,39. Среди психоэмоциональных факторов средние значения распределились следующим образом: стресс – 1,43, тревога/депрессия – 1,20, употребление алкоголя или психостимуляторов – 0,67, курение – 0,56 (рис. 2).

Корреляционный анализ

Психоэмоциональный кластер. Наиболее сильная положительная корреляция выявлена между стрессом и тревогой/депрессией ($r=0,754$). Тревога/депрессия умеренно коррелировала с нарушением повседневной активности ($r=0,457$), употреблением алкоголя или психостимуляторов ($r=0,413$) и курением ($r=0,466$). Стресс, в свою очередь, был связан с нарушением повседневной активности ($r=0,403$) и курением ($r=0,379$).

Клинический кластер. Выявлена выраженная корреляция между нарушением повседневной активности и частотой приема анальгетиков ($r=0,662$). Нарушение повседневной активности умеренно коррелировало с наличием цервикалгии ($r=0,350$), а прием анальгетиков – с болевыми ощущениями в шее ($r=0,379$).

Цервикальный кластер. Цервикалгия умеренно коррелировала с провокацией боли движениями в шее ($r=0,483$), индукцией головной боли шейным болевым синдромом ($r=0,511$), совпадением стороны головной боли и боли в шее ($r=0,499$), обращаемостью за специализированной помощью ($r=0,390$), наличием госпитализаций в анамнезе ($r=0,309$), а также с тошнотой и/или рвотой во время приступа ($r=0,421$). Таким образом, болевые ощущения в шее

ассоциировались не только с локальными механическими характеристиками, но и с отдельными клиническими проявлениями основного заболевания.

Травматический фактор. Наличие травм шейного отдела коррелировало с дорожно-транспортными происшествиями в анамнезе ($r=0,575$) и курением ($r=0,456$); дорожно-транспортные происшествия – с курением ($r=0,307$) (рис. 3).

Ряд предполагаемых ассоциаций подтверждения не получили. Переменные «тип подушки» и «ежедневная продолжительность пользования мобильным телефоном» не продемонстрировали умеренных или сильных корреляционных связей с изучаемыми показателями. Также не выявлено значимых корреляций между психоэмоциональными факторами (стресс, тревога/депрессия) и наличием цервикалгии, совпадением стороны боли, провокацией боли движениями в шее, продолжительностью пользования телефоном или типом подушки. Психоэмоциональные факторы были связаны преимущественно со степенью инвалидизации и поведенческими паттернами, но не с биомеханическими триггерами.

Объективная оценка шейного отдела позвоночника

При объективной оценке ограничение амплитуды движений шейного отдела выявлено у 27 из 54 пациентов (50,0%), тогда как у остальных 27 (50,0%) объем движений оставался в пределах референсных значений. Асимметрия плечевого пояса (подъем одного или обоих плеч) также зарегистрирована у 27 пациентов (50,0%), симметричное положение плеч наблюдалось у 27 пациентов (50,0%). При сопоставлении объема движений и положения плечевого пояса установлено, что подъем плеч достоверно чаще встречался у пациентов с ограничением подвижности шеи. В данной группе асимметрия плечевого пояса выявлена у 25 из 27 пациентов (88,8%), тогда как среди пациентов без ограничения движений этот признак отмечался лишь у 2 из 27 (11,1 %) (рис. 4). Связь между ограничением подвижности и подъемом плечевого пояса была статистически значимой ($\chi^2=34,9$; $p < 0,001$); отношение шансов (OR) составило 156.

Корреляции клинических признаков с параметрами движений

Корреляционный анализ между клиническими признаками и параметрами осмотра (48 пар корреляций) выявил статистически значимые связи преимущественно для ротационных движений (рис. 5).

Цервикалгия коррелировала с ограничением ротации вправо ($r=0,323$; $p=0,017$) и ротации влево ($r=0,370$; $p=0,006$). Провокация головной боли движениями в шее была ассоциирована с ограничением поворота вправо ($r=0,398$; $p=0,003$) и поворота влево ($r=0,351$; $p=0,009$). Сочетание головной боли с цервикалгией коррелировало с ограничением поворота вправо ($r=0,370$; $p=0,006$), а совпадение стороны головной боли и боли в шее – с ограничением поворота вправо ($r=0,286$; $p=0,036$). Наиболее выраженная ассоциация выявлена между провокацией головной боли движениями в шее и ограничением правой ротации.

Статистически значимых связей между ограничениями флексии, экстензии и латерофлексии с клиническими признаками не обнаружено. Ограничения подвижности шейного отдела также не коррелировали с типичными мигренозными симптомами (тошнота/рвота, фотофобия, фонофобия, усиление боли при физической нагрузке) и со степенью нарушения повседневной активности.

Таким образом, у пациентов с односторонней головной болью объективные ограничения подвижности шейного отдела позвоночника ассоциировались прежде всего с наличием цервикалгии, механической провокацией головной боли и совпадением стороны болевых ощущений. Корреляций с типичными вегетативными проявлениями мигренозного приступа и большинством психоэмоциональных факторов не обнаружено, что позволяет предполагать наличие обособленного механического цервикального компонента в рамках исследуемого мигренозного фенотипа.

Обсуждение

В настоящем исследовании продемонстрировано, что у пациентов с односторонней головной болью мигренозного фенотипа биомеханические нарушения шейного отдела позвоночника ассоциированы преимущественно с локальным цервикальным болевым компонентом, а не с вегетативными проявлениями мигрени. Наиболее значимые корреляции выявлены между ограничением ротации шейного отдела, наличием цервикалгии, механической провокацией головной боли движениями в шее и совпадением стороны головной боли и боли в шее. Ограничения флексии, экстензии и латерофлексии, а также фотофобия, фонофобия, тошнота/рвота и усиление боли при нагрузке значимых ассоциаций не показали.

Полученные данные согласуются с представлениями о роли тригеминоцервикального комплекса (С1–С3) во взаимосвязи мигрени и цервикалгии [3, 4, 6]. Клиническая интерпретация боли в шее требует дифференциации собственно мигренозного симптома и мышечно-скелетной дисфункции [6, 7, 22]. Наше исследование

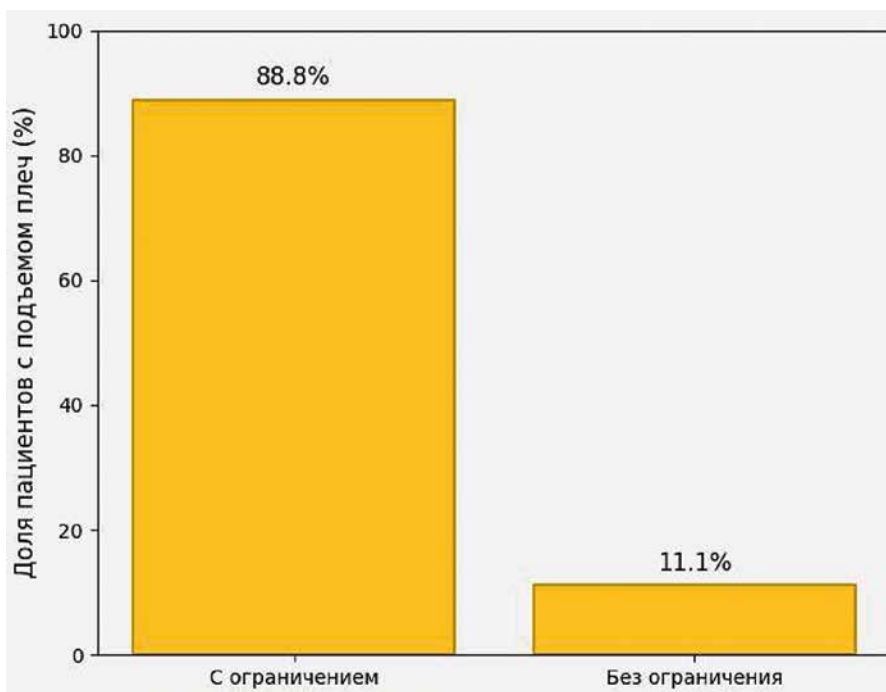


Рисунок 4. Связь ограничения подвижности шеи с асимметрией плечевого пояса

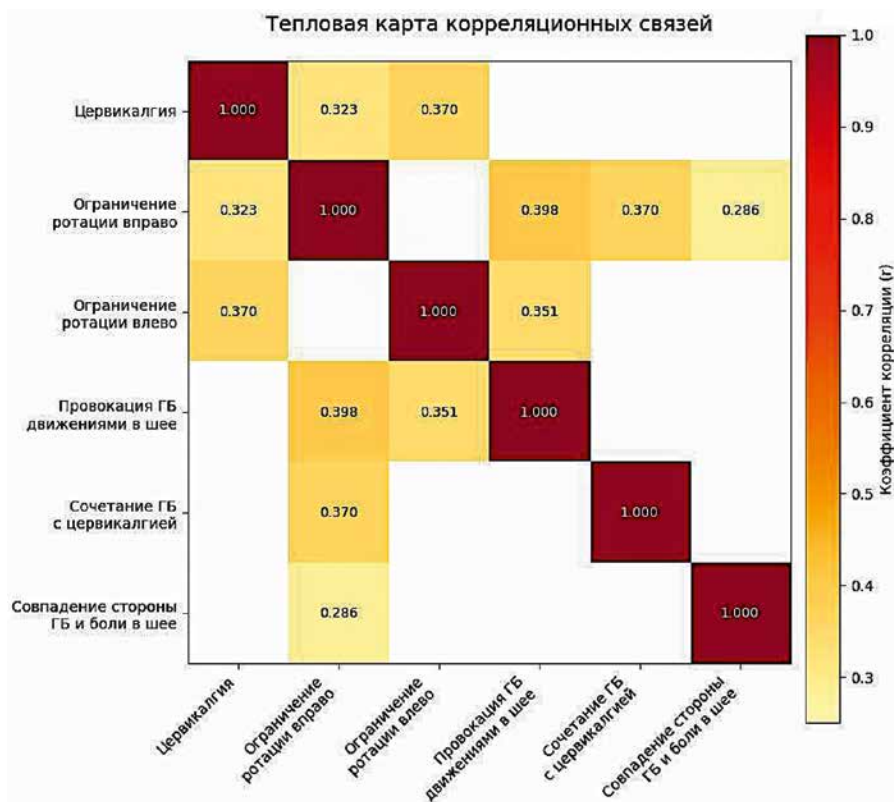


Рисунок 5. Тепловая карта корреляционных связей между клиническими признаками и параметрами движений шейного отдела позвоночника (коэффициенты корреляции Спирмена)

показывает не только высокую частоту цервикалгии, но и ее связь с объективными параметрами, прежде всего с ограничением ротации. Особый интерес представляет избирательный характер ассоциаций: значимые корреляции касались только ротационных движений, что согласуется с литературными данными о высокой чувствительности теста сгибания-ротации при мигрени [5, 8, 15].

В исследовании Di Antonio и соавт. было показано снижение его показателей во всех фазах мигренозного цикла, а также связь цервикальных нарушений с длительностью головной боли и инвалидизацией [5]. Кроме того, выявленные цервикальные нарушения коррелировали с продолжительностью головной боли, степенью инвалидизации и признаками центральной сенситизации [5]. Хотя в нашей работе тест сгибания-ротации не применялся, концентрация значимых корреляций вокруг ротации позволяет рассматривать ее как чувствительный биомеханический маркер.

Систематические обзоры подтверждают наличие при мигрени различных мышечно-скелетных нарушений шейного отдела, однако степень достоверности данных остается низкой из-за гетерогенности выборок и методологических различий [6, 7, 22]. Наше исследование дополняет эти данные, акцентируя внимание на подгруппе пациентов с односторонней болью и ротационном характере биомеханических ассоциаций.

Значимым результатом стало отсутствие выраженной связи между цервикальными ограничениями и большинством психоэмоциональных показателей. В исследуемой подгруппе психоэмоциональные факторы формировали самостоятельный кластер корреляционных связей: стресс тесно коррелировал с тревогой/депрессией, а тревога/депрессия – со степенью инвалидизации, курением и употреблением алкоголя или психостимуляторов. Однако указанные показатели не демонстрировали клинически значимых ассоциаций ни с ограничением подвижности шейного отдела, ни с механической провокацией болевого синдрома, ни с совпадением стороны цервикалгии и головной боли. Данное наблюдение косвенно подтверждает, что выявленный цервикальный компонент не объясняется исключительно эмоциональной нагрузкой [20].

Полученные результаты вписываются в концепцию гетерогенности мигрени. В исследовании Florencio и соавт. было показано, что пациенты с мигренью и сопутствующей цервикалгией представляют собой клинически более отягощенную подгруппу с меньшей силой мышц шеи, более высокой инвалидизацией и аллодинией [9, 10], что требует индивидуализированного подхода [11]. Наши результаты концептуально близки к данной позиции: у части пациентов с мигренозным фенотипом действительно выявляется сочетание цервикалгии [18], механической провокации болевого синдрома и объективных ограничений подвижности, что позволяет рассматривать их как подгруппу с более выраженным цервикальным механическим компонентом [12].

Выявлена тесная связь между ограничением подвижности шеи и подъемом плечевого пояса (OR 156; 95 % ДИ 20,4–1195,6), однако ввиду небольшой выборки и разведывательного характера исследования результат требует подтверждения. Возможно, это отражает устойчивый постуральный паттерн [17], что подчеркивает необходимость физикальной оценки положения плечевого пояса. Отсутствие ассоциации объективных ограничений движений с типичными мигренозными симптомами (тошнота,

фото/фонофобия, усиление при нагрузке) указывает, что выявленные биомеханические особенности отражают не общую тяжесть мигрени, а отдельный аспект фенотипа, связанный с периферическими механизмами [6, 8, 22]. Onan и соавт. также показали, что степень шейной дисфункции при хронической мигрени не коррелирует напрямую с интенсивностью головной боли [23].

Практическая значимость полученных результатов заключается в том, что у пациентов с мигренью, особенно при односторонней боли и цервикалгии, целесообразна оценка активной ротации, сопоставление латерализации боли и механической провокации. Это позволяет выделить подгруппу с вероятным цервикальным механическим компонентом, где может быть показана не только фармакотерапия, но и физическая реабилитация [13, 14, 21, 24].

К ограничениям настоящего исследования следует отнести относительно небольшой объем анализируемой подгруппы, одноцентровый характер работы и поперечный дизайн, не позволяющий установить причинно-следственные отношения. Кроме того, в исследовании оценивались активные движения шейного отдела позвоночника, тогда как более специализированные тесты функции верхней конечности, такие как тест сгибания-ротации, не применялись. Отсутствие поправки на множественные сравнения при анализе 48 пар корреляций повышает риск получения статистически значимых результатов случайно, в связи с чем полученные данные требуют подтверждения в независимых выборках. Наконец, высокая гетерогенность мигрени как клинического синдрома предполагает необходимость дальнейшего изучения различных подгрупп пациентов, включая больных с разной частотой пароксизмов, длительностью заболевания и степенью центральной сенситизации. Указанные ограничения, однако, не снижают значимости выявленного клинического паттерна, а, напротив, определяют направления для дальнейших исследований.

Таким образом, результаты проведенного исследования подтверждают, что у части пациентов с мигренозным фенотипом существует клинически значимый цервикальный механический компонент, проявляющийся сочетанием боли в шее, механической провокации головной боли и объективных ограничений ротационных движений шейного отдела позвоночника. Полученные данные поддерживают представление о гетерогенности мигрени и целесообразности выделения подгруппы пациентов, у которых оценка функционального состояния шейного отдела позвоночника может иметь самостоятельное диагностическое и терапевтическое значение.

Выводы

1. У пациентов с мигренью и односторонним характером головной боли биомеханические нарушения шейного отдела позвоночника носят избирательный характер: ограничения подвижности выявлены у половины обследованных и касались преимущественно ротационных движений, тогда как ограничения флексии, экстензии и латерофлексии не были ассоциированы с клиническими признаками.

- Ограничение ротации шейного отдела позвоночника коррелировало с наличием цервикалгии, механической провокацией головной боли движениями в шее и совпадением стороны головной боли и боли в шее, что позволяет предполагать наличие обособленного цервикального механического компонента в структуре мигренозного фенотипа.
- Типичные вегетативные проявления мигренозного приступа (фотофобия, фонофобия, тошнота/рвота), а также психоэмоциональные факторы (стресс, тревога/депрессия) не демонстрировали значимых корреляций с параметрами подвижности шейного отдела, формируя самостоятельный кластер взаимосвязей. Это свидетельствует об относительной самостоятельности цервикального механического компонента как клинико-функционального феномена.
- Выявлена тесная связь между ограничением подвижности шейного отдела и асимметрией плечевого пояса, что указывает на формирование устойчивого постурального паттерна, сопутствующего цервикальной дисфункции.
- Оценка подвижности шейного отдела позвоночника (преимущественно ротационных движений) и положения плечевого пояса может иметь практическое значение для выделения подгруппы пациентов с мигренью, у которых наличие цервикального механического компонента целесообразно учитывать при выборе тактики ведения, включая применение методов физической реабилитации.

Список литературы / References

- Al-Khazali H.M., Younis S., Al-Sayegh Z. et al. Prevalence of neck pain in migraine: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2022; (7): 663–673. <https://doi.org/10.1177/03331024221083608>
- Ashina S., Bendtsen L., Lyngberg A.C. et al. Prevalence of neck pain in migraine and tension-type headache: a population study. *Cephalalgia*. 2015; (3): 211–219. <https://doi.org/10.1177/0333102414535110>
- Bartsch T., Goadsby P.J. The trigeminocervical complex and migraine: current concepts and synthesis. *Curr Pain Headache Rep*. 2003; (5): 371–376. <https://doi.org/10.1007/s11916-003-0038-9>
- Bartsch T., Goadsby P.J. Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. *Brain*. 2003; (8): 1801–1813. <https://doi.org/10.1093/brain/awg190>
- Di Antonio S., Arendt-Nielsen L., Ponzano M. et al. Cervical musculoskeletal impairments in the 4 phases of the migraine cycle in episodic migraine patients. *Cephalalgia*. 2022; (9): 827–845. <https://doi.org/10.1177/03331024221093236>

- Liang Z., Galea O., Thomas L. et al. Cervical musculoskeletal impairments in migraine and tension type headache: a systematic review and meta-analysis. *Musculoskelet Sci Pract*. 2019; (42): 67–83. <https://doi.org/10.1016/j.msksp.2019.04.005>
- Sziszay T.M., Hoenick S., von Korn K. et al. Which examination tests detect differences in cervical musculoskeletal impairments in people with migraine? A systematic review and meta-analysis. *Phys Ther*. 2019; (5): 549–569. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzz012>
- Luedtke K., Starke W., May A. Musculoskeletal dysfunction in migraine patients. *Cephalalgia*. 2018; (5): 865–875. <https://doi.org/10.1177/0333102417716934>
- Florencio L.L., de Oliveira A.S., Carvalho G.F. et al. Cervical muscle strength and muscle coactivation during isometric contractions in patients with migraine: a cross-sectional study. *Headache*. 2015; (10): 1312–1322. <https://doi.org/10.1111/head.12656>
- Florencio L.L., Ferracini G.N., Chaves T.C. et al. Active trigger points in the cervical musculature determine the altered activation of superficial neck and extensor muscles in women with migraine. *Clin J Pain*. 2017; (3): 238–245. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000396>
- Bragatto M.M., Bevilacqua-Grossi D., Benatto M.T. et al. Is the presence of neck pain associated with more severe clinical presentation in patients with migraine? *Cephalalgia*. 2019; (12): 1500–1508. <https://doi.org/10.1177/0333102419856608>
- Luedtke K., May A. Stratifying migraine patients based on dynamic pain provocation over the upper cervical spine. *J Headache Pain*. 2017; (1): 97. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0804-1>
- La Touche R., García-Pastor T., Reina-Varona A. et al. General physical impairments in migraine patients beyond cervical function. *Sci Rep*. 2024; (1): 30916. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-30916-3>
- Madsen B.K., Søgaard K., Andersen L.L. et al. Efficacy of strength training on tension-type headache: a randomised controlled study. *Cephalalgia*. 2018; (6): 1071–1080. <https://doi.org/10.1177/0333102417736994>
- Jull G.A., O'Leary S.P., Falla D.L. Clinical assessment of the deep cervical flexor muscles: the craniocervical flexion test. *J Manipulative Physiol Ther*. 2008; (7): 525–533. <https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2008.08.003>
- Lipton R.B., Dodick D., Sadovsky R. et al. A self-administered screener for migraine in primary care: The ID Migraine validation study. *Neurology*. 2003; (3): 375–382. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000078940.53438.83>
- Embaby E., Khalil A.A., Mansour A. et al. The relationship between myofascial trigger points sensitivity, cervical postural abnormality, and clinical tension-type headache parameters. *J Man Manip Ther*. 2024; (4): 390–399. <https://doi.org/10.1080/10669817.2023.2245703>
- Do T.P., Heldarskard G.F., Kolding L.T. et al. Myofascial trigger points in migraine and tension-type headache. *J Headache Pain*. 2018; (1): 84. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0903-8>
- Di Antonio S., Arendt-Nielsen L., Ponzano M. et al. Profiling migraine patients according to clinical and psychophysical characteristics. *Neural Sci*. 2024; (3): 1185–1200. <https://doi.org/10.1007/s10072-023-07049-2>
- Ashina S., Bendtsen L., Burstein R. et al. Pain sensitivity in relation to frequency of migraine and tension-type headache with or without coexistent neck pain. *Scand J Pain*. 2022; (1): 76–87. <https://doi.org/10.1515/sjpain-2021-0097>
- Rasmussen-Barr E., Halvorsen M., Bohman T. et al. Effects of different exercise types in chronic neck pain: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023; (1): 806. <https://doi.org/10.1186/s12891-023-06806-7>
- Liang Z., Thomas L., Jull G. et al. Cervical musculoskeletal impairments in migraine. *Arch Physiother*. 2021; (1): 27. <https://doi.org/10.1186/s40945-021-00115-6>
- Onan D., Martelletti P. Does the intensity of the headache differ according to the level of neck disability in chronic migraine patients? *Int J Environ Res Public Health*. 2022; (23): 16307. <https://doi.org/10.3390/ijerph192316307>
- Castien R., De Hertogh W. A neuroscience perspective of physical treatment of headache and neck pain. *Front Neurol*. 2019; (10): 276. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00276>
- Lampl C., Rudolph M., Deligianni C.I. et al. Neck pain in episodic migraine: premonitory symptom or part of the attack? *J Headache Pain*. 2015; (566): 1–6. <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0566-0>

Статья поступила / Received 27.03.2026

Получена после рецензирования / Revised 29.03.2026

Принята в печать / Accepted 31.03.2026

Сведения об авторах

Наприенко Маргарита Валентиновна, д.м.н., проф., кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации¹. ORCID: 0000-0003-4204-2279

Жарашуева Лейла Артуровна, ординатор-аспирант 1-го года¹. ORCID: 0000-0002-6537-8659

Смекалкина Лариса Викторовна, д.м.н., проф., кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации¹. ORCID: 0000-0002-2219-9589

Маскаев Владислав Александрович, студент 6-го курса, педиатрический факультет². ORCID: 0009-0006-9962-1078

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

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

Автор для переписки: Наприенко Маргарита Валентиновна. E-mail: mv_naprienko@mail.ru

About authors

Naprienko Margarita V., Dr Med Sci (habil.), professor at Dept of Sports Medicine and Medical Rehabilitation¹. ORCID: 0000-0003-4204-2279

Zharashueva Leyla A., 1st year resident-postgraduate student¹. ORCID: 0000-0002-6537-8659

Smekalkina Larisa V., Dr Med Sci (habil.), professor at Dept of Sports Medicine and Medical Rehabilitation¹. ORCID: 0000-0002-2219-9589

Maskaev Vladislav A., 6th year student at Faculty of Pediatrics². ORCID: 0009-0006-9962-1078

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

Corresponding author: Naprienko Margarita V. E-mail: mv_naprienko@mail.ru

Для цитирования: Наприенко М.В., Жарашуева Л.А., Смекалкина Л.В., Маскаев В.А. Взаимосвязь биомеханических особенностей шейного отдела позвоночника и мигрени. Медицинский алфавит. 2026; (2): 55–61. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-2-55-61>

For citation: Naprienko M.V., Zharashueva L.A., Smekalkina L.V., Maskaev V.A. The relationship between the biomechanical features of the cervical spine and migraine. *Medical alphabet*. 2026; (2): 55–61. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-2-55-61>

Тренинг социальных навыков в структуре психосоциальной помощи больным параноидной шизофренией, самостоятельно обратившимся за психиатрической помощью

С. Н. Гончаренко

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

РЕЗЮМЕ

Проведен сравнительный анализ медико-социальных характеристик больных параноидной шизофренией, самостоятельно обратившихся за психиатрической помощью, в амбулаторных и стационарных условиях. Выявленный характер направленности и степени выраженности уровня социальной дезадаптации позволил решить вопрос о реализации определенного вида психосоциального воздействия в виде тренинга социальных навыков и сформировать целевые и временные ориентиры лечебно-реабилитационных психосоциальных интервенций. Основной акцент при проведении тренинга социальных навыков был направлен на переосмысление недостатков социального восприятия и межличностных взаимодействий, на эмоциональную саморегуляцию и неспособность выполнения повседневных привычных действий, а также на специфику и возможные варианты решения возникающих проблем вербального и невербального социально приемлемого поведения больного. Реализация процедур тренинга социальных навыков позволила добиться значимых улучшений в показателях персонального и социального функционирования данного контингента больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: социальные навыки, психотерапевтические подходы, клиничко-социальные факторы, потребность в госпитализации, добровольная госпитализация, параноидная шизофрения, медико-социальная реабилитация.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Social skills training in the structure of psychosocial assistance to patients with paranoid schizophrenia who independently sought psychiatric help

S. N. Goncharenko

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

SUMMARY

A comparative analysis of the medical and social characteristics of patients with paranoid schizophrenia who voluntarily sought psychiatric care was conducted in outpatient and inpatient settings. The identified nature of the focus and severity of social maladjustment made it possible to decide on the implementation of a specific type of psychosocial intervention in the form of social skills training and to formulate target and timelines for therapeutic and rehabilitative psychosocial interventions. The primary focus of social skills training was on rethinking deficiencies in social perception and interpersonal interactions, emotional self-regulation, and the inability to perform everyday habits, as well as the specifics and possible solutions to emerging problems with verbal and nonverbal socially acceptable behavior. The implementation of social skills training procedures resulted in significant improvements in personal and social functioning in this patient population.

KEYWORDS: social skills; psychotherapeutic approaches; clinical and social factors; need for hospitalization; voluntary hospitalization, paranoid schizophrenia, medical and social rehabilitation.

CONFLICT OF INTEREST. The author declare that there is no conflict of interest.

Введение

На сегодняшний день остаются достаточно актуальными вопросы достижения более адекватной, соответствующей клиничко-социальному состоянию, самостоятельной обращаемости за стационарной психиатрической помощью достаточно широкого круга психически больных с диагнозом параноидная шизофрения [1, 2]. В этой связи необходимо провести исследование по усовершенствованию системы психопрофилактических мероприятий, показанных больным параноидной шизофренией, а также включить в комплексное лечение этих больных практические рекомендации, направленные на коррекцию непсихопатологических мотивов обращения за психиатрической помощью с целью дальнейшей госпитализации [3, 4]. При этом повышение уровня показателей социальной адаптации и качества жизни данного контингента больных возможно осуществить на основе

реализации комплексных психосоциальных мероприятий, направленных на личностно-социальные компоненты, способствующих формированию критичного отношения к проявлениям болезни и снижающих степень зависимости социального функционирования от психической патологии [5, 6].

Цель работы – произвести оценку эффективности реализации тренинга социальных навыков для больных параноидной шизофренией, самостоятельно обратившихся за психиатрической помощью.

Материалы и методы

В основу исследования положен клиничко-психопатологический метод, дополненный данными психометрических шкал: клиническая шкала оценки уровня депрессивных расстройств у больных шизофренией Калгари (Calgary Depression Scale

for Schizophrenia – CDSS; Addington et al., 1993); клиническая рейтинговая шкала оценки позитивных и негативных симптомов для типологической и многомерной оценки психопатологической симптоматики у больных шизофренией (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS; Stanley Kay et al., 1987; С. Н. Мосолов, 2001); шкала оценки персонального и социального функционирования (Personal and Social Performance scale – PSP; Morosini P., 2000). Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica. Определение статистической значимости различий между средними величинами двух выборок проводилось с помощью t-критерия Стьюдента. Статистические данные представлены в виде среднего значения, стандартного отклонения. Если $t_{\text{набл.}} > t_{\text{крит.}}$, различие между выборками считается статистически значимым при доверительной вероятности $p = (1-\alpha) = 0,95$ и $0,99$ (уровне значимости $\alpha = 0,05$ и $0,01$ соответственно) и числе степеней свободы df , определяемых объемами выборочных совокупностей.

Сравнительный анализ медико-социальных характеристик больных параноидной шизофренией, самостоятельно обратившихся за психиатрической помощью, в амбулаторных (контрольная группа) и стационарных (основная группа) условиях позволил выявить следующие особенности данного контингента. Отобранные 50 больных (контрольная группа) наблюдались в отделении медико-психосоциальной работы в амбулаторных условиях ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ». Основным критерием включения в исследование был установленный диагноз параноидной шизофрении (F 20.0). Среди обследованных было 26 (52 %) мужчин в возрасте от 24 до 64 лет (средний – $40,3 \pm 11,8$) и 24 (48 %) женщины в возрасте от 26 до 60 лет (средний – $42,7 \pm 9,8$). Для верификации установленного клинического диагноза в исследование включались пациенты с длительностью течения шизофренического процесса не менее трех лет. При этом длительность заболевания составила $17,9 \pm 11,4$ года. Количество перенесенных психотических приступов – более четырех с частотой обострений раз в году и реже (68 % больных). Уровень социального функционирования больных был сопряжен не только с выраженностью галлюцинаторно-бредовой и негативной симптоматики, но и наличием депрессивных расстройств. Выраженность депрессии по шкале Калгари составила в среднем $X_{\text{ср}}$ (CDSS) = $10,6 \pm 2,3$ балла для выборки больных, имеющих признаки депрессивного расстройства (общий балл более 6). В структуре депрессии в значительной степени были выражены идеи самообвинения и самоуничтожения. Наиболее часто наблюдались больные с тревожной депрессией – 12 наблюдений (37,5 %). Тревожные переживания варьировали от чувства неопределенной, немотивированной тревоги до четкой идентификации предмета беспокойства: собственное здоровье; здоровье близких родственников; ожидание катастрофы в развитии социальных и политических событий.

Анализ результатов по шкале оценки персонального и социального функционирования у данной группы больных (PSP) позволил сделать вывод, что практически во всех сферах жизни больных наблюдаются признаки снижения социального функционирования. Это касается трудовой, семейной, материально-бытовой сфер, социальных контактов,

проведения досуга. Оценка персонального и социального функционирования превысила средний уровень и достигла по выборке 55 баллов по шкале PSP, что соответствует интервалу значительных затруднений в основных областях функционирования (социально полезная деятельность, отношения с близкими) или заметных поведенческих нарушений. Кроме того, более дифференцированный подход продемонстрировал заметное снижение качества жизни пациентов группы «с депрессией» в отношении с близкими ($t=2,13$, $p>0,95$) и в навыках самообслуживания ($t=2,07$, $p>0,95$).

Материалом для исследования в основной группе послужила когорта больных параноидной шизофренией, самостоятельно обратившихся за психиатрической помощью и добровольно госпитализированных в стационар. Сформированная выборка больных основной группы составила 27 пациентов, в т. ч. 14 женщин в возрасте от 20 до 75 лет (средний – 48 ± 13) и 13 мужчин в возрасте от 22 до 65 лет (средний – 43 ± 12). Все больные данной выборки наблюдались в мужских и женских участково-территориальных отделениях больницы. Частота психотических приступов (в год) составила $2,21 \pm 0,04$ (1 раз в году – 32 %; 1 раз в 2 года – 35 %; 1 раз в 3 года – 18 %; 1 раз в 4 года – 10 %; 1 раз в 5 лет – 5 %). Количество перенесенных психотических приступов за весь период заболевания равен $8 \pm 0,31$. Степень выраженности психопатологической симптоматики (PANSS) (количество случаев на 100 обследованных больных) составила: умеренная до сильной выраженности – 26 больных; умеренная выраженность – 49 больных; слабая выраженность – 25 больных. Степень выраженности депрессивных расстройств (шкала CDSS) составила $7,87 \pm 1,1$. Проведенный сравнительный статистический анализ основной и контрольной групп больных по полу, возрасту, количеству перенесенных психотических приступов, длительности заболевания не выявил значимых различий при уровне значимости критериев сравнения 0,05.

Результаты и обсуждение

Всесторонний анализ направленности, характера и степени выраженности уровня социальной дезадаптации позволяют решить вопрос о реализации определенного вида психосоциального воздействия, сформировать целевые и временные ориентиры лечебно-реабилитационных психосоциальных интервенций.

Психосоциальные интервенции и реабилитационные мероприятия для данного контингента больных были сформулированы исходя из следующих предпосылок. Проведенный анализ уровня персонального и социального функционирования у амбулаторных больных (контрольная группа – 50 человек) и группы стационарных больных (27 человек) позволил выявить значимые статистические различия с доверительной вероятностью $p>0,99$ и уровне значимости $\alpha=0,01$ соответственно в следующих показателях шкалы PSP: отношения с близкими и прочие социальные отношения; беспокоящее агрессивное поведение (табл. 1).

В такой постановке для улучшения социальных показателей в качестве психосоциальных интервенций возможно реализовать тренинг социальных навыков [7], на который возлагаются функции улучшения возможностей нормального усвоения информационных сведений

Таблица 1
Оценка персонального и социального функционирования по шкале PSP у амбулаторных и стационарных больных параноидной шизофренией

Показатели шкалы PSP по областям функционирования		По выборке амбулаторных больных (N _{амб.} =50) (среднее значение ± стандартное отклонение)*	По выборке стационарных больных (N _{ст.} =27) (среднее значение ± стандартное отклонение)*	t-критерий, вероятность (p)
1		2	3	4
a)	Социально полезная деятельность; включая работу и учебу	2,63±0,93	2,81±0,91	t=0,81 p=0,71
b)	Отношения с близкими и прочие социальные отношения	2,23±0,86	3,17±0,93	t=4,27 p=0,99
c)	Самообслуживание	1,2±0,82	0,97±0,25	t=1,81 p=0,92
d)	Беспокоящее и агрессивное поведение	1,78±0,89	2,43±0,58	t=3,81 p=0,99
Заключительный балл по шкале		55±6,1	61±7,3	t=3,57 p=0,99

Примечание. * – уровень нарушения функционирования, наблюдавшийся у больных за последние 7 дней (0 – отсутствует; 1 – слабое; 2 – заметное; 3 – значительное; 4 – сильное; 5 – очень сильное). Заключительный средний балл ∈ [31–70] – уровень ограниченного персонального и социального функционирования.

Таблица 2
Сравнительный анализ оценок персонального и социального функционирования по шкале PSP у стационарных больных параноидной шизофренией до и после проведения тренинга социальных навыков

Показатели шкалы PSP по областям функционирования		Группа стационарных больных (до проведения) (N _{ст.} =27) (среднее значение ± стандартное отклонение)*	Группа стационарных больных (после проведения) (N _{ст.} =27) (среднее значение ± стандартное отклонение)*	t-критерий, вероятность (p)
1		2	3	4
a)	Социально полезная деятельность; включая работу и учебу	2,81±0,91	2,45±0,81	t=1,51 p=0,87
b)	Отношения с близкими и прочие социальные отношения	3,17±0,86	2,35±0,61	t=3,96 p=0,99
c)	Самообслуживание	0,97±0,25	0,94±0,31	t=0,38 p=0,62
d)	Беспокоящее и агрессивное поведение	3,23±0,58	2,91±0,34	t=2,42 p=0,97
Заключительный балл		61±7,3	57±6,1	t=2,14 p=0,96

Примечание. * – уровень нарушения функционирования, наблюдавшийся у больных за последние 7 дней (0 – отсутствует; 1 – слабое; 2 – заметное; 3 – значительное; 4 – сильное; 5 – очень сильное). Заключительный средний балл ∈ [31–70] – уровень ограниченного персонального и социального функционирования.

от существенных социальных воздействий с последующим тождественным откликом в надлежащей обстановке. При этом затрагиваются когнитивные механизмы целеполагания, преобразования ролевого статуса и регулярных повторений с соответствующей позитивной поддержкой и положительной корригирующей обратной связью.

Программа тренинга социальных навыков была реализована в виде пошаговой стратегии освоения отдельных элементов отработки социальных навыков (социальное научение), дискуссионных разборов поведенческих реакций на разноплановые события, ликвидации «коммуникативной напряженности»,

стимулирования способностей вербального общения, невербального поведения и конструктивных межличностных интеракций [8].

Кроме того, в процессе проведения занятий уделялось особое внимание вопросам рационального взаимодействия и гармонизации отношений с ближайшим социальным окружением (родственники, медицинский персонал), изменениям социального статуса и организации жизненного пространства после прохождения стационарного лечения, структуре жизненных предпочтений и правил поведения.

Тренинг включал в себя 15–20 разноуровневых (информационный контент, индивидуальные коммуникации, поведенческие установки) двухчасовых групповых занятий по 10–15 больных и проводился специалистами, имеющими подготовку в области психотерапии в течение 3–6 месяцев. Реализация мероприятий и процедур тренинга социальных навыков позволила добиться значимых улучшений в показателях персонального и социального функционирования по оценкам шкалы PSP: отношения с близкими и прочие социальные отношения; беспокоящее и агрессивное поведение (табл. 2).

Таким образом, основной акцент при проведении тренинга социальных навыков был направлен на переосмысление недостатков социального восприятия и межличностных взаимодействий, на эмоциональную саморегуляцию и неспособность выполнения повседневных привычных действий, а также на специфику и возможные варианты решения возникающих проблем вербального и невербального социально приемлемого поведения больного, что в результате привело к возрастанию уровня результативности ответа на обыденные факторы социального характера.

Выводы и заключение

Осуществление медико-социальных и реабилитационных мероприятий в обстановке прогрессивной психотерапевтической среды позволило получить следующие результаты (табл. 3) и дать оценку медико-социальному прогнозу развития заболевания. Статистический анализ реализации дифференциальных программ медико-социальной реабилитации больных параноидной шизофренией позволил установить, что были зафиксированы статистически достоверные улучшения как в клиническом (шкала PANSS, $p>0,95$), так и в социальном (шкала PSP, $p>0,95$) аспекте.

Таблица 3

Основные показатели эффективности реализации медико-социальных интервенций для групп больных параноидной шизофренией, самостоятельно обратившихся за психиатрической помощью

№ п/п	Клинико-социальные показатели	Группы больных (проводимые мероприятия) (тренинг социальных навыков)	
		до НМ=27	после НМ=20
1	Частота психотических приступов в год	1,2±0,12	1,1±0,11
2	в т.ч. самостоятельных обращений за год	0,8±0,06	0,75±0,1
3	Длительность госпитализаций (койко-дни) в год	38±4	34±6
4	Длительность амбулаторного лечения, дней в году	42±8	48±6
5	Длительность ремиссии, год	1,1±0,3	1,2±0,2
6	Степень выраженности психопатологической симптоматики (шкала PANSS)	100±5	97±4
7	Степень выраженности депрессивных расстройств (шкала CDSS)	7,3±0,8	6,6±0,9
8	Оценка персонального и социального функционирования (шкала PSP)	54,5±4,8	60,0±6,6

Примечание. Цветом выделены значимые статистические различия ($t>2$); вероятность ($p>0,95$).

Таким образом, проведенные исследования позволили осуществить сравнительную оценку показателей эффективности реализации медико-социальных интервенций для больных параноидной шизофренией, самостоятельно обратившихся за психиатрической помощью. В то же время достичь статистически достоверного снижения количества самостоятельных обращений за психиатрической помощью не удалось, однако наблюдался статистически значимый регресс частоты психотических приступов от $1,2\pm0,12$ до $1,1\pm0,11$ ($t>2$, $p>0,95$) в исследуемый промежуток времени. Вместе с тем снизилась длительность госпитализаций с 38 ± 4 до 34 ± 6 ($t>2$, $p>0,95$) при одновременном увеличении количества дней амбулаторного лечения с 42 ± 8 до 48 ± 6 ($t>2$, $p>0,95$). В клиническом аспекте степень выраженности аффективной (депрессивной) симптоматики по шкале CDSS снизилась с $7,3\pm0,8$ до $6,6\pm0,9$ ($t>2$, $p>0,95$) соответственно, а психопатологическая симптоматика по шкале PANSS достоверно сократилась с 91 ± 4 до 87 ± 6 ($t>2$, $p>0,95$). Оценка персонального и социального функционирования по шкале PSP показала статистически значимые положительные изменения ($t>2$, $p>0,95$) для всех групп больных, что еще раз подтверждает обоснованность выбора и эффективность реализации проведенных лечебно-реабилитационных психосоциальных интервенций.

Таким образом, дифференцированную эффективность терапевтических подходов и выбор индивидуальной программы ведения больных, самостоятельно обратившихся за психиатрической помощью, необходимо осуществлять на основе комплексного анализа клинико-социальных факторов в отношении именно тех расстройств, которые вызывают у больных потребность в госпитализации и обуславливающих соответствующие мотивы обращения.

На основе выделения групп пациентов с различными мотивами самостоятельного обращения за психиатрической помощью возможна разработка направленных психосоциальных воздействий, в которых, учитывая особенности клинического состояния, производится оценка объема предоставляемой помощи указанному контингенту больных.

Список литературы / References

1. Антохин Е.Ю. Особенности когнитивных и социальных дисфункций у больных шизофренией с первым психотическим эпизодом и подходы к их коррекции. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2011; 1: 71–80. Antokhin E. Yu. Features of cognitive and social dysfunctions in patients with schizophrenia with the first psychotic episode and approaches to their correction. Bulletin of St. Petersburg University. Medicine. 2011; 1: 71–80. (In Russ.).
2. Зубань А.К., Нестеренко О.Б. Возможности метакогнитивного тренинга в коррекции нарушений при шизофрении. Вестник науки. 2024; 5 (12–2 (81)): 266–273. Zuban A.K., Nesterenko O.B. Potential of metacognitive training in the correction of disorders in schizophrenia. Bulletin of science. 2024; 5 (12–2 (81)): 266–273. (In Russ.).
3. Рычкова О.В. Оценка поведения и его изменений в ходе проведения тренинга социальных навыков у больных шизофренией. Социальная и клиническая психиатрия. 2024; 34 (3): 54–60. Rychkova O.V. Assessment of behavior and its changes during social skills training in patients with schizophrenia. Social and Clinical Psychiatry. 2024; 34 (3): 54–60. (In Russ.).

4. Кудряшова В.Ю., Лутова Н.Б., Вукс А.А. Эффекты тренинга социальных навыков относительно ряда адаптационно-компенсаторных параметров у больных параноидной шизофренией. Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2022; 56 (3): 57–65. Kudryashova V. Yu., Lutova N.B., Vuks A. Ya. Effects of social skills training on a number of adaptive-compensatory parameters in patients with paranoid schizophrenia. Review of Psychiatry and Medical Psychology named after V.M. Bekhterev. 2022; 56 (3): 57–65. (In Russ.).
5. Маломан И.С. Тренинг независимого проживания у пациентов с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра. Социальная и клиническая психиатрия. 2022; 32 (1): 41–46. Maloman I.S. Independent living training in patients with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders. Social and Clinical Psychiatry. 2022; 32 (1): 41–46. (In Russ.).
6. Карякина М.В., Колокольников Ф.А., Неретин Е.С., Новиков А.В., Сафронов Ю.А., Шмуклер А.Б. Проблема оценки вариативности поведения у пациентов с шизофренией при разработке тренинга с использованием технологии виртуальной реальности. Социальная и клиническая психиатрия. 2023; 33 (4): 5–14. Karyakina M.V., Kolokolnikov F.A., Nerefin E.S., Novikov A.V., Safronov Yu.A., Shmukler A.B. The Problem of Assessing Behavioral Variability in Patients with Schizophrenia When Developing Training Using Virtual Reality Technology. Social and Clinical Psychiatry. 2023; 33 (4): 5–14. (In Russ.).
7. Понизовский П.А., Шмуклер А.Б. Технологии виртуальной реальности в рамках психосоциальной реабилитации при шизофрении. Социальная и клиническая психиатрия. 2024; 34 (1): 103–111. Ponzovsky P.A., Shmukler A.B. Virtual Reality Technologies in the Framework of Psychosocial Rehabilitation for Schizophrenia. Social and Clinical Psychiatry. 2024; 34 (1): 103–111. (In Russ.).
8. Алиева Л.М., Солохина Т.А., Ениколопов С.Н. Методические подходы к проведению тренинга по развитию навыков психофизической и психоэмоциональной саморегуляции у больных шизофренией. Психиатрия. 2016; 2 (70): 28–34. Alieva L.M., Solokhina T.A., Enikolopov S.N. Methodological Approaches to Conducting Training to Develop Psychophysical and Psychoemotional Self-Regulation Skills in Patients with Schizophrenia. Psychiatry. 2016; 2 (70): 28–34. (In Russ.).

Статья поступила / Received 27.03.2026

Получена после рецензирования / Revised 29.03.2026

Принята в печать / Accepted 31.03.2026

Сведения об авторе

Гончаренко Сергей Николаевич, ассистент кафедры психиатрии и медицинской психологии. eLIBRARY.RU SPIN: 3867-3271. ORCID: 0000-0002-9997-9858

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

Для переписки: Гончаренко Сергей Николаевич. E-mail: g_sn@bk.ru

Для цитирования: Гончаренко С.Н. Тренинг социальных навыков в структуре психосоциальной помощи пациентам параноидной шизофренией, самостоятельно обратившимся за психиатрической помощью. Медицинский алфавит. 2026; (2): 62–65. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-2-62-65>

About author

Goncharenko Sergey N., assistant professor at Dept of Psychiatry and Medical Psychology. eLIBRARY.RU SPIN: 3867-3271. ORCID: 0000-0002-9997-9858

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

For correspondence: Goncharenko Sergey N. E-mail: g_sn@bk.ru

For citation: Goncharenko S.N. Social skills training in the structure of psychosocial assistance to patients with paranoid schizophrenia who independently sought psychiatric help. Medical alphabet. 2026; (2): 62–65. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-2-62-65>