

Международный научно-практический журнал

# НЕВРОЛОГИЯ и нейрохирургия

2020, том 10, № 4

Восточная  
Европа

Neurology and Neurosurgery. Eastern Europe  
International Scientific Journal

2020 Volume 10 Number 4



Мила Шмидт и Эно Печи в современном балете «Subject (L)» (музыка: Хаелос, Николас Хупер, Питер Бродерик; хореография Эно Печи) на сцене Фолькстеатра в Вене, 13 октября 2018 года

ISSN 2226-0838 (Print)  
ISSN 2414-3588 (Online)



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ  
ИЗДАНИЯ

Один раз в день

# Левипил

Леветирацетам 500 мг, 750 мг, 1000 мг №30  
таблетки пролонгированного высвобождения

# XR

## Для КРУГЛОСУТОЧНОГО контроля над приступами



**Биоэквивалентен обычной  
форме леветирацетама**

**Сравнительная  
биодоступность Леветирацетама XR  
и обычной формы Леветирацетама**



**Особенности Левипил XR:**

- Простой однократный прием в сутки
- Можно принимать утром или вечером, независимо от приема пищи
- Не требуется титрация дозы
- Следует проглатывать целиком, не допуская повреждения таблетки

## Оригинальная технология покрытия таблетки



1. Образование пор при контакте с жидкостью, содержащейся в ЖКТ



2. Разрушение пленки на верхней поверхности и высвобождение связанного полимера  
Образование геля для закрытия пор с трех сторон



3. Образование нерастворимого полимерного колпачка  
Только с верхней поверхности может происходить высвобождение лекарственного средства

Лекарственный препарат. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Не следует применять в период беременности, за исключением случаев назначения препарата по жизненным показаниям.

**Производитель:** Sun Pharmaceutical Industries Ltd, Индия  
В Республике Беларусь 220113, г. Минск, ул. Мележа, д.1, офис 1118  
Тел.: (37517) тел./факс: 268-54-57, тел.: 268-54-53  
e-mail: [minsk-office@sunpharma.org](mailto:minsk-office@sunpharma.org)  
[www.sunpharma.com](http://www.sunpharma.com)





# АКТОВЕГИН®

## ЭНЕРГИЯ ЖИЗНИ

Мощный универсальный  
антигипоксант<sup>1</sup>

Для лечения метаболических и сосудистых нарушений  
головного мозга (в том числе деменция)<sup>2</sup>

Для лечения периферических (артериальных и  
венозных) сосудистых нарушений и их последствий  
(артериальная ангиопатия, венозные язвы  
нижних конечностей), в том числе диабетической  
полинейропатии<sup>2</sup>



### Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного средства АКТОВЕГИН® / ACTOVEGIN®

**Состав** 1 ампула (2 мл) содержит в качестве активного вещества сухой депротеинизированный гемодериват крови телят (в виде актовегина концентрата-0,4 мл) – 80 мг, содержащий натрия хлорид - 53,6 мг; вспомогательное вещество: вода для инъекций – до 2 мл. 1 ампула (5 мл) содержит в качестве активного вещества сухой депротеинизированный гемодериват крови телят (в виде актовегина концентрата-1,0 мл) – 200 мг, содержащий натрия хлорид - 134,0 мг; вспомогательное вещество: вода для инъекций – до 5 мл. 1 ампула (10 мл) содержит в качестве активного вещества сухой депротеинизированный гемодериват крови телят (в виде актовегина концентрата-2,0 мл) – 400 мг, содержащий натрия хлорид - 268,0 мг; вспомогательное вещество: вода для инъекций – до 10 мл. **Лекарственная форма** Раствор для инъекций 40 мг/мл – 2 мл, 5 мл, 10 мл. **Фармакотерапевтическая группа** Прочие гематологические средства.

**Код АТХ:** B06AB. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА** **Фармакодинамика:** Депротеинизированный гемодериват крови телят вызывает увеличение энергетического метаболизма клеток, не являющееся органоспецифическим. Эта активность подтверждается результатами измерений увеличенного накопления и повышенной утилизации глюкозы и кислорода. Суммарный эффект этих процессов приводит к повышению метаболизма АТФ и, соответственно, к увеличению энергетического обеспечения клетки. При дефицитных состояниях с нарушением нормального функционирования энергетического метаболизма (гипоксия, субстратный дефицит) и при состояниях с увеличенными энергетическими потребностями (репарация, регенерация) АКТОВЕГИН® активизирует энергозависимые процессы функционального метаболизма и метаболизма сохранения. В качестве вторичного эффекта наблюдается увеличение кровоснабжения. **Фармакокинетика:** С помощью химико-аналитических методов невозможно изучать фармакокинетические показатели препарата АКТОВЕГИН®, такие как абсорбция, распределение и выведение, поскольку его активные ингредиенты являются физиологическими компонентами, которые в нормальных условиях присутствуют в организме. Изучение различных параметров в экспериментах на животных и в клинических исследованиях показало, что эффект препарата АКТОВЕГИН® начинает проявляться самое позднее через 30 минут после применения. Максимальный эффект после парентерального введения или перорального приема достигается через 3 часа (2 – 6 часов). **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе деменция), периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, венозные язвы нижних конечностей), в том числе диабетическая полинейропатия. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** Наличие аллергии на АКТОВЕГИН® или аналогичные препараты или на вспомогательные вещества. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** В приведенной ниже информации нежелательные эффекты оцениваются согласно следующей классификации частоты их возникновения: Очень частые  $\geq 1/10$ , Частые от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ , Нечастые от  $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ , Редкие от  $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ , Очень редкие  $< 1/10\,000$ , Частота не установлена (частоту невозможно определить на основании доступных данных). Нарушения со стороны иммунной системы Редкие: аллергические реакции (лекарственная лихорадка, симптомы шокового состояния). Нарушения со стороны кожных и подкожных тканей Редкие: Крапивница, прилив крови к лицу. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА** По рецепту врача. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ** Такеда Австрия ГмбХ, Австрия ул. Сент-Петер-Штрассе, 25, 4020, Линц/Takeda Austria GmbH, Austria St.Peter Strasse 25, 4020, Linz.

1. Buchmayer F., Fleiner J., Elminger M. W. et al. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades. Wiener Medizinische Wochenschrift, 2011, v. 161(3–4), p. 80–88.  
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Актовегин®: [https://www.rxbt.by/NDfiles/instr/10392\\_15\\_16\\_20\\_1.pdf](https://www.rxbt.by/NDfiles/instr/10392_15_16_20_1.pdf)

Информация для специалистов здравоохранения.

Регистрационное удостоверение Министерства здравоохранения Республики Беларусь 10392/15/16/20 от 04.06.2020 действительно бессрочно

РЕКЛАМА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ. В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ СЛЕДУЕТ ПРИМЕНЯТЬ ТОЛЬКО ПРИ УСЛОВИИ, ЧТО ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ПОЛЬЗА ПРЕВЫШАЕТ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ РИСК ДЛЯ РЕБЕНКА. ДЛИТЕЛЬНОСТЬ КУРСА ЛЕЧЕНИЯ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ИНДИВИДУАЛЬНО СОГЛАСНО СИМПТОМАТИКЕ И ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ.



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ  
ИЗДАНИЯ

[WWW.RECIPE.BY](http://WWW.RECIPE.BY)

**ПИШУТ И ЧИТАЮТ ВРАЧИ**

Международный научно-практический журнал

# НЕВРОЛОГИЯ и нейрохирургия

Восточная  
Европа

neuro.recipe.by neuro.recipe.com.ua

2020, том 10, № 4

Основан в 2011 г.

## Беларусь

**Журнал зарегистрирован**  
в Министерстве информации  
Республики Беларусь  
Регистрационное свидетельство № 459

**Учредители:**  
УП «Профессиональные издания»,  
ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии»  
Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

**Адрес редакции:**  
220049, Минск, ул. Кнорина, 17  
Тел.: +375 (17) 322 16 78, +375 (44) 591 00 50  
e-mail: neuro@recipe.by

**Директор** Евтушенко Л.А.  
**Заместитель главного редактора** Жабинский А.В.  
**Руководитель службы рекламы  
и маркетинга** Коваль М.А.  
**Технический редактор** Нужин Д.В.

## Украина

**Журнал зарегистрирован**  
в Государственной регистрационной  
службе Украины  
Регистрационное свидетельство КВ № 24592-14532ПР

**Учредители:**  
УП «Профессиональные издания»  
Национальная медицинская академия  
последипломного образования имени П.Л. Шупика  
Министерства здравоохранения Украины

**Офис в Украине:**  
ООО «Профессиональные издания. Украина»  
04116, Киев, ул. Старокиевская, 10-г, сектор «В»,  
офис 201

**Контакты:**  
Тел.: +38 044 33 88 704, +38 067 102 73 64  
e-mail: pi\_info@ukr.net

## Подписка

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь)  
индивидуальный индекс 01234  
ведомственный индекс 012342

ГП «Пресса» (Украина)  
индекс 60208

в каталоге АО «Казпочта» (Казахстан)  
индекс 01234

В электронных каталогах «Газеты и журналы»  
на сайтах агентств:

ООО «Северо-Западное Агентство "Прессинформ"»  
(Российская Федерация)  
ООО «Информнаука» (Российская Федерация)  
ЗАО «МК-Периодика» (Российская Федерация)  
ГП «Пошта Молдовей» (Молдова)  
АО «Летувос паштас» (Литва)  
ООО «Подписное агентство PKS» (Латвия)  
Фирма INDEX (Болгария)  
Kubon&Sagner (Германия)

индекс 01234

В Украине подписка оформляется через офис  
ООО «Профессиональные издания. Украина».

Электронная версия журнала доступна  
на сайте neuro.recipe.by,  
в Научной электронной  
библиотеке elibrary.ru, в базе данных East View,  
в электронной библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь  
в редакцию в Минске  
и офис издательства в Киеве

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.  
Цена свободная.

Подписано в печать 15.12.2020  
Тираж в Беларуси 1000 экз.  
Тираж в Украине 2800 экз.

Заказ №

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная

**Отпечатано**  
в типографии ОДО «Дивимакс»  
г. Минск, пр. Независимости, 58, корпус № 17.  
Тел.: +375 (017) 233 92 06.  
Лиц. № 02330/53 от 03.04.2009  
продлена 14.02.2014 № 22 до 03.04.2019

© «Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с письменного  
разрешения редакции с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2020

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2020

К содержанию

**Главный редактор**  
**Лихачев Сергей Алексеевич,**  
 д-р мед. наук, проф.

**Редакционная коллегия:**

Алексеев Ю.В., канд. мед. наук (Витебск),  
 Астапенко А.В., канд. мед. наук (Минск),  
 Капачевич С.В., канд. мед. наук (Минск),  
 Короткевич Е.А., д-р мед. наук, проф. (Минск),  
 Кулеш С.Д., д-р мед. наук, проф. (Гродно),  
 Латышева В.Я., д-р мед. наук, проф. (Гомель),  
 Нечипуренко Н.И., д-р мед. наук, проф. (Минск),  
 Рушкевич Ю.Н., д-р мед. наук (Минск),  
 Сидорович Р.Р., д-р мед. наук (Минск),  
 Смянович А.Ф., д-р мед. наук, академик НАН РБ (Минск),  
 Смычек В.Б., д-р мед. наук, проф. (Минск),  
 Танин А.Л., канд. мед. наук, доц. (Минск),  
 Федупов А.С., д-р мед. наук, проф. (Минск),  
 Хмара М.Е., д-р мед. наук (Минск),  
 Шалькевич Л.В., канд. мед. наук, доц. (Минск),  
 Шанько Ю.Г., член-корр. НАН РБ,  
 д-р мед. наук, проф. (Минск)

**Редакционный совет:**

Бельская Г.Н., д-р мед. наук, проф. (Челябинск, Россия),  
 Голубев В.Л., д-р мед. наук, проф. (Москва, Россия),  
 Иллариошкин С.Н., д-р мед. наук, проф. (Москва, Россия),  
 Мирджурев Э.М., д-р мед. наук, проф. (Ташкент, Узбекистан),  
 Нургужаев Е.С., д-р мед. наук, проф. (Алматы, Казахстан),  
 Спирин Н.Н., д-р мед. наук, проф. (Ярославль, Россия),  
 Федорова Н.В., д-р мед. наук, проф. (Москва, Россия),  
 Шабалов В.А., д-р мед. наук, проф. (Москва, Россия),  
 Яхно Н.Н., д-р мед. наук, проф., академик РАН (Москва, Россия),  
 Хильц М., проф. (Эрланген, Германия),  
 Милганэ Э., проф. (Рига, Латвия),  
 Миллер А., проф. (Рига, Латвия),  
 Вайткаус А., проф. (Каунас, Литва),  
 Шваб С., проф. (Эрланген, Германия)

**Главный редактор**  
**Слободин Татьяна Николаевна,**  
 д-р мед. наук, проф.

**Редакционная коллегия:**

Бачинская Н.Ю., д-р мед. наук, проф. (Киев),  
 Возняк А.М., канд. мед. наук, доц. (Киев),  
 Гриб В.А., д-р мед. наук, проф. (Ивано-Франковск),  
 Григорова И.А., д-р мед. наук, проф. (Харьков),  
 Девиняк О.Т., канд. фарм. наук, доц. (Ужгород),  
 Дзяк Л.А., д-р мед. наук, проф., член-корр. НАМН Украины  
 (Днепр),  
 Козёлкин А.А., д-р мед. наук, проф. (Запорожье),  
 Кузнецов В.В., д-р мед. наук (Киев),  
 Литвиненко Н.В., д-р мед. наук, проф. (Полтава),  
 Морозова О.Г., д-р мед. наук, проф. (Харьков),  
 Мясловицкая Е.А., д-р мед. наук, проф. (Киев),  
 Марьенко Л.Б., д-р мед. наук, проф. (Львов),  
 Орос М.М., д-р мед. наук, проф. (Ужгород),  
 Паенок А.В., д-р мед. наук, проф. (Львов),  
 Пашковский В.И. (Днепр),  
 Пашковский В.М., д-р мед. наук (Черновцы),  
 Сон А.С., д-р мед. наук, проф. (Одесса),  
 Товажнянская Е.Л., д-р мед. наук, проф. (Харьков),  
 Третьякова А.И., д-р мед. наук (Киев),  
 Черенько Т.М., д-р мед. наук, проф. (Киев),  
 Шкробот С.И., д-р мед. наук, проф. (Тернополь),  
 Ярошевский А.А., д-р мед. наук, проф. (Харьков)

**Редакционный совет:**

Головченко Ю.И., д-р мед. наук, проф. (Киев),  
 Morozova O., PhD, Founder and Scientific Lead (США),  
 Карабань И.Н., д-р мед. наук, проф. (Киев),  
 Кузнецова С.М., д-р мед. наук, проф.,  
 член-корр. НАМН Украины (Киев),  
 Смолянка В.И., д-р мед. наук, проф. (Ужгород),  
 Цимбалюк В.И., д-р мед. наук, проф.,  
 президент НАН Украины (Киев)

## Рецензируемое издание

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований.

Журнал включен в базы данных Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, РИНЦ.

Входит в Перечень изданий, рекомендуемых для публикации основных научных результатов, Комитета по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (приказ председателя Комитета от 10 июля 2012 года №1082).

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точку зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

В оформлении обложки использовано фото с сайта jackdevant.com.

International Scientific Journal  
**NEUROLOGY**  
and Neurosurgery

Eastern Europe

Nevrologija i neirohirurgija. Vostochnaja Evropa

neuro.recipe.by neuro.recipe.com.ua

**2020 Volume 10 Number 4**

Founded in 2011

## Belarus

**The journal is registered**  
in the Ministry of information  
of the Republic of Belarus  
Registration certificate № 459

**Founders:**  
UE "Professional Editions",  
"Republican Research and Clinical Center  
of Neurology and Neurosurgery"  
of the Ministry of Health of the Republic of Belarus

**Address of the editorial office:**  
220049, Minsk, Knorin str., 17  
phone: +375 (17) 322 16 78  
e-mail: neuro@recipe.by

**Director** Evtushenko L.  
**Deputy editor-in-chief** Zhabinski A.  
**Head of advertising and marketing** Koval M.  
**Technical editor** Nuzhyn D.

## Ukraine

**The journal is registered**  
at the State registry of Ukraine  
Registration certificate KB No. 24592-14532PR

**Founders:**  
UE "Professional Editions"  
Shupyk National Medical Academy of Postgraduate  
Education of the Ministry of Health of Ukraine

**Office in Ukraine:**  
LLC "Professional Editions. Ukraine"  
04116, Kyiv, Starokievskaya str., 10-g, sector "B",  
office 201

**Contacts:**  
phone: +38 044 33 88 704, +38 067 102 73 64  
e-mail: pi\_info@ukr.net

## Subscription:

**Belarus:**  
in the Republican unitary enterprise "Belposhta"  
individual index – 01234  
departmental index – 012342

SE "Press"(Ukraine)  
index 60208

in JSC "Kazpochta" catalogue (Kazakhstan)  
index 01234

In the electronic catalogs "Newspapers  
and Magazines" on web-sites of agencies:  
LLC "North-West Agency «Pressinform»"  
(Russian Federation)  
LLC "Informnauka" (Russian Federation)  
JSC "MK-Periodika" (Russian Federation)  
SE "Poshta Moldovey" (Moldova)  
JSC "Letuvos pashtas" (Lithuania)  
LLC "Subscription Agency PKS" (Latvia)  
"INDEX" Firm agency (Bulgaria)  
Kubon&Sagner (Germany)

index 01234

In Ukraine the subscription is made out through office  
LLC "Professional Edition. Ukraine".

The electronic version of the journal  
is available on neuro.recipe.by,  
on the Scientific electronic library elibrary.ru,  
in the East View database, in the electronic  
library system IPRbooks

Concerning acquisition of the journal address  
to the editorial office in Minsk  
and the office in Kyiv

The frequency of journal is 1 time in 3 months.  
The price is not fixed.

Sent for the press 15.12.2020  
Circulation in Belarus is 1000 copies.  
Circulation in Ukraine is 2800 copies.  
Order №

Format 70x100 1/16. Litho

**Printed** in printing house ALC "Divimax"  
Minsk, Nezavisimosti ave., 58, building № 17.  
Phone: +375 (017) 233 92 06.  
License № 02330/53 from 03.04.2009  
was extended 14.02.2014 № 22 to 03.04.2019

© "Neurology and neurosurgery. Eastern Europe"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with written  
permission of edition with an obligatory reference to the source.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2020

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2020

## Belarus

## Ukraine

**Editor-in-Chief**  
**Sergey A. Likhachev,**  
D. Med. Sci., Professor

**Editor-in-Chief**  
**Tatiana N. Slobodin,**  
D. Med. Sci., Professor

**Edition Council:**  
Alekseenko Yu., PhD in Med. Sci. (Vitebsk),  
Astapenko A., PhD in Med. Sci. (Minsk),  
Kapacevich S., PhD in Med. Sci. (Minsk),  
Korotkevich E., D. Med. Sci., Professor (Minsk),  
Kulesh S., D. Med. Sci., Professor (Grodno),  
Latysheva V., D. Med. Sci., Professor (Gomel),  
Nechipurenko N., D. Med. Sci., Professor (Minsk),  
Rushkevich Yu., D. Med. Sci. (Minsk),  
Sidorovich R., D. Med. Sci., (Minsk),  
Smeyanovich R., D. Med. Sci., Akkad. of NAS of Belarus (Minsk),  
Smychek V., D. Med. Sci., Professor (Minsk),  
Tanin A., PhD in Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk),  
Fedulov A., D. Med. Sci., Professor (Minsk),  
Chmara M., D. Med. Sci. (Minsk),  
Shalkevich L., PhD in Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk),  
Shan'ko Yu., fellow of NAS of Belarus,  
D. Med. Sci., Professor (Minsk)

**Editorial Board:**  
Bel'skaya G., D. Med. Sci., Professor (Russia, Chelyabinsk),  
Golubev V., D. Med. Sci., Professor (Russia, Moscow),  
Illarionovskiy S., D. Med. Sci., Professor (Russia, Moscow),  
Mirdzhuraev E., D. Med. Sci., Professor (Uzbekistan, Tashkent),  
Nurguzhayev E., D. Med. Sci., Professor (Kazakhstan, Almaty),  
Spirin N., D. Med. Sci., Professor (Russia, Yaroslavl),  
Fedorova N., D. Med. Sci., Professor (Russia, Moscow),  
Shabalov V., D. Med. Sci., Professor (Russia, Moscow),  
Yahno N., D. Med. Sci., Professor,  
member of the Russian Academy of Sciences (Russia, Moscow),  
Hilz M.J., Professor (Germany, Erlangen),  
Miglane E., Professor (Riga, Latvia),  
Miller A., Professor (Riga, Latvia),  
Vaitkauskas A., Professor (Kaunas, Lithuania),  
Schwab S., Professor (Germany, Erlangen)

**Edition Council:**  
Bachinskaya N., D. Med. Sci., Professor (Kyiv),  
Voznyak O., PhD in Med. Sci., Assoc. Prof. (Kyiv),  
Gryb V., D. Med. Sci., Professor (Ivano-Frankivsk),  
Grygorova I., D. Med. Sci., Professor (Kharkiv),  
Dzyak L., D. Med. Sci., Professor, fellow of NAS of Ukraine (Dnepr),  
Devinyak O., PhD in Pharm. Sci., Assoc. Prof. (Uzhgorod),  
Karaban I., D. Med. Sci., Professor (Kyiv),  
Kozyolkin O., D. Med. Sci., Professor (Zaporozhye),  
Kuznetsov V., D. Med. Sci. (Kyiv),  
Lytvynenko N., D. Med. Sci., Professor (Poltava),  
Morozova O., D. Med. Sci., Professor (Kharkiv),  
Myalovitskaya O., D. Med. Sci., Professor (Kyiv),  
Maryenko L., D. Med. Sci., Professor (Lviv),  
Oros M., D. Med. Sci., Professor (Uzhgorod),  
Payenok A., D. Med. Sci., Professor (Lviv),  
Pashkovskiy V. (Dnepr),  
Pashkovskiy V., PhD in Med. Sci. , Professor (Chernovtsy),  
Son A., D. Med. Sci., Professor (Odessa),  
Tovazhnyanska O., D. Med. Sci., Professor (Kharkiv),  
Tretyakova A., D. Med. Sci. (Kyiv),  
Cherenko T., D. Med. Sci., Professor (Kyiv),  
Shkrobot S., D. Med. Sci., Professor (Ternopil),  
Yaroshevsky O., D. Med. Sci., Professor (Kharkiv)

**Editorial Board:**  
Golovchenko Yu., D. Med. Sci., Professor (Kyiv),  
Morozova O., PhD, Founder and Scientific Lead(USA),  
Karaban I., D. Med. Sci., Professor (Kyiv),  
Kuznetsova S., D. Med. Sci., Professor, fellow of NAS of Ukraine (Kyiv),  
Smolanka V., D. Med. Sci., Professor (Uzhgorod),  
Tsimbalyuk V., D. Med. Sci., Professor,  
President of NAS of Ukraine (Kyiv)

### Peer-Reviewed Edition

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research.

The journal is included in the databases of Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, RSCI.

Included in the list of publications recommended for publication of the main scientific results of the Committee on the Control of Education and Science of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan (order of the Chairman of the Committee dated July 10, 2012 №1082).

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers.

Photo from jackdevant.com was used in the cover design.



Дорогие коллеги!

Заканчивается непростой 2020 год, бросивший вызов всему человечеству. Нам же с вами пришлось работать в тяжелых условиях пандемии коронавируса с предельной самоотдачей, зачастую без достаточных средств защиты, с неопределенностью в выборе правильных подходов к лечению пациентов с новой, невиданной ранее инфекцией. Однако этот год многому и научил – каждый из нас стал экспертом в области диагностики и лечения пациентов с неврологическими проявлениями COVID-19, с манифестацией неврологических заболеваний на фоне данной инфекции, а также с хроническими неврологическими заболеваниями, которые получили дополнительный удар от COVID-19.

За этот год мы провели множество неврологических вебинаров и конференций, где делились своим личным опытом лечения неврологических пациентов в условиях пандемии.

На пороге новый, 2021 год. Мы входим в него более опытными и организованными, в ожидании новой вакцины, эффект которой нам с вами предстоит наблюдать и оценивать.

Хочу поблагодарить белорусских коллег за их научные достижения, представленные на страницах нашего журнала, и призвать всех вас, дорогие читатели, продолжать предоставлять редакции описания клинических случаев, которые помогут обогатить наши знания и преумножить клинический опыт.

В преддверии Нового года желаю вам здоровья, оптимизма, наполняющего энергией общения с друзьями и коллегами, удачи, большого удовольствия от жизни!

Главный редактор в Украине  
доктор медицинских наук, профессор  
Слободин Татьяна Николаевна



**Оригинальные исследования**

Кетогенная диета при лечении фармакорезистентной эпилепсии у детей: взаимосвязь изменения обмена веществ и противосудорожного действия метода  
*Лихачев С.А., Зайцев И.И., Куликова С.Л.* ..... 504

Оценка когнитивных функций у детей с эпилепсией и продолженной спайк-волновой активностью в фазу медленного сна  
*Козырева И.В., Куликова С.Л., Лихачев С.А., Белая С.А., Свинковская Т.В., Савченко М.А., Зайцев И.И.* ..... 513

Эффективность противоэпилептических лекарственных средств у детей с эпилептическими нарушениями в сочетании с расстройствами аутистического спектра  
*Кудлач А.И., Шалькевич Л.В., Литвинова О.С.* ..... 523

Болевой синдром у пациентов с оперированным позвоночником  
*Лихачев С.А., Усова Н.Н., Савостин А.П., Железнякова Д.А., Могилевская А.В.* ..... 534

Анализ влияния системного воспаления на тяжесть и исходы инфаркта мозга у лиц в возрасте от 18 до 45 лет  
*Сидорович Э.К., Лихачев С.А., Астапенко А.В., Витковский Ф.А., Павловская Т.С., Севостей И.Д.* ..... 544

Влияние проприорецепции мышц шеи на статокINETическую устойчивость у пациентов с мигренью  
*Можейко М.П., Лихачев С.А., Марьенко И.П.* ..... 555

Динамика показателей МРТ головного мозга на этапах реабилитации инсульта в вертебробазилярной системе  
*Бахадирова М.А., Мирджурев Э.М., Хусанходжаев Ж.У., Бахадиров С.К., Мирджурев Ж.Э.* ..... 566

**Обзоры и лекции**

Современный взгляд на СМА: настоящее и будущее (обзор литературы)  
*Рушкевич Ю.Н., Мальгина Е.В., Куликова С.Л., Мирзоян А.Р., Лихачев С.А.* ..... 573

**Описание клинического случая**

Транскраниальная магнитная стимуляция в лечении ребенка с аутизмом  
*Докукина Т.В., Митюкова Т.А., Осипчик С.И., Тукало М.И., Полулях О.Е., Григорьева Н.К., Марчук С.А., Алыко Т.Н., Лапыш О.М., Трущенко М.Н., Богданович И.П., Короткевич Т.В., Болгарина Л.Н.* ..... 586

**Проблемная статья**

Хроническое интратекальное введение анальгетиков (литературный обзор, клинический пример)  
*Алексеевец В.В., Лихачев С.А., Наумовская Н.А., Боярчик В.П.* ..... 597

**Применение лекарственных средств**

Клиническая эффективность и безопасность применения препарата ризатриптан в лечении пациентов с мигренью  
*Боженко Н.Л., Боженко М.И.* ..... 606

Теория и практика применения прегабалина: взгляд невролога, психиатра и клинического фармаколога  
*Дельва М.Ю., Хаустова Е.А., Зайченко А.В.* ..... 620

**Нейрогалерея**

Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома при туберозном склерозном комплексе  
*Лихачев С.А., Мирзоян А.Р., Белая С.А., Куликова С.Л.* ..... 645

Концентрический склероз Бало: диссоциация клинических симптомов и нейровизуализационной картины  
*Чернуха Т.Н., Макавичик А.А., Сидорович Э.К., Лихачев С.А., Заброец Г.В., Науменко Д.В.* ..... 646



# ЦЕРАКСОН®

Цитиколин

## Важно каждое мгновение!



Достоверно повышает вероятность полного восстановления пациентов после ишемического инсульта<sup>(1)</sup> и черепно-мозговой травмы<sup>(2,3)</sup>

**МНН:** цитиколин. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного и внутримышечного введения, раствор для приема внутрь. **Фармакотерапевтическая группа:** прочие психостимулирующие средства и ноотропы. **Код АТХ:** N068X06. **Фармакологические свойства.** **Фармакодинамика:** цитиколин стимулирует биосинтез структурных фосфолипидов мембран нейронов, что подтверждено в исследованиях с применением магнитно-резонансной спектроскопии. Посредством этого воздействия цитиколин улучшает функции мембран, такие как работа ионно-обменных насосов и рецепторов, задействованных в них, модуляция которых является необходимой при передаче нервных сигналов. Благодаря своей способности стабилизировать мембраны цитиколин способствует реабсорбции отека головного мозга. **Фармакокинетика:** цитиколин хорошо абсорбируется при приеме внутрь, внутримышечном или внутривенном введении. **Показания к применению:** Лечение неврологических и когнитивных нарушений, связанных с инсультом. Лечение неврологических и когнитивных нарушений, связанных с травматическим повреждением головного мозга. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к цитиколину или любому из вспомогательных веществ. Повышенный тонус парасимпатической нервной системы. **Побочные реакции:** Очень редко (<1/10000), включая отдельные сообщения: **Психические нарушения:** галлюцинации **Нарушения со стороны нервной системы:** сильная головная боль, головокружение **Сосудистые нарушения:** артериальная гипертензия, артериальная гипотензия **Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения:** одышка **Желудочно-кишечные нарушения:** тошнота, рвота, иногда диарея **Нарушения кожи и подкожной клетчатки:** гиперемия, крапивница, сыпь, пурпура **Общие расстройства и нарушения в месте введения:** озноб, отек **Нарушения со стороны иммунной системы:** реакции гиперчувствительности, анафилактический шок. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту врача.

**Производитель:** Феррер Интернасьональ, С.А., Испания.

Информация для специалистов здравоохранения.

1. Davalos A. et al. Stroke 2002; 33:2850-2852. Cohadon F. et al. Neurochirurgie 1982; 28:287-290.3. Galletti. et al. J Neurol Sci 1991; 103:519-525. Полная инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Цераксон®: [https://www.rceth.by/NDfiles/instr/8326\\_07\\_12\\_15\\_16\\_18\\_19\\_1.pdf](https://www.rceth.by/NDfiles/instr/8326_07_12_15_16_18_19_1.pdf) [https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10037\\_07\\_12\\_14\\_14\\_18\\_19\\_1.pdf](https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10037_07_12_14_14_18_19_1.pdf)

Регистрационное удостоверение Министерства здравоохранения Республики Беларусь 10037/07/12/14/14/18/19, 8326/07/12/15/16/18/19 от 30.05.2018 действительно бессрочно.

Информацию о нежелательных реакциях направлять по адресу Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертизы и испытаний в здравоохранении» Товарищеский пер., 2а, 220037, Минск, Республика Беларусь e-mail: rcpl@rceth.by.

**РЕКЛАМА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ. ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ ДОПУСТИМО ТОЛЬКО В ТЕХ СЛУЧАЯХ, ЕСЛИ ОЖИДАЕМАЯ ПОЛЬЗА ПРЕВОСХОДИТ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ РИСК.**



Центр медиации и переговоров  
mediators.pro

## Как снять возникшее недопонимание между врачом и пациентом?



### МЕДИАЦИЯ

Переговоры, основанные на интересах сторон.

Нормализует отношения без разрушительных последствий, судебных заседаний, проверок, жалоб, экспертиз и неисполнимых решений.

Конфиденциально.

Оперативно.

Взаимовыгодно.

С участием профессионального медиатора.

Медиация – это возможность:

для врача –  
быть защищенным в профессии,

для пациента –  
реализовать свое право на охрану здоровья.



## Original Researches

The Ketogenic Diet in the Treatment of Drug-Resistant Epilepsy in Children: the Relationship between Metabolic Changes and the Anticonvulsant Effect of the Method  
*Likhachev S., Zaitsev I., Kulikova S.* ..... 504

Assessment of Cognitive Functions in Children with Epilepsy and Prolonged Spike-Wave Activity during Slow Wave Sleep  
*Kozyreva I., Kulikova S., Likhachev S., Belaja S., Svinkovskaja T., Savchenko M., Zaitsev I.* ..... 513

Efficacy of Antiepileptic Drugs in Children with Epileptic Disorders in Combination with Autism Spectrum Disorders  
*Kudlatch A., Shalkevich L., Litvinova O.* ..... 523

Pain Syndrome in Patients with Spinal Surgery  
*Likhachev S., Usava N., Savostin A., Zheleznyakova D., Mogilevskaya A.* ..... 534

The Systemic Inflammation Effect on the Ischemic Stroke Severity and Outcomes in Persons Aged from 18 to 45 Years  
*Sidorovich E., Likhachev S., Astapenko A., Vitkovsky F., Pavlovskaya T., Sevostey I.* ..... 544

Effect of Proprioception of Neck Muscles on Statokinetic Stability in Patients with Migraine  
*Mozheiko M., Likhachev S., Maryenko I.* ..... 555

Dynamics of Indicators of Brain MRI at the Stages of Stroke Rehabilitation in the Vertebro-Basilar System  
*Bahadirova M., Mirdzhuraev E., Husanhodjaev Zh., Bahadirov S., Mirdzhuraev Zh.* ..... 566

## Reviews and Lectures

Modern View of SMA: Present and Future (Literature Review)  
*Rushkevich Y., Malgina E., Kulikova S., Mirzoyan A., Likhachev S.* ..... 573

## Clinical Case

Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of a Child with Autism  
*Dakukina T., Mityukova T., Osipchik S., Tukala M., Polulyah O., Grigorieva N., Marchuk S., Alyko T., Lapysh O., Truschenko M., Bogdanovich I., Korotkevich T., Bolgarina L.* ..... 586

## Problem Article

Chronic Intrathecal Administration of Analgesics (Literature Review, Clinical Example)  
*Alekseevec V., Likhachev S., Naumovskaya N., Boyarchik V.* ..... 597

## Drugs Applying

Clinical Efficacy and Safety of Rizatriptan in the Treatment of Patients with Migraine  
*Bozhenko N., Bozhenko M.* ..... 606

Theory and Practice of Pregabalin Use: Expert Opinion from Neurologist, Psychiatrist and Clinical Pharmacologist  
*Delva M., Khaustova O., Zaychenko G.* ..... 620

## Neurogaleria

Subependymal Giant Cell Astrocytoma in Tuberous Sclerosis Complex  
*Likhachev S., Mirzoyan A., Belaja S., Kulikova S.* ..... 645

Balo Concentric Sclerosis: Dissociation of Clinical Symptoms and Neuroimaging Findings  
*Charnukha T., Makavchik A., Sidorovich E., Likhachev S., Zabrodets G., Naumenko D.* ..... 646



Лихачев С.А., Зайцев И.И., Куликова С.Л.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Likhachev S., Zaitsev I., Kulikova S.

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

## Кетогенная диета при лечении фармакорезистентной эпилепсии у детей: взаимосвязь изменения обмена веществ и противосудорожного действия метода

The Ketogenic Diet in the Treatment of Drug-Resistant  
Epilepsy in Children: the Relationship between Metabolic  
Changes and the Anticonvulsant Effect of the Method

### Резюме

**Введение.** Разработка и внедрение немедикаментозных методов лечения эпилепсии, резистентной к лечению с применением противоэпилептических лекарственных средств, является одним из наиболее перспективных направлений в современной неврологии. Классическим немедикаментозным методом лечения фармакорезистентной эпилепсии является диетотерапия, в частности кетогенная диета. Кетогенная диета позволяет улучшить контроль над припадками посредством изменения обмена веществ пациента. Рацион, основанный на высоком содержании жиров, нормальном уровне белка и с резким ограничением поступления углеводов, изменяет метаболизм так, как это необходимо для активации эндогенных противосудорожных реакций. Общеизвестным метаболическим маркером, отражающим изменения в обмене веществ на фоне приема кетогенного рациона, было содержание кетоновых тел в моче. При этом за последние десятилетия отмечается рост числа научных публикаций, в которых освещается вопрос использования содержания кетоновых тел и глюкозы крови как биохимического маркера, связанного с терапевтической активностью кетогенной диеты. Данное исследование посвящено изучению взаимосвязи метаболических изменений и частоты припадков на фоне длительного применения кетогенной диеты для лечения фармакорезистентной эпилепсии у детей.

**Цель.** Изучить взаимосвязь между изменениями обмена веществ на фоне приема кетогенного рациона и противосудорожным действием кетогенной диеты, а также установить величины метаболических показателей, сопряженные со снижением частоты припадков на 50% и более.

**Материалы и методы.** В исследование вошло 24 пациента детского возраста, срок наблюдения полтора года. Все пациенты получали кетогенную диету 3:1. Изучено влияние кетогенной диеты на частоту припадков. Для статистического анализа были применены непараметрические методы.

**Результаты.** Выявлена достоверная динамика относительно исходных данных: за I квартал лечения медиана снижения частоты припадков составила 48%, за II – 44,2%, за III – 48%, за IV квартал 49,5% и за VI квартал 50%. Изучены корреляционные связи между показателями,

отражающими изменения метаболизма (кетонурия, кетонемия, гликемия), и противосудорожным действием кетогенной диеты. Уставлено, что с увеличением уровней кетонурии и кетонемии возрастает терапевтическая эффективность кетогенной диеты, а с ростом уровня гликемии ухудшается контроль над припадками. Продемонстрировано, что уровень кетонурии 4+, уровень кетонемии  $>3$  ммоль/л и уровень гликемии  $\leq 4,2$  ммоль/л достоверно сопряжены со снижением частоты припадков более чем на 50% при применении кетогенной диеты для лечения фармакорезистентной эпилепсии у детей.

**Заключение.** Практическая значимость данного исследования заключается в том, что с целью обеспечения хорошего противосудорожного действия кетогенной диеты рацион пациента должен быть сформирован так, чтобы поддерживать уровни кетонурии 4+, кетонемии  $>3$  ммоль/л и гликемии  $\leq 4,2$  ммоль/л.

**Ключевые слова:** дети, фармакорезистентная эпилепсия, кетогенная диета, кетонурия, кетонемия, гликемия.

---

### Abstract

---

**Introduction.** The development and implementation of non-drug methods for the treatment of epilepsy resistant to treatment with antiepileptic drugs is one of the most promising areas in modern neurology. The classic non-drug treatment of drug-resistant epilepsy is diet therapy, in particular the ketogenic diet. The ketogenic diet can improve seizure control by altering the patient's metabolism. A diet high in fat, normal protein, and severely restricting carbohydrate intake alters metabolism as needed to activate endogenous anticonvulsant responses. The generally accepted metabolic marker reflecting the changes in metabolism while taking the ketogenic diet was the content of ketone bodies in the urine. At the same time, over the past decades, there has been an increase in the number of scientific publications that highlight the use of the content of ketone bodies and blood glucose as a biochemical marker associated with the therapeutic activity of the ketogenic diet. In this research, there was studied the relationship between metabolic changes and seizure frequency during long-term use of the ketogenic diet for the treatment of drug-resistant epilepsy in children.

**Purpose.** To study the relationship between metabolic changes during the intake of the ketogenic diet and the anticonvulsant effect of the ketogenic diet, as well as to establish the values of metabolic parameters associated with the decrease of the frequency of seizures by 50% or more.

**Materials and methods.** The study included 24 pediatric patients; the observation period was one year and a half. All patients received the 3:1 ketogenic diet. The effect of the ketogenic diet on seizure frequency has been studied. Nonparametric methods were used for statistical analysis.

**Results.** There was a significant change in relation to the baseline data: for the first quarter of treatment, the median of decrease of the frequency of seizures was 48%, for the second one – 44.2%, for the third one – 48%, for the fourth quarter – 49.5%, and for the sixth quarter – 50%. The correlations between the indicators that reflect the metabolic changes (ketonuria, ketonemia, glycemia) and the anticonvulsant effect of the ketogenic diet were studied. It was revealed that with the increase of the levels of ketonuria and ketonemia, the therapeutic effectiveness of the ketogenic diet increases, and with the increase of the level of glycemia, the control over seizures worsens. It was demonstrated that ketonuria level 4+, ketonemia level  $> 3$  mmol/L and that glycemic level  $\leq 4.2$  mmol/L were significantly associated with the decrease of the frequency of seizures by more than 50% when using the ketogenic diet for the treatment of drug-resistant epilepsy in children.

**Conclusion.** The practical significance of this study lies in the fact that in order to ensure a good anticonvulsant effect of the ketogenic diet, the patient's diet should be formed so as to maintain the level of ketonuria 4+, ketonemia  $> 3$  mmol/L, and glycemia  $\leq 4.2$  mmol/L.

**Keywords:** children, drug-resistant epilepsy, ketogenic diet, ketonuria, ketonemia, glycemia.

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия – это заболевание головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к эпилептическим приступам, а также нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния [5]. Проблема детской эпилепсии является актуальной для Республики Беларусь: по данным исследования, посвященного изучению эпидемиологии эпилепсии среди детского населения в Республике Беларусь, за 2009–2014 гг. среднее количество страдающих эпилепсией детей составило 4344 человека [17]. При этом ежегодная заболеваемость эпилепсией в Республике Беларусь составляет 0,35 новых случая на 1000 детского населения, распространенность – 2,4 на 1000 детского населения (полученные результаты сопоставимы с общемировыми данными) [17]. Отдельное место занимает проблема устойчивости эпилепсии к лечению с применением противоэпилептических лекарственных средств, примерно у 30% детей отмечается фармакорезистентная эпилепсия [2, 11]. Критерием фармакорезистентной эпилепсии является отсутствие терапевтического эффекта от назначения правильно подобранных и хорошо переносимых двух противоэпилептических лекарственных средств, применяемых в монотерапии или в сочетании друг с другом [2, 11]. Наличие у пациента детского возраста фармакорезистентной эпилепсии является показанием к применению немедикаментозных методов лечения, одним из которых является кетогенная диета (КД) [3, 12]. Считается, что КД реализует свой терапевтический потенциал через эндогенные противосудорожные механизмы, активируемые кетоновыми телами, полиненасыщенными жирными кислотами и глюкозой [1, 15]. Изменения в метаболизме достигаются за счет жиров, выступающих в КД как основной источник энергии. Чаще всего для лечения фармакорезистентной эпилепсии применяется КД 3:1 или 4:1, что означает отношение в рационе массы жиров к суммарной массе белков и углеводов 3:1 или 4:1 [6, 9, 14]. За последние десятилетия был выполнен ряд клинических и экспериментальных исследований, свидетельствующих о наличии у КД достоверного противосудорожного эффекта, однако, несмотря на растущий интерес к КД, остается малоизученным ряд важных вопросов, связанных с данным методом лечения фармакорезистентной эпилепсии: ключевые для КД показатели кетоза (кетонурия и кетонемия) и гликемии, позволяющие достичь целевого снижения припадков на 50%, до сих пор остаются diskutabelными [4, 8, 10].

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить взаимосвязь между изменениями обмена веществ на фоне приема кетогенного рациона и противосудорожным действием КД, а также установить величины метаболических показателей, сопряженные со снижением частоты припадков более чем на 50%.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 24 пациента, принимающих КД для лечения фармакорезистентной эпилепсии. За период 2019 г. диетотерапия фармакорезистентной эпилепсии была предложена

32 пациентам: у 4 пациентов причиной отказа стало нежелание родителей менять привычный рацион пациента, у 2 – опасение возможных нежелательных реакций, связанных с КД, родители 2 пациентов отказались в силу других причин.

Критерием включения в исследование было наличие у пациента фармакорезистентной эпилепсии, письменного информированного согласия законных представителей пациента, а также отсутствие соматических противопоказаний (согласно рекомендациям Международной группы, исследующей КД) [7]. Противопоказанием к применению КД является наличие у пациента почечной и/или печеночной недостаточности (любой степени). Также не рекомендуется применять КД для лечения фармакорезистентной эпилепсии у пациентов с тяжелым общесоматическим статусом, обусловленным инфекционным заболеванием, кахексией и/или терминальным состоянием [7].

Все пациенты получали КД 3:1, разработанную для них врачом-диетологом. Этап инициации КД происходил на базе РНПЦ неврологии нейрохирургии, с последующим переходом на амбулаторный этап лечения. Противосудорожное действие КД изучалось посредством оценки влияния КД на частоту припадков. Оценка противосудорожного действия КД производилась по данным дневников припадков за каждый квартал наблюдения. Суммарная частота припадков за квартал до начала КД выступила в качестве исходного показателя, относительно которого в дальнейшем рассчитывалось снижение частоты припадков. Терапевтический эффект считался достигнутым при снижении частоты припадков >50%. Данные о частоте приступов в абсолютных числах как до начала лечения, так и в ходе диетотерапии были конвертированы в проценты, за 100% была принята исходная частота припадков до начала приема КД.

В ходе исследования производился динамический мониторинг уровней кетонурии, кетонемии и гликемии, результаты измерения которых заносили в специально разработанный дневник. В течение первых двух недель вышеуказанные измерения производились ежедневно, в дальнейшем 1 раз в 3 дня. Показатели кетонемии, кетонурии и гликемии, которые приводятся в данном исследовании, представляют собой усредненный результат динамического мониторинга (за один квартал выполнялось около четырех десятков измерений кетонемии, кетонурии и гликемии).

Первоначальный анализ данных осуществлялся при помощи методов описательной статистики и проверки нормальности распределения [13, 16]. Нормальность распределения оценивали по критерию Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса, критерию Шапиро – Уилка и визуальному анализу гистограмм и графиков нормальной вероятности [13, 16]. Полученные в ходе исследования данные не имели нормального распределения, вследствие чего для статистического анализа были применены непараметрические методы статистического анализа: критерий Манна – Уитни (U-критерий) для независимых групп, критерий Вилкоксона (t-критерий) для зависимых групп, критерий Краскела – Уоллиса (H-критерий) для сравнения между несколькими группами, точный критерий Фишера – для оценки качественного признака, метод ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ) – для оценки взаимосвязи

между показателями [13, 16]. Количественные результаты исследования приведены согласно рекомендациям для ненормального распределения: медиана, нижний (25-й процентиль) и верхний (75-й процентиль) квартили [13, 16]. Пороговое значение уровня значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез было принято за 0,05 [13, 16]. Статистическая обработка полученных результатов была выполнена с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлена достоверная динамика относительно исходных данных: за I квартал лечения медиана снижения частоты припадков составила 48% [24,1; 86,5] (Wilcoxon-test  $p<0,05$ ), за II – 44,2% [23,9; 85,9] ( $p<0,05$ ), за III – 48% [24,5; 84,5] ( $p<0,05$ ), за IV квартал 49,5% [24,8; 84,3] ( $p<0,05$ ) и за VI квартал 50% [23; 81] ( $p<0,05$ ). При этом достоверных отличий по противосудорожному действию КД между всеми кварталами наблюдения не получено (Kruskal – Wallis test  $p=0,9$ ).

Изучение изменения обмена веществ пациентов, получающих КД для лечения фармакорезистентной эпилепсии, позволило установить уровни метаболических показателей (кетонурия, кетонемия, гликемия), сопряженных с достоверным снижением частоты припадков более чем на 50%. В исследуемой выборке медиана уровня кетонурии за I квартал составила 3,9+ [3,8; 4], за II квартал 3,9+ [3,85; 4], за III квартал 3,9+ [3,8; 4], за IV 3,9+ [3,85; 4] и 3,9+ [3,8; 4] за VI квартал лечения. При этом за весь период наблюдения не выявлено статистически достоверных отличий между кварталами (H-критерий,  $p=0,98$ ). Установлена умеренная, прямая, статистически значимая связь между уровнем кетонурии и величиной снижения частоты припадков: за I ( $r_s=0,65$ ;  $p<0,05$ ), II ( $r_s=0,69$ ;  $p<0,05$ ), III ( $r_s=0,59$ ;  $p<0,05$ ), IV ( $r_s=0,54$ ;  $p<0,05$ ) и VI ( $r_s=0,58$ ;  $p<0,05$ ) кварталы лечения. Учитывая вышеуказанные данные, была выдвинута гипотеза, что стабильный уровень кетонурии в 4+ и является той самой величиной, при которой КД проявляет свою терапевтическую эффективность. Для подтверждения данной гипотезы был выполнен анализ распределения пациентов по уровням кетонурии 4+ и менее 4+ среди группы лиц, достигших целевого снижения частоты припадков на  $\geq 50\%$  и нет. Применение точного критерия Фишера выявило, что среди группы пациентов, достигших снижения частоты припадков  $\geq 50\%$ , количество пациентов со средним уровнем кетонурии в 4+ было достоверно больше, чем среди группы пациентов, не достигших целевого терапевтического эффекта КД, что указано в табл. 1.

Практическая значимость полученных результатов заключается в том, что пациенту с фармакорезистентной эпилепсией для достижения терапевтического эффекта КД необходим стабильный уровень кетонурии 4+.

В исследуемой выборке медиана уровня кетонемии за I квартал составила 2,75 ммоль/л [2,3; 3,6], за II квартал 2,8 ммоль/л [2,4; 3,5], за III квартал 2,8 ммоль/л [2,45; 3,5], IV 2,7 ммоль/л [2,5; 3,5] и 2,8 ммоль/л [2,45; 3,5] за VI квартал лечения, при этом за весь период наблюдения не выявлено статистически достоверных отличий между кварталами (Kruskal – Wallis test  $p=0,97$ ). Установлена сильная, прямая, статистически значимая связь между уровнем кетонемии и величиной снижения



Таблица 1

Распределение пациентов по уровню кетонурии в зависимости от терапевтического эффекта КД

	Эффект достигнут		Нет эффекта		p
	кетонурия 4+	кетонурия <4+	кетонурия 4+	кетонурия <4+	
I кв.	9	3	2	10	0,0061*
II кв.	9	3	1	11	0,0014*
III кв.	9	3	1	11	0,0014*
IV кв.	9	3	2	10	0,0061*
VI кв.	9	3	1	11	0,0014*

Примечание: \* имеются достоверные отличия между группами по точному критерию Фишера,  $p < 0,05$ .

Table 1

Distribution of patients by the level of ketonuria depending on the therapeutic effect of ketogenic diet

	Effect is achieved		No effect		p
	ketonuria 4+	ketonuria <4+	ketonuria 4+	ketonuria <4+	
I quarter	9	3	2	10	0.0061*
II quarter	9	3	1	11	0.0014*
III quarter	9	3	1	11	0.0014*
IV quarter	9	3	2	10	0.0061*
VI quarter	9	3	1	11	0.0014*

Note: \* there are significant differences between groups according to Fisher's exact test,  $p < 0.05$ .

частоты припадков: за I ( $r_s=0,89$ ;  $p < 0,05$ ), II ( $r_s=0,87$ ;  $p < 0,05$ ), III ( $r_s=0,86$ ;  $p < 0,05$ ), IV ( $r_s=0,85$ ;  $p < 0,05$ ) и VI ( $r_s=0,87$ ;  $p < 0,05$ ) кварталы лечения.

Для определения уровня кетонемии, сопряженного с достаточным противосудорожным эффектом КД, исследуемая выборка была подразделена на две группы. В первую группу вошли пациенты, достигшие целевого снижения частоты припадков на 50% и более, а во вторую группу, соответственно, вошли лица с недостаточным противосудорожным действием КД. У пациентов первой группы медиана показателя кетонемии за I квартал составила 3,6 ммоль/л [3; 3,9], за II 3,5 ммоль/л [3,1; 3,9], за III 3,5 ммоль/л [3,2; 3,9], за IV 3,5 ммоль/л [3; 3,9] и 3,5 ммоль/л [3,15; 3,9] за VI квартал лечения, достоверных отличий по уровню кетонемии между кварталами не обнаружено (Kruskal – Wallis test,  $p=0,98$ ). Среди пациентов второй группы медиана уровня кетонемии за I квартал была 2,3 ммоль/л [2,2; 2,7], за II 2,5 ммоль/л [2,2; 2,7], за III 2,4 ммоль/л [2,3; 2,65], за IV 2,6 ммоль/л [2,2; 2,7] и 2,45 ммоль/л [2,2; 2,7] за VI квартал лечения, достоверных отличий по уровню кетонемии между кварталами не получено (Kruskal – Wallis test,  $p=0,95$ ). При сравнении показателей содержания кетоновых тел в крови у пациентов первой группы и второй группы было установлено, что в ходе лечения медианы уровней кетонемии у пациентов первой группы были достоверно выше, чем у пациентов второй группы (Mann – Whitney test, первый  $p=0,00015$ ; второй  $p=0,00013$ ; третий  $p=0,0001$ ; четвертый  $p=0,0001$ ; шестой  $p=0,0001$  кварталы наблюдения). За весь период наблюдений медиана уровня кетонемии в исследуемой выборке составила 3 ммоль/л [2,4; 3,5]. Учитывая, что нами не было получено достоверных отличий между уровнями кетонемии между кварталами, а также наличие прямой, достоверной корреляции между снижением частоты припадков и уровнем кетоновых тел в крови,

**Таблица 2**  
**Распределение пациентов по уровню кетонемии в зависимости от терапевтического эффекта КД**

	Эффект достигнут		Нет эффекта		p
	кетонемия ≥3 ммоль/л	кетонемия <3 ммоль/л	кетонемия ≥3 ммоль/л	кетонемия <3 ммоль/л	
I кв.	10	2	1	11	0,0003*
II кв.	9	3	1	11	0,0014*
III кв.	9	3	2	10	0,0061*
IV кв.	10	2	1	11	0,0003*
VI кв.	10	2	1	11	0,0003*

Примечание: \* имеются достоверные отличия между группами по точному критерию Фишера, p<0,05.

**Table 2**  
**Distribution of patients by the level of ketonemia depending on the therapeutic effect of ketogenic diet**

	Effect is achieved		No effect		p
	ketonemia ≥3 mmol/l	ketonemia <3 mmol/l	ketonemia ≥3 mmol/l	ketonemia <3 mmol/l	
I quarter	10	2	1	11	0.0003*
II quarter	9	3	1	11	0.0014*
III quarter	9	3	2	10	0.0061*
IV quarter	10	2	1	11	0.0003*
VI quarter	10	2	1	11	0.0003*

Note: \* there are significant differences between groups according to Fisher's exact test, p<0.05.

данный показатель был использован как критерий для сравнения по точному тесту Фишера. Применение точного критерия Фишера выявило, что среди группы пациентов, достигших снижения частоты припадков ≥50%, количество пациентов с уровнем кетонемии в ≥3 ммоль/л было достоверно больше, чем среди группы пациентов, не достигших целевого терапевтического эффекта КД (табл. 2).

В исследуемой выборке медиана уровня гликемии за I квартал составила 4,25 ммоль/л [4; 4,5], за II квартал 4,2 ммоль/л [3,95; 4,4], за III квартал 4,25 ммоль/л [3,95; 4,4], за IV 4,2 ммоль/л [4; 4,5] и 4,2 ммоль/л [4; 4,4] за VI квартал лечения, при этом за весь период наблюдения не выявлено статистически достоверных отличий между кварталами (Kruskal – Wallis test p=0,2). Установлена обратная, статистически значимая связь между уровнем гликемии и величиной снижения частоты припадков: за I ( $r_s=-0,89$ ; p<0,05), II ( $r_s=-0,56$ ; p<0,05), III ( $r_s=-0,74$ ; p<0,05), IV ( $r_s=-0,65$ ; p<0,05) и VI ( $r_s=-0,69$ ; p<0,05) кварталы лечения.

Для определения уровня гликемии, сопряженного с достаточным противосудорожным эффектом КД, исследуемая выборка была подразделена на две группы. В первую группу вошли пациенты, достигшие целевого снижения частоты припадков на 50% и более, а во вторую группу, соответственно, вошли лица с недостаточным противосудорожным действием КД. У пациентов первой группы медиана показателя гликемии за I квартал составила 4 ммоль/л [4; 4,1], за II 4 ммоль/л [3,9; 4], за III 3,95 ммоль/л [3,9; 4,1], за IV 4 ммоль/л [3,9; 4] и 4 ммоль/л [3,9; 4,1] за VI квартал лечения, достоверных отличий по уровню гликемии между кварталами не обнаружено (Kruskal – Wallis test, p=0,74). Среди пациентов второй группы медиана уровня гликемии за I квартал была

**Таблица 3**  
**Распределение пациентов по уровню гликемии в зависимости от терапевтического эффекта КД**

	Эффект достигнут		Нет эффекта		p
	гликемия ≤4,2 ммоль/л	гликемия >4,2 ммоль/л	гликемия ≤4,2 ммоль/л	гликемия >4,2 ммоль/л	
I кв.	9	3	2	10	0,0061*
II кв.	9	3	1	11	0,0014*
III кв.	9	3	2	10	0,0061*
IV кв.	8	4	2	10	0,018*
VI кв.	9	3	2	10	0,0061*

Примечание: \* имеются достоверные отличия между группами по точному критерию Фишера, p<0,05.

**Table 3**  
**Distribution of patients by the level of glycaemia depending on the therapeutic effect of ketogenic diet**

	Effect is achieved		No effect		p
	glycaemia ≤4.2 mmol/l	glycaemia >4.2 mmol/l	glycaemia ≤4.2 mmol/l	glycaemia >4.2 mmol/l	
I quarter	9	3	2	10	0.0061*
II quarter	9	3	1	11	0.0014*
III quarter	9	3	2	10	0.0061*
IV quarter	8	4	2	10	0.018*
VI quarter	9	3	2	10	0.0061*

Note: \* there are significant differences between groups according to Fisher's exact test, p<0.05.

4,5 ммоль/л [4,4; 4,55], за II 4,4 ммоль/л [4,2; 4,5], за III 4,4 ммоль/л [4,3; 4,55], за IV 4,4 ммоль/л [4,3; 4,6] и 4,4 ммоль/л [4,25; 4,5] за VI квартал лечения, достоверных отличий по уровню гликемии между кварталами не получено (Kruskal – Wallis test, p=0,41). При сравнении показателей гликемии крови у пациентов первой группы и второй группы было установлено, что в ходе лечения медианы уровней гликемии у пациентов первой группы были достоверно выше, чем у пациентов второй группы (Mann – Whitney test, первый p=0,000032 ; второй p=0,0014; третий p=0,00019; четвертый p=0,0001; шестой p=0,0004 кварталы наблюдения). За весь период наблюдений медиана уровня гликемии в исследуемой выборке составила 4,2 ммоль/л [4; 4,5]. Учитывая, что нами не было получено достоверных отличий между уровнями гликемии между кварталами, а также наличие обратной, достоверной корреляции между снижением частоты припадков и уровнем глюкозы в крови, данный показатель был использован как критерий для сравнения по точному тесту Фишера. Применение точного критерия Фишера выявило, что среди группы пациентов, достигших снижения частоты припадков ≥50%, количество пациентов с уровнем гликемии ≤4,2 ммоль/л было достоверно больше, чем среди группы пациентов, не достигших целевого терапевтического эффекта КД (табл. 3).

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлена статистически значимая связь между показателями, отражающими изменения обмена веществ у пациента, получающего КД (кетонурия, кетонемия и гликемия), и противосудорожным действием метода. Продемонстрировано, что уровень кетонурии 4+, уровень

кетонемии  $>3$  ммоль/л и что уровень гликемии  $\leq 4,2$  ммоль/л достоверно сопряжены со снижением частоты припадков более чем на 50% при применении КД для лечения фармакорезистентной эпилепсии у детей. Практическая значимость этих данных заключается в том, что с целью обеспечения хорошего противосудорожного действия КД рацион пациента должен быть сформирован так, чтобы поддерживать уровни кетонии, кетонемии и гликемии согласно вышеуказанным величинам.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Bough K.J., Rho J.M. (2007) Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia*, vol. 48, iss. 1, pp. 43–58.
2. Kwan P. (2010) Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia*, vol. 51, iss. 6, pp. 1069–1077.
3. Freeman J. (2007) The ketogenic diet: One decade later. *Pediatrics*, vol. 119, iss. 3, pp. 535–543.
4. Gilbert D.L., Pyzik P.L., Freeman J.M. (2000) The ketogenic diet: seizure control correlates better with serum beta-hydroxybutyrate than with urine ketones. *J. Child. Neurol.*, vol. 15, iss. 12, pp. 787–790.
5. Fisher R.S. (2014) ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, vol. 55, iss. 4, pp. 475–482.
6. Kossoff E.H. (2011) *Ketogenic diets. Treatment for epilepsy and other disorders*. New York: Demos Medical Publishing, 341 p.
7. Kossoff E.H. (2009) Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the international ketogenic diet study group. *Epilepsia*. Blood beta-hydroxybutyrate correlates better with seizure reduction due to ketogenic diet than do ketones in the urine / van Delft R. // *Seizure*. 2010. Vol. 19, iss. 1, pp. 36–39.
8. Pfeifer H.H., Thiele E.A. (2005) Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology*, vol. 65, iss. 11, pp. 1810–1812.
9. Swink T., Vining E., Freeman J. (1997) The ketogenic diet. *Adv. Pediatr.*, vol. 44, pp. 297–329.
10. Buchhalter J.R. (2017) The relationship between D-beta-hydroxybutyrate blood concentrations and seizure control in children treated with the ketogenic diet for medically intractable epilepsy. *Epilepsia Open*, vol. 2, iss. 3, pp. 317–321.
11. Wirrell E. (2013) Predicting pharmacoresistance in pediatric epilepsy. *Epilepsia*, vol. 54, suppl. 2, pp. 19–22.
12. Ajvazyan S., Luk'yanova E., Shiryayev YU. (2014) Sovremennye vozmozhnosti lecheniya farmakorezistentnoj epilepsii u detej [Modern possibilities of treatment of pharmacoresistant epilepsy in children]. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*, vol. 6, no 1, pp. 34–43.
13. Glanc S. (1998) *Mediko-biologicheskaya statistika: per. s angl.* [Medical-biological statistics: translation from English]. Moscow: Praktika, 459 p.
14. Lihachev S. (2018) Ketogennaya dieta pri lechenii farmakorezistentnoj epilepsii u detej [Ketogenic diet in the treatment of pharmacoresistant epilepsy in children]. *Nevrologiya i neirohirurgiya. Vostochnaya Evropa*, 8, no 1, pp. 49–59.
15. Lihachev S., Kulikova S., Zajcev I., Belaya S. (2017) Teoreticheskoe obosnovanie primeneniya ketogennoj diety v lechenii farmakorezistentnoj epilepsii u detej [Theoretical justification of using ketogenic diet in the treatment of pharmacoresistant epilepsy in children]. *Nevrologiya i neirohirurgiya Vostochnaya Evropa*, vol. 7, no 1, pp. 171–183.
16. Rebrova O. (2002) *Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. Use of the software package STATISTICA]. Moscow: MediaSfera, 312 p.
17. SHalkevich L., Kudlach A., Volchok V. (2016) Epidemiologiya epilepsii v detskoj populyacii Respubliki Belarus' [Epidemiology of epilepsy in the pediatric population of the Republic of Belarus]. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*, vol. 116, no 11, pp. 98–102.

---

Поступила/Received: 24.11.2020  
Контакты/Contacts: garikzaitcev@yandex.ru

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.10.4.034>  
УДК 616.853

Козырева И.В., Куликова С.Л., Лихачев С.А., Белая С.А., Свинковская Т.В., Савченко М.А.,  
Зайцев И.И.  
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Kozyreva I., Kulikova S., Likhachev S., Belaja S., Svinkovskaja T., Savchenko M., Zaitsev I.  
Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

## Оценка когнитивных функций у детей с эпилепсией и продолженной спайк-волновой активностью в фазу медленного сна

Assessment of Cognitive Functions in Children with Epilepsy and Prolonged Spike-Wave Activity during Slow Wave Sleep

### Резюме

**Введение.** Одной из причин когнитивных и поведенческих нарушений у детей является продолженная спайк-волновая активность в фазу медленного сна (CSWS).

**Цель.** Выбор методов оценки когнитивных функций у детей с эпилепсией и CSWS.

**Материалы и методы.** По результатам анализа существующих методик выбрана методика Ж.М. Глозман, которая включает общую характеристику ребенка, исследование праксиса, гнозиса, речи, памяти и интеллекта. Методика позволяет провести как качественную, так и количественную оценку когнитивных функций у детей разного возраста.

**Результаты.** Приведен пример исследования когнитивных функций по методике Ж.М. Глозман у ребенка 5 лет с фокальной эпилепсией и CSWS. Тестирование когнитивных функций показало, что у пациента до терапии имелись выраженные нарушения всех сфер высших корковых функций, но с преимущественным нарушением праксиса правой руки, орального праксиса и фонематического слуха, что коррелировало с диффузной CSWS высокого индекса с амплитудным преобладанием в теменно-височной области слева. На фоне лечения произошло улучшение более чем на 50% в поведении и речи. Низкий процент динамики в сфере гнозиса – 12% и праксиса (за счет орального праксиса) – 40% коррелирует с данными ЭЭГ после лечения.

**Заключение.** Методика Ж.М. Глозман может применяться как для оценки когнитивных функций у детей с эпилепсией и CSWS, так и для оценки динамики в ходе лечения.

**Ключевые слова:** эпилепсия, продолженная спайк-волновая активность в фазу медленного сна, CSWS, когнитивные функции, Ж.М. Глозман, праксис, гнозис, память, речь, интеллект, апраксия.

### Abstract

**Introduction.** Continued spike wave activity during slow wave sleep (CSWS) is one of the causes of cognitive and behavioral impairment in children.

**Purpose.** Choice of the methods for assessing cognitive functions in children with epilepsy and CSWS.



**Materials and methods.** After analysis of the existing techniques, J.M. Glozman technique was selected, which includes the general characteristics of the child, the study of praxis, gnosis, speech, memory and intelligence. The technique lets to conduct both qualitative and quantitative assessment of cognitive functions in children of different ages.

**Results.** An example of the study of cognitive functions with the method of Zh.M. Glozman in a 5-year-old child with focal epilepsy and CSWS was presented. Testing of cognitive functions showed that the patient had pronounced impairments in all areas of higher cortical functions before therapy, but with a predominant impairment of the right hand praxis, oral praxis, and phonemic hearing, which correlated with diffuse CSWS of a high index with amplitude predominance in the parietotemporal region on the left. During treatment, there was an improvement of more than 50% in behavior and speech. A low percentage of dynamics in the field of gnosis – 12% and praxis (due to oral praxis) – 40% correlates with EEG data after treatment.

**Conclusion.** Zh.M. Glozman technique can be used to assess cognitive functions in children with epilepsy and CSWS and to assess the dynamics during treatment.

**Keywords:** epilepsy, continued spike-wave activity during slow wave sleep, CSWS, cognitive function, J.M. Glozman, praxis, gnosis, memory, speech, intelligence, apraxia.

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Согласно отчету целевой группы по нейропсихиатрическим исследованиям ILAE, распространенность психиатрических и поведенческих нарушений у детей с эпилепсией составляет около 35–50% [1]. Причинами когнитивных нарушений у детей с эпилепсией могут быть: этиология самого заболевания, приступы эпилепсии, интериктальная эпилептиформная активность, побочное действие лекарств и сочетание нескольких причин [2]. Одной из причин когнитивных и поведенческих нарушений является продолженная (интериктальная) спайк-волновая активность в фазу медленного сна (CSWS). CSWS нарушает пластические функции сна и приводит к нарушению процессов синаптогенеза в мозге ребенка [3]. Долгосрочные наблюдения за пациентами с CSWS показали, что в 54% случаев наблюдаются поведенческие проблемы, в 37,5% имеется умственная отсталость, в 33% неспособность к обучению, в 17% нарушение координации, в 12,5% нарушение речи. [4]. Описаны расстройство аутистического спектра [5], приобретенный лобный синдром, трудности в обучении с диспраксией, дискалькулией, дислексией и другими нарушениями корковых функций [6].

Изначально считалось, что только диффузная высокого индекса (более 85% медленного сна) CSWS может вызвать развитие энцефалопатии. Однако в последующем многие исследования указывали на то, что и региональная CSWS может вызвать локальные когнитивные нарушения, указывался более низкий индекс CSWS (менее 85%, а позже и менее 50%) [7, 8]. Зачастую без специальной батареи тестов невозможно выявить нарушение отдельных когнитивных функций. Одним из ярких примеров этого является публикация в журнале *Epileptic disorders* случая избирательной кандзи-дисграфии у двух японских мальчиков. В результате тонкого нейропсихологического тестирования у пациентов с нормальным интеллектом, без проблем с чтением и письмом на японском языке Кана, была выявлена приобретенная дисграфия на языке кандзи (китайских иероглифов). Учитывая результаты нейропсихологического

тестирования, была проведена функциональная МР-томография, которая показала функциональную дисфункцию этой области. При ЭЭГ-мониторировании зарегистрирована региональная CSWS в левой задней височной области. Кандзи-дисграфия была успешно устранена у одного пациента с помощью только противосудорожной терапии, у другого – в комбинации с адренокортикотропным гормоном [9]. С.А. Tassinari в последующем опубликовал свои комментарии к этому сообщению, где подчеркнул роль региональной CSWS в развитии определенной когнитивной дисфункции и важность раннего выявления локальных функциональных нарушений, в том числе с помощью нейропсихологического тестирования с целью последующего лечения [10].

Большинство исследований, посвященных изучению CSWS, анализирует характер электроэнцефалографических изменений при данной патологии, и лишь небольшое число публикаций направлено на изучение когнитивных нарушений: закономерностей их развития, особенностей проявлений и методов анализа [11]. Перед исследователем всегда стоит трудный выбор в определении наиболее подходящей методики для оценки когнитивных функций при заболеваниях нервной системы. Согласно литературным данным, наиболее используемыми методиками оценки когнитивных функций являются тесты интеллекта Векслера (WISC-IV, WIPSI-III); «Комплексная фигура Рея – Остеррица» (ROCFT) и нейропсихологическая оценка развития (NEPSY-II) [12]. В случае изучения эпилепсии с CSWS большинство исследователей также использовали тест Векслера [13–17].

Первый вариант шкалы Векслера, известный как шкала интеллекта Векслера – Бельвью, был опубликован еще в 1939 г. Затем шкала претерпела множество модификаций. В настоящее время существуют 3 варианта теста Векслера: тест WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale), предназначенный для тестирования взрослых (от 16 до 64 лет); тест WISC (Wechsler Intelligence Scale for Children) – для тестирования детей и подростков (от 6,5 до 16,5 года); тест WPPSI (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence) для детей от 4 до 6,5 года. Детский вариант теста Векслера WISC включает 12 субтестов: осведомленность, понимание, арифметический, сходство, словарь, повторение цифр, недостающие детали, последовательные картинки, кубики Кооса, складывание фигур, кодирование, лабиринты. Выполнение каждого субтеста оценивают в баллах с помощью специальных таблиц. Затем рассчитывают интеллектуальный показатель (IQ): вербальный, невербальный и общий. Низкий количественный балл по одному или нескольким субтестам свидетельствует об определенном типе нарушений.

Тест Векслера, как и большинство зарубежных методик, в большей степени нацелен на количественную (психометрическую) оценку когнитивных функций. Методики с количественной оценкой имеют свои преимущества. Большинство тестов, использующих количественную оценку, было проверено на валидность. Процедура проведения этих тестов стандартизирована, результаты выполнения подвергаются количественной обработке, что позволяет с легкостью использовать тесты в исследовательских и клинических целях.

Однако наряду с вышеперечисленными преимуществами количественная оценка тестов в ряде случаев не позволяет отразить всю диагностически значимую качественную специфику выполнения теста,

превращаясь в довольно формальную балльную оценку [18]. Кроме того, тест Векслера не позволяет выполнить оценку когнитивных функций у ребенка младшего возраста, у пациентов с выраженными нарушениями психоречевого развития.

Психометрическим методам анализа противопоставляются луриевские методы нейропсихологического исследования. Основатель отечественной школы нейропсихологии А.Р. Лурия, разработав теорию трех блоков мозга (I блок – регуляции и тонуса, II блок – приема, переработки и хранения информации, III блок – программирования, регуляции и контроля), концептуально обосновал методологию и кардинальные пути развития нейропсихологического анализа. А.Р. Лурия создал батарею тестов, в основе которой лежит качественный анализ когнитивных функций. С помощью качественного подхода к диагностике решается в первую очередь дифференциально-диагностическая задача: в результате обследования выявляются базисные патогенные факторы, а не актуальный уровень знаний и умений. Ведь внешние и патохарактерологические особенности ребенка, и социальная запущенность, и первичная несостоятельность пространственных представлений и фонематического слуха или избирательности памяти могут проявляться одинаково [19].

В структуру батареи тестов А.Р. Лурия включил оценку эмоциональной сферы и поведения, латеральные предпочтения, двигательные функции (кинестетический, кинетический, пространственный праксис), гнозис (тактильный, зрительный, слуховой, пространственный), память, речь, интеллект. Метод диагностики по Лурия включает наблюдение за пациентом, «диалоговое взаимодействие с больным», гибкий подход с использованием различных заданий на одну функцию специфичных для каждого обследуемого.

Психометрической версией луриевских методов на английском языке является батарея тестов Лурия – Небраска (Luria – Nebraska neuropsychological battery; LNNB), включающая 269 проб для обследования взрослых и 149 тестов для детей 8–12 лет. Сочетание количественного и качественного анализа лежит в основе разработанной в 1980 г. в Финляндии и стандартизованной на больших выборках детей разного возраста в США батареи NEPSY (Developmental neuropsychological assessment), а в последующем NEPSY II [20].

Учитывая необходимость динамического наблюдения, в последующем и в России была создана методика с балльной оценкой – экспресс-диагностика «Лурия-90». Также батарея тестов была дополнена его учениками – А.С. Цветковой, Н.К. Корсаковой, Э.Г. Симерницкой. В настоящее время в России и за рубежом применяются модификации классического нейропсихологического обследования Л.С. Цветковой, Е.Д. Хомской, А.В. Семенович, Ж.М. Глозман, Н.Я. Семаго, М.М. Семаго и др. [21].

Большинство специалистов (68%) предпочитает варьировать набор используемых тестов в зависимости от конкретного случая и, как правило, имеет готовые батареи тестов для тестирования в том или ином случае. 20% специалистов используют гибкую батарею тестов, подбирая тесты каждый раз индивидуально. И лишь 11% специалистов предпочитают пользоваться фиксированной тестовой батареей для всех случаев.

Одной из наибольших трудностей при выборе теста был назван недостаток экологической валидности используемых тестов [18].

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выбор методов оценки когнитивных функций у детей с эпилепсией и CSWS.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При выборе подходящей методики для исследования когнитивных функций у детей с эпилепсией и CSWS мы руководствовались следующими критериями:

1. Тесты должны охватывать все области когнитивных функций: эмоционально-волевую сферу, праксис, гнозис, память, внимание, речь, интеллект.
2. Они должны быть легко выполнимы в клинических условиях.
3. Батарея тестов должна быть гибкой и чувствительной к возрасту.
4. В результате тестирования должна быть получена качественная оценка, которая позволит провести корреляцию с локализацией CSWS на ЭЭГ и данными МРТ головного мозга при структурной патологии.
5. Должна быть количественная оценка, которая поможет отследить динамику когнитивных функций в корреляции с изменениями ЭЭГ в результате лечения.
6. Методика должна быть валидизирована.

Учитывая широкий возрастной диапазон пациентов, которые могут иметь эпилепсию с CSWS (от 3 до 15 лет), различную степень выраженности нарушений интеллекта (от легкой дисфункции до глубокой умственной отсталости), наличие проявлений расстройства аутистического спектра, синдрома дефицита внимания и гиперактивности у ряда пациентов, нами была выбрана методика Ж.М. Глозман как наиболее соответствующая вышеуказанным критериям. Эта методика была разработана в лаборатории нейропсихологии факультета психологии МГУ имени М.В. Ломоносова и практически применяется с 1990 г. по настоящее время в нейропсихологических исследованиях взрослых и детей в России и за рубежом. Она базируется на тестах батареи А.Р. Лурия с оценкой латерального предпочтения, праксиса, гнозиса, памяти, интеллекта. Изданы протоколы исследования для детей разного возраста, в том числе дошкольного, начиная с 3 лет. В случае выраженных нарушений когнитивных функций проводят исследование по протоколу для более младшего возраста. Имеется подробное описание проб. Балльная оценка организована как система штрафов – от 0 до 3. Балл тем выше, чем хуже выполняется проба. Суммарный балл по каждой психической сфере делится на число проведенных проб. Схема тестирования включает в себя:

- общую характеристику ребенка (ориентировку, критичность, адекватность поведения и эмоциональных реакций, корректурную пробу);
- исследование движений и действий (праксис позы пальцев, проба кулак-ребро-ладонь, оральный праксиз, проба Хэда, рисунок по инструкции, проба на реакцию выбора, копирование дома);

- исследование гнозиса (предметный гнозис, акустический гнозис, идентификация эмоций по картинкам, буквенный и лицевой гнозис и др.);
- исследование речевых функций (оценка спонтанной и автоматизированной речи, проба на называние, понимание, понимание логико-грамматических конструкций, исследование письма и чтения);
- исследование памяти (тесты на запоминание слов, двигательную память, зрительную память, запоминание рассказа, отсроченное запоминание);
- исследование интеллекта (тест на понимание смысла рассказа, сюжета картинки, тест на выведение аналогий, обобщение и исключение понятий, серийный счет) [20, 22, 23].

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Приведем пример тестирования по методике Ж.М. Глозман. Пациент А., 5 лет, имеет отягощенный перинатальный анамнез в виде хронической фетоплацентарной недостаточности во время беременности. Роды в срок путем планового кесарева сечения. Вес при рождении 3240, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Самостоятельная ходьба с 9 мес. К 2 годам не было фразовой речи. Приступы эпилепсии с 3 лет: гемифациальные справа, фацио-брахиальные с вовлечением правой руки, затем присоединились приступы прекращения двигательной активности и внезапные падения, участились до 10 в день. На фоне дебюта эпилепсии ухудшились поведение (появились эмоциональная лабильность, эпизоды агрессии и истерик), речь (стала мало разборчивой, с ограниченным словарным запасом), моторика правой руки. В неврологическом статусе при первой госпитализации выявлены положительная верхняя проба Барре справа, неловкость в правой руке, симптом Бабинского положительный с 2 сторон, четче справа.

Были проведены обследования: МРТ головного мозга по программе «эпилепсия» – без патологии. При ЭЭГ-мониторировании сна и бодрствования в дебюте заболевания выявлены следующие особенности: во время бодрствования регистрируется высокоамплитудная эпилептиформная активность, по морфологии соответствующая доброкачественным эпилептиформным паттернам детства (ДЭПД), в левых задне-височно-теменных, центрально-теменных отведениях с распространением на правые теменные отведения. Сон – паттерн сна не дифференцируется. Регистрируется продолженная высокоамплитудная диффузная эпилептиформная активность в виде комплексов острая-медленная волна частотой 1,7–1,9 Гц с амплитудным преобладанием в левых задне-височно-теменных отведениях, индексом 95% (рис. 1). Был выставлен диагноз «фокальная эпилепсия с наличием фациальных, фацио-брахиальных, атонических приступов и приступов прекращения двигательной активности, с продолженной эпилептиформной активностью в фазу медленного сна, речевыми и поведенческими нарушениями (клинико-электроэнцефалографический симптомокомплекс псевдо-Леннокса)».

Фармакоанамнез: вальпроевая кислота – непродолжительная ремиссия, вальпроевая кислота с ламотриджином – аггравация приступов, вальпроевая кислота с леветирацетамом – частичный контроль над



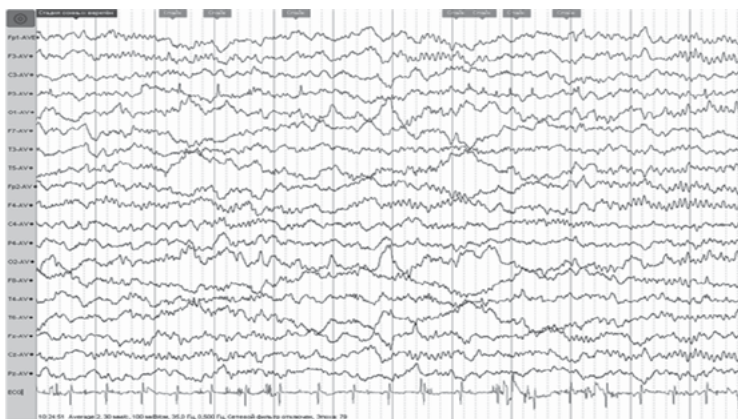


**Рис. 1. ЭЭГ сна до лечения**

**Fig. 1. EEG of sleep before treatment**

приступами, вальпроевая кислота с леветирацетамом и метилпреднизолоном – ремиссия, улучшение когнитивных и двигательных функций, поведения.

При проведении ЭЭГ-мониторирования через 6 мес. приема метилпреднизолона установлена положительная динамика: корковая ритмика соответствует возрасту. Эпилептиформной активности во время бодрствования нет. Сон дифференцирован на стадии. Во время сна в левой теменной области зарегистрированы низкоамплитудные комплексы по морфологии ДЭПД индексом 5–7% (рис. 2).



**Рис. 2. ЭЭГ сна после лечения**

**Fig. 2. EEG of sleep after treatment**

При первичном тестировании в возрасте 4,5 года пациент трудно вступает в контакт, вначале беседы негативен. Проявляет интерес к предложенным игрушкам, но быстро отвлекается. Гиперактивен. Называет свое имя и имя мамы. Не знает, где живет, сколько лет. Предпочитает манипулировать предметами левой рукой, хотя мама отмечает, что до приступов ведущей рукой была правая. Отмечаются отвлекаемость, низкая умственная работоспособность и концентрация внимания. Получены следующие результаты тестирования с применением методики Ж.М. Глозман.

1. Общая характеристика ребенка.

Суммарный балл до лечения составил  $8_{общ1} = (2 + 2 + 3 + 3) : 4 = 2,5$ ; при повторном обследовании  $8_{общ2} = (0 + 0 + 2 + 2) : 4 = 1$ . Улучшение на фоне лечения составило 60%.

2. Исследование движений и действий.

Отмечается моторная неловкость правой руки, отставание правой руки в реципрокной координации, проявления оро-лингво-буккомоторной диспраксии.

Суммарный балл для правой руки  $8_{дв1} = (3 + 3 + 3 + 3 + 3) : 5 = 3$  балла, после лечения  $8_{дв2} = (1,5 + 1,5 + 2 + 2 + 2) : 5 = 1,8$  балла. Для левой руки  $8_{дв1} = (3 + 1,5 + 3 + 2 + 2) : 5 = 2,3$ , после лечения  $(1,5 + 1,5 + 2 + 2 + 2) : 5 = 1,8$  балла. Улучшение на фоне лечения – 40%.

3. Исследование гнозиса.

Суммарный балл  $8_{гн1} = (2 + 2 + 3 + 3) : 4 = 2,5$ ;  $8_{гн2} = (1 + 1,5 + 2 + 1) : 4 = 1,4$ . Улучшение на фоне лечения – 12%.

4. Исследование речевых функций.

Речь при первом исследовании неразборчивая, произносит отдельные слова или короткие фразы из 2 слов, обеднен словарный запас, фонематические замены.

Суммарный балл  $8_{речь1} = (3 + 2 + 2 + 3) : 4 = 2,5$ ; балл после лечения  $8_{речь2} = (1 + 0 + 1 + 2) : 4 = 1$  балл. Улучшение на фоне лечения – 60%.

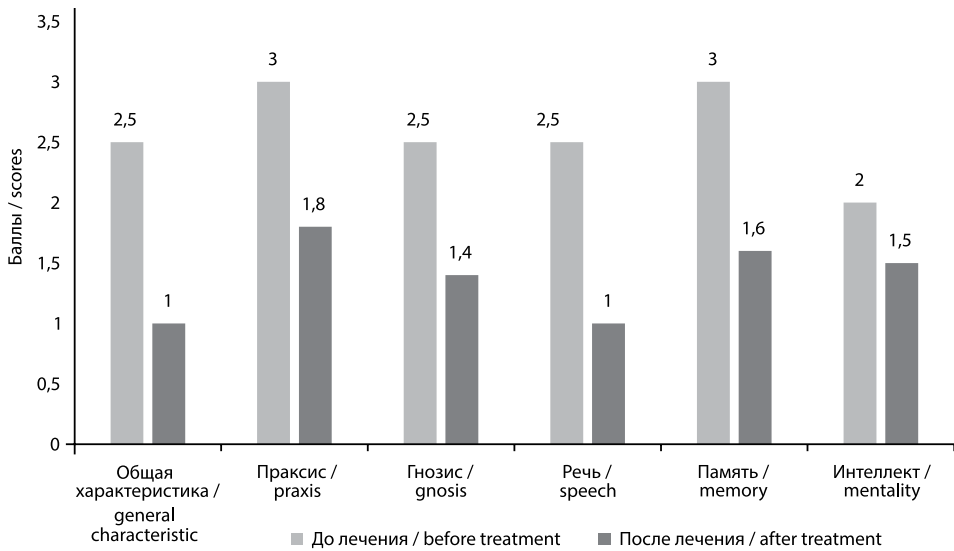
5. Исследование памяти. Отмечена невозможность запоминания при первом исследовании.

Суммарный балл  $8_{мн1} = (3 + 3 + 3 + 3) : 4 = 3$  до лечения; после  $8_{мн2} = (1,5 + 2 + 1,5 + 1,5) : 4 = 1,6$ . Улучшение на фоне лечения – 47%.

6. Исследование интеллекта.

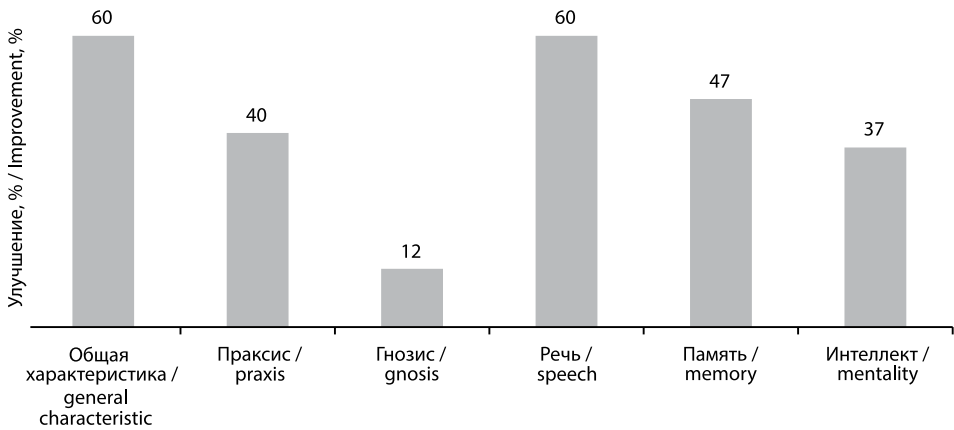
Суммарный балл  $8_{и1} = (2 + 2) : 2 = 2$  до лечения,  $8_{и2} = (1,5 + 1,5) : 2 = 1,5$  после. Улучшение на фоне лечения – 37% (рис. 3, 4).

Тестирование когнитивных функций показало, что у пациента А. до терапии имелись выраженные нарушения всех сфер высших корковых функций, но с преимущественным нарушением праксиса правой руки, орального праксиса и фонематического слуха, что может коррелировать с преимущественной локализацией CSWS в теменно-височной области слева: нарушение фонематического слуха можно связать с вовлечением левой височной доли, апраксию правой руки и оральную апраксию с вовлечением левой теменной доли. Также мы видим четкую положительную динамику на фоне лечения, как по результатам тестирования, так и по данным ЭЭГ. Улучшение произошло более чем на 50% в поведении и речи. Низкий процент динамики в сфере гнозиса – 12% и праксиса (за счет орального праксиса) – 40% коррелирует с данными ЭЭГ после лечения (остается невысокого индекса эпилептиформная активность в левой теменной области).



**Рис. 3. Оценка когнитивных функций на фоне лечения**

Fig. 3. Assessment of cognitive functions during treatment



**Рис. 4. Улучшение когнитивных функций на фоне лечения**

Fig. 4. Improvement of cognitive functions during treatment

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методика Ж.М. Глозман может применяться как для оценки когнитивных функций у детей с эпилепсией и CSWS, так и для анализа динамики в ходе лечения. Существенными преимуществами являются широкий возрастной диапазон, возможность выбора проб в зависимости от особенностей пациента, охват всех сфер высших психических функций, чувствительная балльная оценка результатов. С помощью

этой методики возможно провести как количественный анализ когнитивных нарушений, так и их топическую диагностику. В последующем возможно использование методики для обобщения результатов изучения корреляции когнитивных функций и CSWS для всех исследуемых пациентов.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Besag F, Aldenkamp A., Caplan R., Dunn D., Gobbi G., Sillanpää A. (2016) Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy: an ILAE Task Force Report. *Epileptic Disorders*, vol. 18, no 1, suppl. 1.
2. Ijff D.M., Aldenkamp A.P. (2013) Cognitive side-effects of antiepileptic drugs in children. *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 111, pp. 707–718.
3. Tassinari C., Cantalupo G., Rios-Pohl L. (2009) Encephalopathy with status epilepticus during slow sleep: The Penelope syndrome. *Epilepsia*, vol. 50, no 7, pp. 4–8.
4. Margari L., Buttiglione M., Legrottaglie A.R., Presicci A., Craig F., Curatolo P. (2012) Neuropsychiatric impairment in children with continuous spikes and waves during slow sleep: a long-term follow-up study. *Epilepsy Behav.*, vol. 25, no 4, pp. 558–62.
5. Deonna T., Roulet E. (2006) Autistic spectrum disorder: evaluating a possible contributing or causal role of epilepsy. *Epilepsy*, vol. 47, no 2, pp. 79–82.
6. Muhin K., Petruhin A., Holin A. (2011) *Epilepticheskie ehncefalopatii i skhoznie sindromy u detej* [Epileptic encephalopathies and similar syndromes in children]. Moscow: ArtService. (in Russian)
7. Shidlovskaya O. A., Belousova E. D. (2018) Epilepticheskij sindrom so spajk-volnovoj aktivnost'yu v fazu medlennogo sna [Epilepsy syndromes with continuous spike and wave activity during sleep]. *Epilepsy and paroxysmal conditions*, vol. 4, pp. 58–66.
8. Hirsch E., Caraballo R., Bernardina B.D., Lodenkemper T., Zuberi S.M. (2019) Encephalopathy related to Status Epilepticus during slow Sleep: from concepts to terminology. *Epileptic Disord*, Suppl. 1, pp. S5–S14.
9. Kuki I., Kawawaki H., Okazaki S., Ikeda H., Tomiwa K. (2014) Epileptic encephalopathy with continuous spikes and waves in the occipito-temporal region during slow-wave sleep in two patients with acquired Kanji dysgraphia. *Epileptic Disord.*, vol. 16, no 4, pp. 540–545.
10. Tassinari C.A., Cantalupo G., Rubboli G. (2015) Focal ESES as a selective focal brain dysfunction: a challenge for clinicians, an opportunity for cognitive neuroscientists. *Epileptic Disord*, vol. 17, no 3, pp. 345–347.
11. Arzimanoglou A., Cross Helen J. (2019) Cognitive impairment and behavioral disorders in Encephalopathy related to Status Epilepticus during slow Sleep: diagnostic assessment and outcome. *Epileptic Disord*, vol. 21.
12. Astaeva A., Soljannikov N. (2018) Klassifikaciya sovremennyh zarubezhnyh metodik detskoy nejrpsihologii v kontekste psihometricheskogo podhoda v psihodiagnostike detej [Classification of modern foreign methods of child neuropsychology in the context of the psychometric approach in the psychodiagnostics of children]. *Vestnik YUURGU Seriya "Psihologiya"*, vol. 11, no 1, pp. 33–50.
13. Giorgis V., Filippini, Macasaet J., Masnada S., Veggiotti P. (2017) Neurobehavioral consequences of continuous spike and waves during slow sleep (CSWS) in a pediatric population: A pattern of developmental hindrance. *Epilepsy Behav.* vol. 74, pp. 1–9.
14. Seegmüller C., Deonna T. (2012) Long-term outcome after cognitive and behavioral regression in nonlesional epilepsy with continuous spike-waves during slow-wave sleep. *Epilepsia*, vol. 53, no 6, pp. 1067–1076.
15. Farina E., Raglio A., Giovagnoli A.R. (2015) Cognitive rehabilitation in epilepsy: An evidence-based review. *Epilepsy Res.*, vol. 109, pp. 210–218.
16. Sillanpää M., Besag F., Aldenkamp A. (2016) Rochelle Caplan 4, David W Dunn 5, Giuseppe Gobbi 6 Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Epidemiology of psychiatric/behavioural disorder in children with epilepsy. *Epileptic Disord*. doi: 10.1684/epd.2016.0810.
17. Byars A.W., PhD1, Kelly C. (2008) The relationship between sleep problems and neuropsychological functioning in children with first recognized seizures. *Epilepsy Behav.*, vol. 13, no 4, pp. 607–613.
18. Ahutina T.V., Melikyan Z.A. (2012) Nejrpsihologicheskoe testirovanie: obzor sovremennyh tendencij. K 110-letiju [Neuropsychological testing: an overview of current trends. To the 110th anniversary of the birth of A.R. Luria]. *Clinical and special psychology*, vol. 1, no 2. URL: <https://psyjournals.ru/psyclin/2012/n2/52599.shtml>.
19. Semenov A.V. (2013) *Vvedenie v nejrpsihologiyu detskoo vozrasta* [Introduction to Childhood Neuropsychology]. Moscow: Genezis. (in Russian)
20. Glzman Zh.M. (2012) *Nejrpsihologicheskoe obsledovanie kachestvennaya i kolichestvennaya ocenka dannyh* [Neuropsychological examination: qualitative and quantitative assessment]. Moscow: Smysl. (in Russian)
21. Balashova E.YU., Kovyzina M.S. (2018) *Nejrpsihologicheskaya diagnostika v voprosah i otvetah* [Neuropsychological diagnostics in questions and answers]. Moscow: Genezis. (in Russian)
22. Glzman Zh.M., Potanina A. Yu., Soboleva A.E. (2008) *Nejrpsihologicheskaya diagnostika v doshkol'nom vozraste* [Neuropsychological diagnostics in preschool age]. SPB. Pitter. (in Russian)
23. Glzman Zh.M., Soboleva A.E. (2014) *Nejrpsihologicheskaya diagnostika v shkol'nom vozraste* [Neuropsychological diagnostics in school age]. SPB. Moscow. (in Russian)

---

Поступила/Received: 17.11.2020  
Контакты/Contacts: [ina.kozyrava@gmail.com](mailto:ina.kozyrava@gmail.com)

DOI: <https://doi.org/10.34883/Pl.2020.10.4.035>  
УДК 616.853-06:616.896-085.231.036-053.2

Кудлач А.И.<sup>1</sup>, Шалькевич Л.В.<sup>1</sup>, Литвинова О.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Городской клинический детский психиатрический диспансер, Минск, Беларусь

Kudlatch A.<sup>1</sup>, Shalkevich L.<sup>1</sup>, Litvinova O.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> City Clinical Children's Psychiatric Dispensary, Minsk, Belarus

# Эффективность противоэпилептических лекарственных средств у детей с эпилептическими нарушениями в сочетании с расстройствами аутистического спектра

Efficacy of Antiepileptic Drugs in Children with Epileptic Disorders in Combination with Autism Spectrum Disorders

## Резюме

**Цель.** Изучить эффективность применения противоэпилептических лекарственных средств (ПЭЛС) у детей с расстройствами аутистического спектра (РАС) в сочетании с эпилепсией (или субклиническими эпилептиформными изменениями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ)) и установить степень их влияния на неврологические и психические дисфункции. Провести сравнительный анализ результатов назначения конкретных ПЭЛС на неврологический и психический статус исследуемых пациентов путем сопоставления клинико-анамнестических данных до и после терапии ПЭЛС.

**Материалы и методы.** Проведен анализ эффективности противоэпилептических препаратов путем сопоставления параметров неврологической и психической семиотики у коморбидных пациентов до и после лечения.

**Результаты.** Выявлена эффективность противоэпилептических препаратов в отношении коррекции неврологического и психического статусов у пациентов детского возраста с сочетанием эпилептических нарушений и расстройств аутистического спектра. Статистически достоверно установлены нормализация неврологического статуса (уменьшение числа эпизодов транзиторных аффективных дистонических реакций, улучшение координаторной функции и снижение количества и выраженности моторных стереотипных актов и аномалий сенсорного восприятия), а также снижение уровня агрессии и аутоагрессии и нормализация функции сна. Определено, что препараты вальпроевой кислоты более эффективны в отношении достижения клинико-лабораторной ремиссии по приступам, а топираматы и производные иминостильбенов более активны в снижении агрессивности и аномалий сенсорного восприятия. Кроме того, топираматы относительно чаще снижают число моторных стереотипных актов и нормализуют цикл «сон – бодрствование».

**Выводы.** Благодаря проведенному исследованию установлена эффективность противоэпилептических лекарственных средств в отношении неврологической и психической семиотики расстройств аутистического спектра у детей с коморбидными вариантами эпилептических

нарушений. При этом отмечена сравнительно более высокая результативность топираматов в качестве корректоров неврологического и психического статусов у изучаемой группы пациентов.

**Ключевые слова:** дети, расстройства аутистического спектра, аутизм, эпилепсия, противосудорожные лекарственные средства, психические симптомы, неврологические симптомы.

---

### Abstract

**Purpose.** To study the effectiveness of the use of antiepileptic drugs (AEDs) in children with autism spectrum disorders (ASD) in combination with epilepsy (or subclinical epileptiform changes on the electroencephalogram (EEG)) and establish the degree of their effect on neurological and mental dysfunctions. To conduct a comparative analysis of the results of prescribing specific AEDs on the neurological and mental status of the studied patients by comparing clinical and anamnestic data before and after the AEDs therapy.

**Materials and methods.** The effectiveness of antiepileptic drugs was analyzed by comparing the parameters of neurological and mental semiotics in comorbid patients before and after treatment.

**Results.** The effectiveness of antiepileptic drugs in correction of neurological and mental status in pediatric patients with a combination of epileptic disorders and autism spectrum disorders was revealed. The normalization of neurological status (reduction of the number of transient affective dystonic reactions, improvement of coordination function, and reduction of the number and severity of motor stereotypical acts and sensory perception anomalies), as well as reduction of the level of aggression and autoaggression and normalization of sleep function were statistically reliably revealed. Valproic acid have been found to be more effective in achieving clinical and laboratory remission of seizures, while topiramates and derivatives of iminoselben were more active in reducing aggressiveness and anomalies of sensory perception. In addition, topiramates relatively often reduced the number of motor stereotypical acts and normalized the "sleep-wake" cycle.

**Conclusions.** Thanks to the study, the effectiveness of antiepileptic drugs in relation to neurological and mental semiotics of autism spectrum disorders in children with epileptic disorders has been revealed. At the same time, comparatively higher performance of topiramates as correctors of neurological and mental status was noted.

**Keywords:** children, autism spectrum disorders, autism, epilepsy, antiepileptic drugs, mental symptoms, neurological symptoms.

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Сочетание эпилептических нарушений (эпилепсии и субклинических эпилептиформных разрядов на электроэнцефалограмме) и расстройств аутистического спектра является одной из часто встречающихся коморбидных психоневрологических патологий [1, 2]. В среднем у 30% детей с РАС развивается судорожный синдром, тогда как распространенность эпилепсии в популяции детского населения составляет всего 1–2% [3, 4]. В то же время аутистические симптомы также выявляются примерно 30% пациентов с эпилепсией [5, 6]. Кроме клинически проявляющихся эпилептических приступов, у детей с РАС примерно в 60% регистрируются эпилептиформные изменения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Они ассоциированы с высоким риском развития судорог, а также поведенческими нарушениями и ухудшением познавательных функций [7, 8]. Высокая частота коморбидности описанных заболеваний делает их



более тяжелыми с точки зрения течения и прогноза. Это требует разработки оптимальных подходов к терапии, которые будут обладать одновременно воздействием на оба процесса, что минимизирует частоту нежелательных побочных явлений и снизит лекарственную нагрузку на организм. Для решения сложных вопросов о тактике ведения коморбидных пациентов необходима консолидация специалистов неврологического, психиатрического и нейрофизиологического профиля [9–11].

Классическим стандартом лечения эпилептических припадков являются противосеизмические лекарственные средства (ПЭЛС). Основной задачей их применения считается достижение полного или частичного контроля над частотой и выраженностью судорожных и бессудорожных пароксизмов. Патогенетически обоснованная медикаментозная коррекция семиотики РАС представлена психотропными лекарственными средствами. Однако эти препараты обладают выраженным модифицирующим действием на работу клеток головного мозга. Целесообразность их назначения у пациентов с РАС в детском возрасте в связи с онтогенетическими особенностями незрелой ЦНС весьма сомнительна. Существует широкий спектр психосоциальных, поведенческих и образовательных программ, целью которых является коррекция симптомов данного заболевания [12–15]. Однако эти программы направлены преимущественно на поведенческие нарушения. Они не влияют на неврологический статус и сопутствующие заболевания психоневрологического профиля у пациентов с РАС.

Литературные данные по изучению коморбидности РАС и эпилепсии в детском возрасте указывают на сходные предпосылки к их развитию, что может служить косвенным свидетельством единых этиопатогенетических механизмов. Это незрелость нервной системы, генетическая предрасположенность, нарушение процессов нейротрансмиссии и синаптической передачи, воспалительные и иммунные процессы в ЦНС, а также общность некоторых когнитивных и поведенческих нарушений [16, 17]. Сходство патофизиологических механизмов является основой для разработки единого терапевтического подхода к этим двум заболеваниям. С этих позиций перспективным представляется использование противосеизмических лекарственных средств (ПЭЛС). Кроме основного действия – купирования приступов и нормализации ЭЭГ, у таких пациентов ПЭЛС эффективны в плане улучшения их психоневрологического статуса [17,18].

В последние десятилетия проведен ряд исследований по оценке влияния ПЭЛС, применяемых при эпилептических приступах (и субклинических эпилептиформных разрядах на ЭЭГ), на неврологические и психические функции у детей с сочетанием эпилептических нарушений и РАС [10, 17–20]. По данным авторов, такие ПЭЛС, как вальпроат натрия, леветирацетам, ламотриджин и другие, способны ликвидировать приступы и значительно улучшить параметры ЭЭГ. Одновременно отмечается снижение двигательной расторможенности, раздражительности и импульсивности. Все это в целом помогает контролировать другие психоневрологические дисфункции у коморбидных пациентов. Подавление вышеуказанных симптомов, в свою очередь, опосредовано приводит к улучшению когнитивно-мнестических функций, что в итоге благоприятно сказывается на социальной адаптации. Однако

отечественные и зарубежные публикации на эту тему отличаются малочисленностью и отсутствием убедительных данных в отношении влияния на психоневрологическую семиотику. Проведенные авторами исследования заслуживают внимания, но вопрос нуждается в более детальном изучении влияния ПЭЛС на неврологическую и психическую семиотику коморбидных пациентов с целью улучшения прогноза по их социализации [21, 22].

В настоящее время нет четкого алгоритма исследования и достоверной оценки применения ПЭЛС у детей с РАС в сочетании с эпилепсией или субклиническими эпилептиформными разрядами на ЭЭГ. Наиболее оптимальным, с нашей точки зрения, является определение влияния этих препаратов не столько на частоту и выраженность эпилептических приступов, сколько на основные и дополнительные симптомы нарушения психоневрологического статуса у коморбидных пациентов. Наше исследование направлено на изучение влияния ПЭЛС, главным образом на отдельную неврологическую и функциональную психическую патологию (т. е. конкретные составляющие РАС).

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность применения ПЭЛС у детей с РАС в сочетании с эпилепсией (или субклиническими эпилептиформными изменениями на ЭЭГ) и установить степень их влияния на неврологические и психические дисфункции. Провести сравнительный анализ результатов назначения конкретных ПЭЛС на неврологический и психический статус исследуемых пациентов путем сопоставления клинико-анамнестических данных до и после терапии ПЭЛС.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено когортное ретроспективное изучение медицинской документации пациентов детского возраста с РАС в сочетании с эпилепсией (или субклиническими эпилептиформными разрядами на ЭЭГ). Диагноз РАС и пароксизмальных нарушений эпилептического генеза устанавливался в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (F84.0, F84.1, F84.2, F84.5 и G40 либо R56.8 соответственно). Исследование проводилось на базе УЗ «Городской клинический детский психиатрический диспансер г. Минска». Все пациенты получали терапию ПЭЛС. Всего изучено 27 историй болезни пациентов, возраст которых составлял от 3 до 15 лет (средний возраст 7 лет 5 месяцев  $\pm$  28,7 месяца). Среди этих пациентов у 48% (n=13) был установлен диагноз эпилепсии, у 37% (n=10) – пароксизмальных состояний эпилептического генеза и у 15% (n=4) – субклинических эпилептиформных изменений в виде продолженной билатерально-синхронной активности во время сна по результатам ЭЭГ. Всем пациентам была назначена монотерапия в среднетерапевтических дозах одним из нижеперечисленных ПЭЛС продолжительностью не менее 1 года. Из 27 пациентов 56% (n=15) получали препараты вальпроевой кислоты, 26% (n=7) – топирамат, 7% (n=2) – карбамазепин/окскарбазепин, 4% (n=1) – леветирацетам, 4% (n=1) – клоназепам и 4% (n=1) – ламотриджин. Из 23 пациентов с клинически зарегистрированными приступами у 78% (n=18) удалось

достичь медикаментозной ремиссии, у 13% (n=3) число приступов уменьшилось более чем на 50%, у 9% (n=2) терапия не дала положительных результатов в отношении эпилепсии. В течение всего срока лечения пациенты регулярно осматривались неврологом, психиатром, логопедом, нейропсихологом и реабилитологом, а также проходили динамическое ЭЭГ-обследование. Побочных эффектов от принимаемой терапии ни у одного из пациентов зарегистрировано не было.

Мы провели анализ клинико-анамнестических показателей изучаемой когорты коморбидных пациентов до и после лечения ПЭЛС. Оценка неврологического статуса у детей с сочетанием эпилептических нарушений и РАС представляла собой изучение функции черепных нервов, мышечного тонуса и мышечной силы, рефлексорной, чувствительной и координаторной сфер, а также состояния вегетативной нервной системы в соответствии с инструкцией по применению «Метод оценки степени утраты здоровья у детей с неврологической, соматической и ортопедотравматологической патологией» (Смычек В.Б., Голикова В.В., Шалькевич Л.В., Дорошенко И.Т., Галисаева Н.Г. Регистрационный № 253-1215. Минск, 2015. – 74 с.). Особое внимание уделялось функции экстрапирамидной сферы, а именно наличию и частоте проявления транзиторных аффективных дистонических реакций, и определению выраженности отклонений в координаторной сфере в виде атактического синдрома, несоразмерности крупных и мелких двигательных актов по силе и амплитуде, нарушение реципрокного и динамического праксиса. Также проводилась регистрация моторных и сенсорных стереотипных актов и аномалий сенсорного восприятия по качественному (численность вариантов проявления) и количественному (число эпизодов в сутки) критериям. Оценка функциональных нарушений психического статуса включала выявление симптомов синдромов дефицита внимания и гиперактивности (в соответствии с критериями МКБ-10), числа и разновидности фобий, наличия и частоты эпизодов агрессивного и аутоагрессивного поведения, а также эпизодов расстройства цикла «сон – бодрствование». Вышеописанные параметры были проанализированы при помощи карты пациента, специально разработанной и утвержденной в рамках научно-исследовательской работы «Разработать метод медицинской реабилитации пациентов детского возраста с нарушениями психоречевого развития вследствие перинатального поражения центральной нервной системы» (номер госрегистрации 20191604 от 09.07.2019 г.). Оценка нейропсихологических данных была унифицирована при помощи Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья детей и подростков (ВОЗ, 2016 г.).

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ клинико-анамнестических данных пациентов детского возраста с сочетанием эпилепсии (или эпилептиформных разрядов на ЭЭГ) и РАС в динамике до и после лечения ПЭЛС приведен в табл. 1.

Как видно из представленных данных, после лечения ПЭЛС у пациентов достоверно улучшился неврологический статус в виде нормализации функции экстрапирамидной сферы, отмечался положительный

**Таблица 1**

**Динамика клинико-anamnestических данных пациентов в результате лечения ПЭЛС**

Клинико-anamnestические параметры	Наличие симптомов до назначения ПЭЛС (n=27)	Наличие симптомов после 12 месяцев приема ПЭЛС (n=27)	$\chi^2$ Мак-Немара с поправкой Йейтса, p
Наличие эпизодов транзиторных аффективных дистонических реакций	88,9% (n=24)	48,1% (n=13)	$\chi^2=10,02$ , p=0,002
Нарушение координаторной функции	92,6% (n=25)	59,3% (n=16)	$\chi^2=4,69$ , p=0,031
Нарушение поверхностной чувствительности (гипер- или гипосенситивность к тактильным, болевым и температурным раздражителям)	18,5% (n=5)	22,2% (n=6)	$\chi^2=0,125$ , p=0,724
Изменение вегетативного статуса (выраженная симпатикотония или ваготония)	48,1% (n=13)	40,7% (n=11)	$\chi^2=1,125$ , p=0,289
Снижение вариативности, частоты и/или выраженности моторных стереотипных актов	92,6% (n=25)	40,7% (n=11)	$\chi^2=6,446$ , p=0,012
Снижение вариативности, частоты и/или выраженности сенсорных стереотипных актов	66,7% (n=18)	44,4% (n=12)	$\chi^2=5,042$ , p=0,025
Синдром гиперактивности	92,6% (n=25)	74,1% (n=20)	$\chi^2=4,050$ , p=0,045
Синдром дефицита внимания	85,2% (n=23)	70,4% (n=19)	$\chi^2=0,563$ , p=0,454
Элиминация или снижение частоты эпизодов агрессии к окружающим / аутоагрессии	66,7% (n=18)	33,3% (n=9)	$\chi^2=4,694$ , p=0,031
Снижение вариативности, частоты и/или выраженности аномалий сенсорного восприятия (тактильных, зрительных, обонятельных, звуковых, вкусовых)	92,6% (n=25)	51,8% (n=14)	$\chi^2=6,568$ , p=0,011
Элиминация или снижение частоты эпизодов фобических реакций	59,3% (n=16)	44,4% (n=12)	$\chi^2=3,063$ , p=0,081
Элиминация или снижение частоты эпизодов расстройства цикла «сон – бодрствование»	74,1% (n=20)	25,9% (n=7)	$\chi^2=8,481$ , p=0,004

**Table 1**

**Dynamics of clinical and anamnestic data of patients as a result of AEDs treatment**

Clinical and anamnestic parameters	Symptoms before the AEDs prescribing (n=27)	Symptoms after 12 months of taking AEDs (n=27)	$\chi^2$ McNemara as amended by Yeats, p
Presence of transient affective dystonic reactions	88.9% (n=24)	48.1% (n=13)	$\chi^2=10.02$ , p=0.002
Violation of the coordinating function	92.6% (n=25)	59.3% (n=16)	$\chi^2=4.69$ , p=0.031
Violation of superficial sensitivity (hyper- or hyposensitivity to tactile, pain and temperature stimulation)	18.5% (n=5)	22.2% (n=6)	$\chi^2=0.125$ , p=0.724
Change of vegetative status (pronounced sympathicotonia or vagotonia)	48.1% (n=13)	40.7% (n=11)	$\chi^2=1.125$ , p=0.289
Decreased variability, frequency and / or severity of motor stereotyped acts	92.6% (n=25)	40.7% (n=11)	$\chi^2=6.446$ , p=0.012
Decreased variability, frequency and / or severity of sensor stereotyped acts	66.7% (n=18)	44.4% (n=12)	$\chi^2=5.042$ , p=0.025
Hyperactivity syndrome	92.6% (n=25)	74.1% (n=20)	$\chi^2=4.050$ , p=0.045
Attention deficit disorder	85.2% (n=23)	70.4% (n=19)	$\chi^2=0.563$ , p=0.454
Elimination or decreased frequency of aggression towards others / auto-aggression	66.7% (n=18)	33.3% (n=9)	$\chi^2=4.694$ , p=0.031
Decreased variability, frequency and / or severity of sensory perception abnormalities (tactile, visual, olfactory, auditory, gustatory)	92.6% (n=25)	51.8% (n=14)	$\chi^2=6.568$ , p=0.011
Elimination or decreased frequency of phobic reactions	59.3% (n=16)	44.4% (n=12)	$\chi^2=3.063$ , p=0.081
Elimination or decreased frequency of the episodes of sleep-wake cycle disorder	74.1% (n=20)	25.9% (n=7)	$\chi^2=8.481$ , p=0.004

эффект в отношении количественных и качественных показателей моторных стереотипов, уровня агрессии и аномалий сенсорного восприятия, а также произошла нормализация функции сна.

Сравнительный анализ эффективности различных видов ПЭЛС в отношении клинических параметров со статистической значимостью у пациентов детского возраста с сочетанием РАС и эпилепсии (или субклинических эпилептиформных разрядов на ЭЭГ) представлен в табл. 2.

Из таблицы видно, что коррекция основных и дополнительных симптомов РАС чаще отмечалась при применении топираматов и карбамазепина/окскарбазепина. Улучшение параметров по эпилептическим нарушениям касалось преимущественно пациентов, получавших препараты вальпроевой кислоты.

Анализ нашего материала, представленный в виде таблиц, позволяет нам отметить, что применение ПЭЛС у пациентов с коморбидностью РАС и эпилепсии (или субклинических эпилептиформных разрядов на ЭЭГ) выявило достоверно значимое улучшение наиболее важных критериев неврологического и психического статусов.

Одним из главных показателей является значительное (более чем в 2 раза) уменьшение вариативности, частоты и/или выраженности моторных стереотипных актов у изучаемой когорты пациентов. Без статистической достоверности были отмечены аналогичные показатели для более сложных сенсорных стереотипных актов примерно у 1/3 пациентов. Повторяющиеся простые механические и комплексные

**Таблица 2**

**Эффективность различных ПЭЛС у пациентов с РАС в сочетании с эпилепсией (или субклиническими эпилептиформными разрядами на ЭЭГ)**

Клинико-нейрофизиологический показатель	Вальпроевая кислота (n=15)	Топирамат (n=7)	Карбамазепин/окскарбазепин (n=2)	Другие ПЭЛС (n=3)	$\chi^2$ с поправкой Йейтса p
Достижение медикаментозной ремиссии (n=18)	93,3% (n=14)	42,9% (n=3)	(n=0)	33,3% (n=1)	$\chi^2=12,1$ , p=0,008
Снижение количества приступов более чем на 50% (n=3)	6,7% (n=1)	14,3% (n=1)	50% (n=1)	0	$\chi^2=3,81$ , p=0,283
Нормализация функции экстрапирамидной нервной системы (n=9)	20% (n=3)	42,9% (n=3)	50% (n=1)	66,7% (n=2)	$\chi^2=3,24$ , p=0,357
Снижение вариативности, частоты и/или выраженности моторных стереотипных актов (n=14)	46,7% (n=7)	85,7% (n=6)	0	33,3% (n=1)	$\chi^2=5,94$ , p=0,115
Элиминация или снижение частоты эпизодов агрессии к окружающим / аутоагрессии (n=19)	46,7% (n=7)	100% (n=7)	100% (n=2)	100% (n=3)	$\chi^2=9,1$ , p=0,029
Снижение вариативности, частоты и/или выраженности аномалий сенсорного восприятия (тактильных, зрительных, обонятельных, звуковых, вкусовых) (n=11)	20% (n=3)	85,7% (n=6)	50% (n=1)	33,3% (n=1)	$\chi^2=8,7$ , p=0,034
Элиминация или снижение частоты эпизодов расстройства цикла «сон – бодрствование» (n=13)	40% (n=6)	85,7% (n=6)	0	33,3% (n=1)	$\chi^2=6,48$ , p=0,091

**Table 2**  
**Efficacy of different AEDs in patients with ASD in combination with epilepsy (or subclinical epileptiform EEG discharges)**

Clinical and neurophysiological parameters	Valproic acid (n=15)	Topiramate (n=7)	Carbamazepine / Oxcarbazepine (n=2)	Other AEDs (n=3)	$\chi^2$ as amended by Yeats p
Achievement of medication remission (n=18)	93.3% (n=14)	42.9% (n=3)	(n=0)	33.3% (n=1)	$\chi^2=9.20$ , p=0.027
Reduction of the seizure number by more than 50% (n=3)	6.7% (n=1)	14.3% (n=1)	50% (n=1)	0	$\chi^2=3.81$ , p=0.283
Normalization of the function of the extrapyramidal nervous system (n=9)	20% (n=3)	42.9% (n=3)	50% (n=1)	66.7% (n=2)	$\chi^2=3.24$ , p=0.357
Decreased variability, frequency and / or severity of motor stereotyped acts (n=14)	46.7% (n=7)	85.7% (n=6)	0	33.3% (n=1)	$\chi^2=5.94$ , p=0.115
Elimination or decreased frequency of aggression towards others / auto-aggression (n=19)	46.7% (n=7)	100% (n=7)	100% (n=2)	100% (n=3)	$\chi^2=9.1$ , p=0.029
Decreased variability, frequency and / or severity of sensory perception abnormalities (tactile, visual, olfactory, auditory, gustatory) (n=11)	20% (n=3)	85.7% (n=6)	50% (n=1)	33.3% (n=1)	$\chi^2=8.7$ , p=0.034
Elimination or decreased frequency of the episodes of sleep-wake cycle disorder (n=13)	40% (n=6)	85.7% (n=6)	0	33.3% (n=1)	$\chi^2=6.48$ , p=0.091

сенсомоторные движения у детей с РАС – одно из основных поведенческих отклонений, препятствующих их нахождению в обществе и социальной среде. При ликвидации (или значительном снижении частоты и выраженности) этой разновидности патологической избыточности двигательного акта у них появляется возможность на обучение более разнообразному и социально-адаптированному поведению.

Отмечалось также улучшение неврологического статуса в виде снижения числа транзиторных аффективных дистонических реакций и нормализации координаторных функций. Это можно считать проявлением нормализации процессов нейротрансмиссии в проводящих путях экстрапирамидных структур головного мозга под влиянием ПЭЛС. Более адекватные процессы возбуждения и торможения в созревающей ЦНС опосредованно должны способствовать более правильному становлению и развитию высших психических функций: памяти, вниманию, мышлению, речи и др. Влияния ПЭЛС на мышечную силу, поверхностную чувствительность и нарушения вегетативного статуса пациентов нами не наблюдалось.

Снижение уровня агрессии и аномалий сенсорного восприятия отражают положительное влияние ПЭЛС на дополнительные психические симптомы РАС. Эти нарушения препятствуют социализации таких детей и возможности интеграции в общество. Нормализация цикла «сон – бодрствование», которая отмечалась в нашем исследовании примерно у 2/3 пациентов, оказывает благотворное влияние на психоэмоциональный статус, что косвенно влияет на улучшение настроения, поведение и способность к обучению.

Эффективность этих препаратов в отношении синдромов гиперактивности и дефицита внимания, равно как и наличия фобических расстройств, в нашем исследовании была незначительной. Однако важно, что отрицательного влияния ПЭЛС на эти симптомы не оказывали.

Наши результаты подтверждают эффективность применения ПЭЛС при коморбидности РАС с эпилепсией (или субклиническими эпилептиформными разрядами на ЭЭГ). Эта эффективность касается не только эпилептических приступов, но и параллельно коррекции



неврологического и психосоциального статусов. Полученные данные служат косвенным апостериорным подтверждением возможных общих механизмов формирования эпилепсии и РАС. Это позволяет нам считать, что ПЭЛС могут быть использованы для более длительного лечения этих заболеваний с целью купирования не только эпилептической, но и для нормализации других клинических показателей.

Сравнительный анализ клинических параметров со статистической значимостью под влиянием ПЭЛС у пациентов детского возраста с сочетанием РАС и эпилепсии (или субклинических эпилептиформных разрядов на ЭЭГ) позволил нам выявить следующие различия. Топираматы и производные иминостильбена (карбамазепин, окскарбазепин) сравнительно более активны в элиминации или снижении частоты эпизодов агрессивности и аномалий сенсорного восприятия. Кроме того, топираматы являются более эффективными в нормализации цикла «сон – бодрствование» и снижении числа и выраженности моторных стереотипных актов. Влияние этих лекарственных средств на достижение медикаментозной ремиссии в отношении приступов менее значимо в сравнении с препаратами вальпроевой кислоты. В отношении коррекции нарушений неврологического статуса и влияния на стереотипное поведение различий между изучаемыми ПЭЛС не установлено.

Полученные нами данные по применению ПЭЛС у детей с коморбидностью РАС и эпилепсии (или субклинических эпилептиформных разрядов на ЭЭГ) свидетельствуют о том, что они неоднозначно влияют на неврологический и психосоциальный статус. Положительный их результат носит избирательный характер. Это позволяет нам иметь в виду дифференцированную терапию аутистических нарушений у пациентов с эпилепсией в зависимости от преобладающих симптомов. Для подтверждения этого тезиса необходимы проспективные исследования по отдельной семиотике коморбидных пациентов. Кроме того, вопрос о длительности курсов антиконвульсантной терапии и дозировках препаратов также требует дальнейшего изучения.

## ■ ВЫВОДЫ

1. Высокая частота коморбидности РАС и эпилепсии (или субклинических эпилептиформных разрядов на ЭЭГ), а также сходные неврологические, психические нарушения косвенно свидетельствуют об общности патофизиологических механизмов реализации этих заболеваний. Это обуславливает целесообразность общих подходов к их медикаментозной терапии.
2. Высокая эффективность ПЭЛС не только в отношении приступов, но и сопутствующих аутистических нарушений обуславливает возможность использования их в качестве альтернативной терапии для коррекции неврологической и психической семиотики, что позволит избежать полипрагмазии и минимизировать лекарственную нагрузку.
3. Выявлено улучшение неврологического и психоневрологического статусов под влиянием терапии ПЭЛС. Статистически достоверно установлены нормализация функции экстрапирамидной нервной системы в виде снижения числа транзиторных аффективных

дистонических реакций и нормализации координаторных функций, а также снижение вариативности, частоты и/или выраженности моторных стереотипных актов и аномалий сенсорного восприятия, снижение уровня агрессии/аутоагрессии, нормализация цикла «сон – бодрствование».

4. Установлены различия во влиянии на различные аутистические симптомы у разных ПЭЛС. Топираматы и производные иминостильбена (карбамазепин, окскарбазепин) более активны в элиминации агрессивности и снижении уровня аномалий сенсорного восприятия. Кроме того, топираматы являются более эффективными в нормализации цикла «сон – бодрствование» и снижении частоты и выраженности моторных стереотипных актов. Влияние этих препаратов на эпилептические приступы менее значимо по сравнению с производными вальпроевой кислоты.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Muhin K.Ju., Petruhin A.S., Holin A.A. (2011) *Jepilepticheskie jencefalopatii i shozhie sindromy u detej* [Epileptic encephalopathy and similar syndromes in children]. M.: ArtServis Ltd, 680 p. (in Russian)
2. Evtushenko S.K. (2012) Razrushitel'nye i trudnourabel'nye formy jepilepsii i jepilepticheskie jencefalopatii u detej [Destructive and difficult-to-manage forms of epilepsy and epileptic encephalopathy in children]. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*, vol. 6(52), pp. 15–26.
3. Shalkevich L.V. (2016) Epidemiologiya jepilepsii v detskoj populjatsii Respubliki Belarus [Epidemiology of epilepsy in pediatric population of the Republic of Belarus]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. C.C. Korsakova*, no 11, pp. 98–102.
4. Smychek V.B. Pervichnaya invalidnost' vsledstviye jepilepsii u detej v Respublike Belarus [Primary disability due to epilepsy in children in the Republic of Belarus]. *Detskaya i podrostkovaya reabilitatsiya*, vol. 1(26), pp. 27–31.
5. Spence S.J., Schneider M.T. (2009) The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders. *Pediatr Res.*, vol. 65(6), pp. 599–606. Available at: <http://dx.doi.org/10.1203/PDR.0b013e31819e7168>
6. Viscidi E.W., Triche E.W., Pescosolido M.F., McLean R.L., Joseph R.M., Spence S.J. (2013) Clinical characteristics of children with autism spectrum disorder and co-occurring epilepsy. *PLoS One*, no 8, p. e67797. doi: 10.1371/journal.pone.0067797.
7. Kavros P.M., Clarke T., Strug L.J., Halperin J.M., Dorta N.J., Pal D.K. (2008) Attention impairment in rolandic epilepsy: systematic review. *Epilepsia*, vol. 49(9), pp. 1570–1580. Available at: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01610.x>
8. Nicolai J., Aldenkamp A.P., Arends J., Weber J.W., Vles J.S. (2006) Cognitive and behavioral effects of nocturnal epileptiform discharges in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav.*, vol. 8(1), pp. 56–70. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.08.016>
9. (2013) American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association.
10. Hughes J.R. (2008) A review of recent reports on autism: 1000 studies published in 2007. *Epilepsy Behav.*, vol. 13(3), pp. 425–437. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.06.015>
11. Trevathan E. (2004) Seizures and epilepsy among children with language regression and autistic spectrum disorders. *J Child Neurol.*, vol. 19(1), pp. 49–57. Available at: <http://dx.doi.org/10.1177/088307380401900106>
12. Bishop-Fitzpatrick L., Minshew N.J., Eack S.M. (2013) A systematic review of psychosocial interventions for adults with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.*, vol. 43(3), pp. 687. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-012-1615-8>
13. Seida J.K., Ospina M.B., Karkhanavich M., Hartling L., Smith V., Clark B. (2009) Systematic reviews of psychosocial interventions for autism: an umbrella review. *Dev Med Child Neurol.*, vol. 51(2), pp. 95. Available at: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03211.x>
14. Kreslins A., Robertson A.E., Melville C. (2015) The effectiveness of psychosocial interventions for anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*, vol. 9(1), pp. 22. Available at: <http://dx.doi.org/10.1186/s13034-015-0054-7>
15. Parsons L., Cordier R., Munro N., Joosten A., Speyer R. (2017) A systematic review of pragmatic language interventions for children with autism spectrum disorder. *PLoS One*, vol. 12(4), pp. e0172242. Available at: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0172242>
16. Tuchman R. (2013) Autism and social cognition in epilepsy: implications for comprehensive epilepsy care. *Curr Opin Neurol.*, vol. 26, pp. 214–218. doi: 10.1097/WCO.0b013e32835ee64f.
17. Shal'kevich L.V., Kot D.A., Kudlach A.I. (2015) Sovremennaja koncepcija patogenezja jepilepticheskij jencefalopatij detskogo vozrasta [Modern concept of pathogenesis of epileptic encephalopathy in children]. *Nevrologija i neirohirurgija Vostochnaja Evropa*, vol. 2(26), pp. 135–144.

18. Hollander E., Dolgoff-Kaspar R., Cartwright C., Rawitt R., Novotny S. (2001) An open trial of divalproex sodium in autism spectrum disorders. *J Clin Psychiatry*, vol. 62(7), pp. 530–534. Available at: <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.v62n07a05>
19. Hartley-McAndrew M., Weinstock A. (2010) Autism spectrum disorder: correlation between aberrant behaviors, EEG abnormalities and seizures. *Neurol Int.*, vol. 2(1), pp. e10. Available at: <http://dx.doi.org/10.4081/ni.2010.e10>
20. Sansa G., Carlson C., Doyle W., Weiner H.L., Bluvstein J., Barr W. (2011) Medically refractory epilepsy in autism. *Epilepsia*, vol. 52, pp. 1071–1075. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03069.x.
21. Zenkov L.R. (2008) Farmakoterapija kognitivnyh narushenij detskogo vozrasta [Pharmacotherapy of cognitive disorders in children]. *Farmateka*, vol. 15, pp. 28–33.
22. Petruhin A.S., Muhin K.Ju., Alihanov A.A. (2003) *Jepilepsija: mediko-social'nye aspekty* [Epilepsy: medical-social aspects]. Moskva, pp. 43–64.
23. Sidorov P. (2004) *Psychiatry of childhood and adolescence*. M.: GOETAR-MED, 544 p.
24. Aman M.G. (2004) Management of hyperactivity and other acting-out problems in patients with autism spectrum disorder. *Semin Pediatr Neurol.*, vol. 11, pp. 225–228. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.spen.2004.07.006>
25. Kanemura H., Sano F., Tando T., Sugita K., Aihara M. (2013) Can EEG characteristics predict development of epilepsy in autistic children? *Eur J Paediatr Neurol.*, vol. 17(3), pp. 232–237. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2012.10.002>

---

Поступила/Received: 07.09.2020

Контакты/Contacts: kudlatch.alisa@gmail.com

Лихачев С.А.<sup>1</sup>, Усова Н.Н.<sup>2</sup>, Савостин А.П.<sup>2</sup>, Железнякова Д.А.<sup>2</sup>, Могилевская А.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Likhachev S.<sup>1</sup>, Usava N.<sup>2</sup>, Savostin A.<sup>2</sup>, Zheleznyakova D.<sup>2</sup>, Mogilevskaya A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

## Болевой синдром у пациентов с оперированным позвоночником

### Pain Syndrome in Patients with Spinal Surgery

#### Резюме

**Цель.** Оценить выраженность и характеристики болевого синдрома у пациентов без и после оперативного лечения болей в нижней части позвоночника, а также его связь с уровнем тревоги и депрессии.

**Материалы и методы.** Обследованы 100 стационарных пациентов с болями в нижней части спины, разделенных на 3 группы: консервативного лечения, ранней и поздней послеоперационной реабилитации. Выполнена комплексная характеристика болевого синдрома по шкалам ВАШ, DN4, PainDetect, Мак-Гилловскому опроснику, а также установлен уровень тревоги и депрессии с помощью шкал Спилберга – Ханина и Бека.

**Результаты.** Установлено уменьшение интенсивности болевого синдрома в спине в процессе реабилитации после оперативного вмешательства на позвоночнике. Тем не менее доля пациентов с умеренным и выраженным болевым синдромом в раннем и позднем восстановительном периоде после операции оставалась значительной (более 80%). При этом в позднем восстановительном периоде наблюдалось нарастание эмоционального компонента в формировании болевого синдрома при увеличении его длительности, что также подтверждалось высокими значениями реактивной и личностной тревожности данной группы пациентов. Доля лиц с нейропатическим болевым синдромом оставалась одинаковой как среди пациентов, пролеченных консервативно, так и среди пациентов в реабилитационном периоде после оперативного вмешательства на позвоночнике и составляла около 30%, что свидетельствует о значительном отличии механизмов его формирования и необходимости поиска иных путей его лечения.

**Заключение.** Несмотря на снижение интенсивности болевого синдрома у пациентов после операции на позвоночнике, доля лиц с умеренным и выраженным болевым синдромом оставалась высокой. У них нарастали эмоциональный компонент болевого синдрома с высокими показателями тревоги и депрессии. Нейропатический компонент боли не изменялся, что свидетельствует о необходимости его отдельной коррекции.

**Ключевые слова:** боль в нижней части спины, синдром неудачной операции на позвоночнике, синдром персистирующей послеоперационной спинальной боли.

---

**Abstract**

---

**Purpose.** To assess the severity and characteristics of pain syndrome in patients without and after surgical treatment of pain in the lower spine, as well as its relationship with the level of anxiety and depression.

**Materials and methods.** 100 inpatient patients with lower back pain were examined and divided into 3 groups: preventive treatment, early and late postoperative rehabilitation. A comprehensive description of the pain syndrome was performed using the VAS, DN4, PainDetect scales, and the McGill questionnaire; the level of anxiety and depression was determined using the Spielberger – Hanin and Beck scales.

**Results.** A decrease of the intensity of back pain during rehabilitation after spinal surgery was found. However, the proportion of patients with moderate and severe pain in the early and late recovery period after surgery remained significant (more than 80%). At the same time, in the late recovery period, there was an increase in the emotional component in the formation of pain syndrome with an increase of its duration, which was also confirmed by high values of reactive and personal anxiety in this group of patients. The proportion of people with neuropathic pain syndrome remained the same both in patients treated conservatively and in the rehabilitation period after spinal surgery, and was about 30%, which indicates a significant difference in the mechanisms of its formation and the need to find other ways to treat it.

**Conclusion.** Despite the decrease of the intensity of pain in patients after spinal surgery, the proportion of people with moderate and severe pain remained high. They developed an emotional component of pain syndrome with high rates of anxiety and depression. The neuropathic component of pain did not change, which indicates the need for its separate correction.

**Keywords:** low back pain, failed back surgery syndrome, persistent postsurgical spine syndrome.

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным мировой статистики, от 60 до 80% работоспособного населения страдает от болей в нижней части спины. В связи с этим указанная проблема имеет огромное не только медицинское, но и социально-экономическое значение [1]. Так, в Российской Федерации распространенность хронической боли в спине среди населения по статистическим данным оценивается в 26–33% [2].

В настоящее время в лечении болей в нижней части спины используются различные консервативные и хирургические методики. Развитие методов нейровизуализации, уточнение морфологического субстрата болевого синдрома и появление новых методов и техник оперативных вмешательств обуславливают увеличение числа операций при болях в спине. Так, в США с 1998 по 2008 год произошло увеличение числа оперативных вмешательств на позвоночнике с 77 682 до 210 407, то есть на 170%. При этом частота рецидивов болей в спине или ногах через 2 года после операции увеличилась с 5 до 36% [3]. Поэтому в настоящее время часто говорят о синдроме неудачной операции на позвоночнике или синдроме персистирующей постоперационной спинальной боли (СППСБ), когда результат операции не соответствует предоперационным ожиданиям пациента и хирурга [4]. В настоящее время его встречаемость в США составляет 10–40% [5]. Среди первичных операций

на позвоночнике успешными являются более 50%, после второй – не более 30%, после третьей – 15%, после четвертой – только 5% от прооперированных [6].

Синдром персистирующей постоперационной спинальной боли требует точной оценки состояния пациента до операции и выявления факторов риска его развития. Выделяют пред-, интра- и постоперационные факторы возникновения синдрома неудачной операции на позвоночнике. Ведущим предоперационным предиктором плохого исхода операции является психосоциальное неблагополучие [7]. Агравация и желание получить группу инвалидности [8], наличие тревоги и депрессии, курение [9] – вот важнейшие факторы, которые способствуют плохому исходу операции. В настоящее время выделяют так называемые желтые флаги, или психосоциальные предикторы хронизации болевого синдрома, к которым относят: депрессивные расстройства, фоновую хроническую боль другой локализации; избегание пугающих ситуаций; пассивное преодоление стресса; «болевое» мышление (усугубление ощущений, связанных с болью и функциональными нарушениями); плохую оценку собственного состояния здоровья (кинезиофобию); ожидание лечения, не требующего активного участия пациента, а не лечения, в котором задействован пациент [10, 11]. В связи с этим в клиниках боли в США и Европе психологическое консультирование входит в программу предоперационной диагностики пациента с болью в нижней части спины, и работа проводится в рамках мультидисциплинарной бригады.

К интраоперационным факторам риска СППСБ относят повторные операции на позвоночнике, декомпрессию, выполненную на неправильном уровне, развитие сегментарной нестабильности, ошибки при установке винтов и переломы имплантов [12].

Постоперационными осложнениями СППСБ являются: образование гематомы в эпидуральном или субдуральном пространстве, инфекция, псевдоменингоцеле и повреждение корешков, а также потеря естественного поясничного лордоза с увеличением нагрузки на крестцово-подвздошные суставы [12].

Таким образом, актуальным остается вопрос оценки психологических факторов развития персистирующей постоперационной спинальной боли и уточнения характеристик хронического болевого синдрома при болях в нижней части спины, что позволит планировать работу нейрохирурга и уменьшит риск развития СППСБ.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить выраженность и характеристики болевого синдрома у пациентов без и после оперативного лечения болей в нижней части позвоночника, а также его связь с уровнем тревоги и депрессии.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследование проводилось на базе учреждения «Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны» (2-е неврологическое и отделение травматологической реабилитации).

Было обследовано 100 стационарных пациентов, проходивших лечение по поводу неспецифической и корешковой боли в нижней части



спины на фоне остеохондроза позвоночника (группа 1) в неврологическом отделении, а также пациенты, находящиеся на реабилитационном лечении после операций на позвоночнике (удаление грыжи диска, декомпрессия спинного мозга при дегенеративном стенозе) в раннем (группа 2) и позднем восстановительном периоде (группа 3). Средний возраст пациентов составил  $53,6 \pm 13,5$  года, среди них 58 (58%) лиц мужского пола, 42 (42%) – женского пола. Характеристики пациентов обследованных групп представлены в табл. 1.

Интенсивность боли верифицировалась с помощью анкетирования по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ), с помощью которой пациент оценивал выраженность боли на момент осмотра, при самом сильном приступе и в среднем за последние 4 недели. При этом уровень боли от 1 до 3 баллов расценивался как слабый, 4–6 баллов – умеренный, 7–10 баллов – выраженный.

Для оценки нейропатического компонента и вербального описания болевого синдрома проведено анкетирование по скрининговым шкалам DN4 (Douleur Neuropathic 4 Questions), PainDetect, Мак-Гилловскому болевому опроснику.

DN4 состоит из 10 вопросов о наличии и характере имеющейся боли у пациента, каждый ответ «да» оценивается в 1 балл. Если сумма составляет 4 и более баллов, то это указывает на нейропатический характер боли.

PainDetect показывает наличие или отсутствие нейропатической боли по наличию позитивных и негативных симптомов и знаков, включающих спонтанную боль, парестезии, дизестезии, двигательные и чувствительные нарушения в указанной пациентом области.

**Таблица 1**  
**Характеристики обследованных групп**

Характеристики	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Число пациентов	54	29	17
Средний возраст	$57,9 \pm 13,5$	$47,7 \pm 10,5$	$49,8 \pm 13,7$
Мужчины	35 (64,8%)	13 (44,8%)	10 (58,8%)
Женщины	19 (35,2%)	16 (55,2%)	7 (41,2%)
Нозологические формы	Хроническая боль в нижней части спины (радикулопатии, люмбагия, люмбаишиалгия)	Состояние после оперативного лечения грыж межпозвонковых дисков и дегенеративного стеноза позвоночника в ранний восстановительный период 1–3 мес. после операции	Состояние после оперативного лечения грыж межпозвонковых дисков и дегенеративного стеноза позвоночника в ранний восстановительный период более 3 мес. после операции

**Table 1**  
**Descriptions of the surveyed groups**

Description	Group 1	Group 2	Group 3
Number of patients	54	29	17
Middle age	$57.9 \pm 13.5$	$47.7 \pm 10.5$	$49.8 \pm 13.7$
Men	35 (64.8%)	13 (44.8%)	10 (58.8%)
Women	19 (35.2%)	16 (55.2%)	7 (41.2%)
Diagnosis	Chronic pain in lower back (radiculopathy, lumbodynia, sciatica)	Condition after surgical treatment of herniated discs and degenerative spinal stenosis in the early recovery period in 1–3 months after surgery	Condition after surgical treatment of herniated discs and degenerative spinal stenosis in the early recovery period more than 3 months after surgery

Мак-Гилловский болевой опросник включает ряд описательных характеристик боли, которые составляют слова, сходные по своему смысловому значению, но различающиеся по интенсивности передаваемого ими болевого ощущения. Подклассы образуют три основных класса: сенсорную шкалу, аффективную шкалу и эвалюативную (оценочную) шкалу. Дескрипторы сенсорной шкалы (1–13-й подклассы) характеризуют боль в терминах механического или термического воздействия, изменения пространственных или временных параметров. Аффективная шкала (14–19-й подклассы) отражает эмоциональную сторону боли в терминах напряжения, страха, гнева или вегетативных проявлений. Эвалюативная шкала (20-й подкласс) состоит из 5 слов, выражающих субъективную оценку интенсивности боли пациентом. Каждое выбранное слово имеет числовой показатель, соответствующий порядковому номеру слова в подклассе. Подсчет сводится к определению двух показателей: индекса числа выбранных дескрипторов (ИЧВД), который представляет собой сумму выбранных слов, и рангового индекса боли (РИБ) – сумма порядковых номеров дескрипторов в субклассах. Оба показателя могут быть подсчитаны для сенсорной и аффективной шкал отдельно или вместе. Эвалюативная шкала по своей сути представляет вербальную ранговую шкалу, в которой выбранное слово соответствует определенному рангу. Мак-Гилловский опросник позволяет охарактеризовать в динамике не только интенсивность боли, но и ее сенсорный и эмоциональный компоненты.

Состояние тревожности у пациентов оценивалось с использованием шкалы оценки тревожности Спилбергера – Ханина. Это позволило определить дифференцированное измерение тревожности как состояния (реактивная тревожность – РТ) и как личностного свойства (личностная тревожность – ЛТ). Анкета состоит из 40 утверждений: 20 предназначены для оценки РТ и 20 – для оценки ЛТ. Возможны 4 варианта выбора в зависимости от соответствующего представленного состояния. Итоговый рассчитанный показатель рассматривается как уровень соответствующего вида тревожности: до 30 баллов – низкая, 31–44 баллов – умеренная, более 45 баллов – высокая.

Уровень депрессии устанавливался с помощью опросника Бека, включающего 21 утверждение с последующей балльной оценкой: 0–9 – отсутствие депрессивных симптомов; 10–15 – легкая депрессия (субдепрессия); 16–19 – умеренная депрессия; 20–29 – выраженная депрессия (средней тяжести); 30–63 – тяжелая депрессия.

Информацию о пациентах заносили в электронную базу данных, после чего осуществляли ее статистическую обработку с помощью программы Statistica 12.0. Так как распределение данных большинства изученных параметров не соответствовало закону нормального распределения, данные представлены в виде медианы (Med) и интерквартильного размаха (LQ; UQ), где LQ – 25-й процентиль, UQ – 75-й процентиль; среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Для оценки расхождения между выборками, распределение которых отличалось от нормального или тип распределения которых был неизвестен, применяли методы непараметрической статистики, критерии которых ориентированы на значения непосредственно самих вариантов или их ранги. Для проверки гипотезы о различии независимых выборок

был использован критерий Mann – Whitney U-test. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Болевой синдром у пациентов обследованных групп был описан с помощью следующих шкал и опросников (табл. 2).

**Таблица 2**

**Описательные характеристики болевого синдрома у пациентов обследованных групп**

Показатели	Группа 1, баллы	Группа 2, баллы	Группа 3, баллы
<b>Интенсивность болевого синдрома по ВАШ</b>			
На момент опроса	6,0 (5,0; 7,0)	3,0 (2,0; 5,0)*	4,0 (3,0; 5,0)#
Сильнейшая за последние 4 недели	7,0 (6,0; 8,0)	7,0 (5,0; 10,0)	5,0 (4,5; 6,0)#,°
Средний уровень за последние 4 недели	6,0 (5,0; 7,0)	6,0 (5,0; 7,0)	5,0 (4,5; 6,0)#
<b>Выраженность нейропатической боли</b>			
По опроснику DN4	2,0 (2,0; 4,0)	2,0 (1,0; 5,0)	2,0 (0; 4,0)
По опроснику PainDetect	11,0 (5,0; 15,0)	8,0 (5,0; 12,0)	6,0 (3,0; 11,0)#
<b>Описательные характеристики боли по Мак-Гилловскому болевому опроснику</b>			
Сенсорный ИЧВД	3,0 (2,0; 4,0)	3,0 (1,0; 6,0)	5,0 (3,0; 10,0)#
Аффективный ИЧВД	2,0 (1,5; 3,0)	2,0 (1,0; 4,0)	4,0 (3,0; 5,0)#
Общий ИЧВД	5,5 (3,5; 7,0)	6,0 (2,0; 10,0)	8,0 (6,0; 14,0)#
Сенсорный РИБ	8,0 (3,5; 9,0)	6,0 (3,0; 16,0)	12,0 (6,0; 23,0)
Аффективный РИБ	4,0 (3,0; 5,0)	4,0 (1,0; 6,0)	5,0 (4,0; 8,0)
Общий РИБ	10,5 (8,0; 14,0)	9,0 (3,0; 21,0)	19,0 (10,0; 30,0)#
Эвалюативная шкала	2,5 (0; 5,0)	2,0 (1,0; 2,0)*	2,0 (2,0; 2,0)#

Примечания:

\* значимое различие показателей при сравнении группы 1 и 2,  $p < 0,05$ ;

# значимое различие показателей при сравнении группы 1 и 3;

° значимое различие показателей при сравнении группы 2 и 3.

**Table 2**

**Description of pain syndrome in patients of the examined groups**

Parameter	Group 1, points	Group 2, points	Group 3, points
<b>The intensity of the pain syndrome according to VAS</b>			
At the time of the survey	6.0 (5.0; 7.0)	3.0 (2.0; 5.0)*	4.0 (3.0; 5.0)#
The strongest in the last 4 weeks	7.0 (6.0; 8.0)	7.0 (5.0; 10.0)	5.0 (4.5; 6.0)#,°
Average level for the last 4 weeks	6.0 (5.0; 7.0)	6.0 (5.0; 7.0)	5.0 (4.5; 6.0)#
<b>Severity of neuropathic pain</b>			
DN4	2.0 (2.0; 4.0)	2.0 (1.0; 5.0)	2.0 (0; 4.0)
PainDetect	11.0 (5.0; 15.0)	8.0 (5.0; 12.0)	6.0 (3.0; 11.0)#
<b>Descriptive characteristics of pain according the McGill pain questionnaire</b>			
Sensory INVD	3.0 (2.0; 4.0)	3.0 (1.0; 6.0)	5.0 (3.0; 10.0)#
Affective INVD	2.0 (1.5; 3.0)	2.0 (1.0; 4.0)	4.0 (3.0; 5.0)#
Common INVD	5.5 (3.5; 7.0)	6.0 (2.0; 10.0)	8.0 (6.0; 14.0)#
Sensory RIP	8.0 (3.5; 9.0)	6.0 (3.0; 16.0)	12.0 (6.0; 23.0)
Affective RIP	4.0 (3.0; 5.0)	4.0 (1.0; 6.0)	5.0 (4.0; 8.0)
Common RIP	10.5 (8.0; 14.0)	9.0 (3.0; 21.0)	19.0 (10.0; 30.0)#
Evolutionary scale	2.5 (0; 5.0)	2.0 (1.0; 2.0)*	2.0 (2.0; 2.0)#

Notes:

\* significant difference of indicators when comparing groups 1 and 2,  $p < 0.05$ ;

# significant difference of indicators when comparing groups 1 and 3;

° significant difference of indicators when comparing groups 2 and 3.

Установлено, что в группе с болями в нижней части спины без оперативного вмешательства болевой синдром на момент опроса в стационаре был значимо больше, чем у пациентов в раннем восстановительном периоде после оперативного вмешательства,  $U=294,0$ ,  $Z=4,67$ ,  $p<0,005$ , что также было показано в разнице баллов по эвалюативной шкале Мак-Гилловского опросника,  $U=147,0$ ,  $Z=3,94$ ,  $p<0,005$ .

В позднем восстановительном периоде интенсивность болевого синдрома была значимо меньше по всем категориям визуальной аналоговой шкалы: на момент опроса ( $U=320,5$ ,  $Z=3,95$ ,  $p<0,005$ ), сильнейшая за последние 4 недели ( $U=183,5$ ,  $Z=3,46$ ,  $p<0,005$ ), а также средний уровень за последние 4 недели ( $U=246,0$ ,  $Z=2,59$ ,  $p=0,008$ ). Также в сроки более 3 месяцев после операции значимо снижалась выраженность нейропатического компонента болевого синдрома (балл по шкале PainDetect,  $U=284,0$ ,  $Z=2,35$ ,  $p=0,01$ ). Несмотря на снижение общей интенсивности болевого синдрома, в позднем восстановительном периоде после операции на позвоночнике произошло нарастание индексов сенсорной и аффективной шкал Мак-Гилловского болевого опросника, что свидетельствовало о вовлечении эмоционального компонента формирования болевого синдрома при его большей длительности: сенсорный ИЧВД –  $U=124,0$ ,  $Z=-2,1$ ,  $p=0,03$ ; аффективный ИЧВД –  $U=114,5$ ,  $Z=-2,35$ ,  $p=0,01$ ; общий ИЧВД –  $U=109,0$ ,  $Z=-2,5$ ,  $p=0,01$ ; общий РИБ –  $U=124,0$ ,  $Z=-2,1$ ,  $p=0,03$ ; эвалюативная шкала –  $U=122,0$ ,  $Z=2,15$ ,  $p=0,03$ .

Также показано, что в позднем восстановительном периоде сильные приступы боли уменьшаются по сравнению с первыми тремя месяцами после оперативного вмешательства ( $U=129,0$ ,  $Z=2,43$ ,  $p=0,01$ ).

У пациентов выделенных групп проведена оценка распределения интенсивности болевого синдрома (табл. 3).

Таким образом, доля пациентов с выраженным болевым синдромом в процессе реабилитации уменьшается за счет увеличения процента лиц со слабой и умеренной выраженностью боли.

В группе пациентов с болями в нижней части спины без оперативного вмешательства доля лиц с нейропатической болью составила 27,8% (15 чел.). В раннем восстановительном периоде после операции указанный показатель составил 31,0% (9 чел.), а в позднем восстановительном

Таблица 3

**Интенсивность болевого синдрома у пациентов обследованных групп (по ВАШ)**

Интенсивность болевого синдрома	Группа 1, абс. число (%)	Группа 2, абс. число (%)	Группа 3, абс. число (%)
Нет боли	–	1 (3,4)	1 (6,3)
Слабый болевой синдром	1 (1,9)	2 (6,9)	2 (12,5)
Умеренный болевой синдром	32 (59,3)	17 (58,6)	11 (68,8)
Выраженный болевой синдром	21 (38,9)	9 (31,0)	2 (12,5)

Table 3

**Intensity of pain syndrome in patients of the examined groups (according to VASH)**

Intensity of pain	Group 1, n (%)	Group 2, n (%)	Group 3, n (%)
No pain	–	1 (3.4)	1 (6.3)
Mild pain syndrome	1 (1.9)	2 (6.9)	2 (12.5)
Moderate pain syndrome	32 (59.3)	17 (58.6)	11 (68.8)
Severe pain syndrome	21 (38.9)	9 (31.0)	2 (12.5)

периоде – 35,3% (6 чел.). Колебания числа пациентов с нейропатической болью не достигали значимых различий, при снижении общей интенсивности болевого синдрома, что свидетельствует об избирательном влиянии оперативного вмешательства на различные патогенетические механизмы формирования болевого синдрома в нижней части спины.

Учитывая значимое вовлечение в формирование болевого синдрома эмоционального компонента в послеоперационном периоде согласно данным Мак-Гилловского опросника, был проведен углубленный анализ реактивной и личностной тревоги и уровня депрессии у пациентов обследуемых групп (табл. 4).

Установлено, что у пациентов, проходивших реабилитацию в раннем восстановительном периоде после оперативного вмешательства на позвоночнике уровень реактивной и личностной тревоги был значимо выше, чем у лиц с болями в спине, получавших консервативное лечение: реактивная тревожность –  $U=204,5$ ,  $Z=-5,24$ ,  $p<0,005$ , личностная тревожность –  $U=432,5$ ,  $Z=-2,97$ ,  $p=0,002$ . У пациентов в позднем реабилитационном восстановительном периоде показатели реактивной тревоги также значимо отличались от группы без операции ( $U=144,5$ ,  $Z=-3,53$ ,  $p<0,005$ ).

**Таблица 4**  
**Уровень тревоги и депрессии у пациентов выделенных групп**

Показатель	Группа 1, баллы	Группа 2, баллы	Группа 3, баллы
Реактивная тревожность	32,0 (31,0; 36,0)	42,0 (35,0; 44,0)*	39,5 (37,0; 47,0)#
Личностная тревожность	43,5 (39,0; 48,0)	47,0 (44,0; 55,0)*	46,5 (39,0; 54,0)
Уровень депрессии	3,0 (0; 5,0)	2,0 (1,0; 4,0)	3,0 (2,0; 6,0)

Примечания:

\* значимое различие показателей при сравнении группы 1 и 2,  $p<0,05$ ;

# значимое различие показателей при сравнении группы 1 и 3.

**Table 4**  
**Level of anxiety and depression in patients of the selected groups**

Parameter	Group 1, point	Group 2, point	Group 3, point
Reactive anxiety	32.0 (31.0; 36.0)	42.0 (35.0; 44.0)*	39.5 (37.0; 47.0)#
Personal anxiety	43.5 (39.0; 48.0)	47.0 (44.0; 55.0)*	46.5 (39.0; 54.0)
Level of depression	3.0 (0; 5.0)	2.0 (1.0; 4.0)	3.0 (2.0; 6.0)

Notes:

\* significant difference of indicators when comparing groups 1 and 2,  $p<0.05$ ;

# significant difference of indicators when comparing groups 1 and 3.

**Таблица 5**  
**Распределение выраженности тревоги и депрессии у обследованных пациентов**

Показатель	Группа 1, абс. число (%)	Группа 2, абс. число (%)	Группа 3, абс. число (%)
<b>Реактивная тревожность</b>			
Низкий уровень	11 (20,4)	–	1 (7,1)
Умеренный уровень	42 (77,8)	22 (81,5)	9 (64,3)
Высокий уровень	1 (1,9)	5 (18,5)	4 (28,6)

Окончание таблицы 5

Показатель	Группа 1, абс. число (%)	Группа 2, абс. число (%)	Группа 3, абс. число (%)
<b>Личностная тревожность</b>			
Низкий уровень	2 (3,7)	–	1 (7,1)
Умеренный уровень	29 (53,7)	7 (25,9)	5 (35,7)
Высокий уровень	23 (42,6)	20 (74,1)	8 (57,1)
<b>Депрессивный синдром</b>			
Отсутствует	53 (98,1)	28 (96,6)	15 (88,2)
Субдепрессия	1 (1,9)	1 (3,4)	2 (11,8)

**Table 5**  
**Distribution of the severity of anxiety and depression in the examined patients**

Indicator	Group 1, n (%)	Group 2, n (%)	Group 3, n (%)
Reactive anxiety			
Low level	11 (20.4)	–	1 (7.1)
Moderate level	42 (77.8)	22 (81.5)	9 (64.3)
High level	1 (1.9)	5 (18.5)	4 (28.6)
Personal anxiety			
Low level	2 (3.7)	–	1 (7.1)
Moderate level	29 (53.7)	7 (25.9)	5 (35.7)
High level	23 (42.6)	20 (74.1)	8 (57.1)
Depressive syndrome			
No Depression	53 (98.1)	28 (96.6)	15 (88.2)
Subdepression	1 (1.9)	1 (3.4)	2 (11.8)

Также был выполнен анализ распределения выраженности тревожного и депрессивного синдромов у обследованных пациентов (табл. 5). Как видно из табл. 5, доля пациентов с высоким уровнем реактивной тревоги увеличивалась в позднем восстановительном периоде реабилитации после операции на позвоночнике. Также во второй и третьей группе пациентов доля лиц с высоким уровнем личностной тревожности была высокая. Число пациентов с депрессивным синдромом возрастало по мере увеличения продолжительности болевого синдрома, но не достигало статистически значимого уровня.

■ **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Установлено уменьшение интенсивности болевого синдрома в нижней части спины в процессе реабилитации после оперативного вмешательства на позвоночнике. Тем не менее доля пациентов с умеренным и выраженным болевым синдромом в раннем и позднем восстановительном периоде после операции оставалась значительной (более 80%). При этом в позднем восстановительном периоде наблюдалось нарастание эмоционального компонента в формировании болевого синдрома при увеличении ее длительности, что также подтверждалось высокими значениями реактивной и личностной тревожности данной группы пациентов. Доля лиц с нейропатическим болевым синдромом оставалась одинаковой как среди пациентов, пролеченных консервативно, так и среди



пациентов в реабилитационном периоде после оперативного вмешательства на позвоночнике и составляла около 30%, что свидетельствует о значительном отличии механизмов ее возникновения и необходимости поиска иных путей ее лечения.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Hoy D., March L., Brooks P. (2014) The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*, vol. 73, pp. 968–974.
2. Danilov A.B., Daniliv A.B. (2016) *Upravlenie bol'yu. Biopsihosotsial'nyj podhod* [Pain management. Biopsychosocial approach]. Moscow: AMM Press, 636 p. (in Russian)
3. Rajae S.S., Bae H.W., Kanim L.E., Delamarter R.B. (2012) Spinal fusion in the United States: analysis of trends from 1998 to 2008. *Spine*, vol. 37 (1), pp. 67–76.
4. James R. Daniell, Orso L. Osti (2018) Failed Back Surgery Syndrome: A Review Article. *Asian Spine Journal*, vol. 12 (2), pp. 372–379.
5. Thomson S. (2013) Failed back surgery syndrome: definition, epidemiology and demographics. *Br J Pain*, vol. 7, pp. 56–59.
6. Nachemson A.L. (1993) Evaluation of results in lumbar spine surgery. *Acta Orthop Scand*, vol. 251, pp. 130–133.
7. Carragee E.J., Alamin T.F., Miller J.L., Carragee J.M. (2005) Discographic, MRI and psychosocial determinants of low back pain disability and remission: a prospective study in subjects with benign persistent back pain. *Spine J*, vol. 5, pp. 24–35.
8. Gum J.L., Glassman S.D., Carreon L.Y. (2013) Is type of compensation a predictor of outcome after lumbar fusion? *Spine*, vol. 38, pp. 443–448.
9. Voorhies R.M., Jiang X., Thomas N. (2007) Predicting outcome in the surgical treatment of lumbar radiculopathy using the Pain Drawing Score, McGill Short Form Pain Questionnaire, and risk factors including psychosocial issues and axial joint pain. *Spine J*, vol. 7, pp. 516–524.
10. McKillop A.B., Carroll L.J., Battie M.C. (2014) Depression as a prognostic factor of lumbar spinal stenosis: a systematic review. *Spine J*, vol. 14 (5), pp. 837–846.
11. Young A.K., Young B.K., Riley L.H., Skolasky R.L. (2014) Assessment of presurgical psychological screening in patients undergoing spine surgery: use and clinical impact. *J Spinal Disord Tech*, vol. 27 (2), pp. 76–79.
12. Jutte P.C., Castelein R.M. (2002) Complications of pedicle screws in lumbar and lumbosacral fusions in 105 consecutive primary operations. *Eur Spine J*, vol. 11, pp. 594–598.

Поступила/Received: 23.11.2020

Контакты/Contacts: stroke.by@gmail.com

Сидорович Э.К.<sup>1,2</sup>, Лихачев С.А.<sup>1</sup>, Астапенко А.В.<sup>1</sup>, Витковский Ф.А.<sup>1</sup>, Павловская Т.С.<sup>1</sup>, Севостей И.Д.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Sidorovich E.<sup>1,2</sup>, Likhachev S.<sup>1</sup>, Astapenko A.<sup>1</sup>, Vitkovsky F.<sup>1</sup>, Pavlovskaya T.<sup>1</sup>, Sevostey I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

## Анализ влияния системного воспаления на тяжесть и исходы инфаркта мозга у лиц в возрасте от 18 до 45 лет

The Systemic Inflammation Effect on the Ischemic Stroke Severity and Outcomes in Persons Aged from 18 to 45 Years

### Резюме

**Введение.** Несмотря на многочисленные экспериментальные и клинические подтверждения роли фокального и системного воспаления (СВ) при ишемическом поражении головного мозга данные о влиянии системного воспаления на тяжесть и исходы инфаркта мозга (ИМ) у лиц молодого возраста (МВ) единичны и противоречивы.

**Цель.** Изучить уровни содержания в крови маркеров системного воспаления и их связь с тяжестью течения и исходов ИМ у пациентов МВ.

**Материалы и методы.** Проведен анализ уровней содержания в крови маркеров системного воспаления (СВ): лейкоцитов периферической крови, высокочувствительного С-реактивного белка – вЧСРБ, сывороточного ферритина, альбумина, фибриногена у 235 пациентов с ИМ в возрасте от 18 до 45 лет и у 50 здоровых лиц соответствующего пола и возраста. Выраженность неврологических и функциональных нарушений оценивалась по шкале инсульта Национального института здоровья США (NIHSS), модифицированной шкале Рэнкина (МШР), индексу активностей повседневной жизни Бартела. Исходы ИМ с учетом уровня функционирования и летальность по МШР оценивались через 1 год от начала заболевания.

**Результаты.** У пациентов с ИМ отмечалось статистически значимое повышение уровней маркеров СВ (лейкоцитов ПК, вЧСРБ, фибриногена), снижение уровня альбумина в крови в сравнении с группой здоровых лиц ( $p < 0,05$  соответственно). Установлена зависимость выраженности неврологических (по шкале NIHSS) и функциональных нарушений (по МШР и индексу Бартела) от градации уровней вЧСРБ в сыворотке крови: наиболее выраженные нарушения отмечены у пациентов с градациями «В<sub>3</sub>» (вЧСРБ 3,0–10,0 мг/л), «В<sub>4</sub>» (вЧСРБ  $\geq 10,0$  мг/л) ( $p < 0,05$ ). Установлена связь неблагоприятных исходов ИМ (3–6 баллов по МШР) с уровнями маркеров СВ: повышением уровня лейкоцитов ПК ( $N=49,36$ ,  $p < 0,0001$ ), вЧСРБ ( $N=92,91$   $p < 0,0001$ ), фибриногена ( $N=16,49$ ,  $p=0,002$ ), снижением уровня альбумина ( $N=18,78$ ,  $p=0,0009$ ). Установлено пороговое значение уровня вЧСРБ (4,09 мг/л), которое может быть маркером неблагоприятного исхода ИМ в МВ (чувствительность классификатора – 78,9%, специфичность – 81,0%). Кумулятивная

двухлетняя выживаемость без функциональных нарушений пациентов с уровнем вЧСРБ более 4,09 мг/л (73,9%) была значимо ниже, чем в подгруппе с уровнем вЧСРБ менее 4,09 мг/л (96,6%), Log-Rank Test,  $p=0,0004$ .

**Выводы.** Результаты комплексной оценки уровня маркеров СВ у пациентов с ИМ в возрасте от 18 до 45 лет подтвердили взаимосвязь между воспалением и степенью тяжести, а также неблагоприятными исходами ИМ у пациентов МВ. Раннее выделение группы пациентов с повышенным риском тяжелого течения и неблагоприятного исхода позволит улучшить тактику профилактики и лечения пациентов с ИМ в МВ с учетом тщательной коррекции сосудистых факторов риска и применения противовоспалительных стратегий.

**Ключевые слова:** инфаркт мозга в молодом возрасте, тяжесть и исходы инфаркта мозга, маркеры воспаления, С-реактивный белок.

### Abstract

**Introduction.** Despite numerous experimental and clinical evidence of the focal and systemic inflammation (SI) influence on cerebral ischemia, the data on the systemic inflammation effect on the ischemic stroke (IS) severity and outcomes in young people are limited and contradictory.

**Purpose.** To study the blood levels of systemic inflammation markers and its association with the severity and outcomes in IS young patients.

**Materials and methods.** The blood markers of systemic inflammation (peripheral blood leukocytes, high sensitivity C-reactive protein – hsCRP, serum ferritin, albumin, fibrinogen) in 235 patients with IS aged from 18 to 45 years and in 50 healthy individuals of the corresponding sex and age were analyzed. The severity of neurological and functional impairments was assessed using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), the Modified Rankin Scale (MRS), and the Bartel Index of Everyday Life. The IS outcomes, taking into account the level of functioning and mortality according to the MRS, were assessed in 1 year after the onset of the disease.

**Results.** There was a statistically significant increase of the levels of SI blood markers (leukocytes, hsCRP, fibrinogen) and decrease of the albumin level in the IS patients if compared with the group of healthy individuals ( $p<0.05$ , respectively). The dependence of the neurological and functional severity (according to the NIHSS scale, MRS, and Bartel's index) on the gradation of hsCRP levels in the blood serum was revealed: the most pronounced disorders were observed in the patients with SI grades "3" (hsCRP 3.0–10.0 mg/l) and "4" (hsCRP  $\geq 10.0$  mg/l) ( $p<0.05$ ).

The relationship between the unfavourable outcomes of IS (3–6 points on the MRS) and the levels of SI markers (increase of the leukocytes,  $H=49.36$ ,  $p<0.0001$ ; hsCRP,  $H=92.91$ ,  $p<0.0001$ ; fibrinogen,  $H=16.49$ ,  $p=0.002$  levels, and decrease of albumin levels,  $H=18.78$ ,  $p=0.0009$ ) was found. The threshold value of hsCRP level (4.09 mg/L) was revealed, which can be the marker of unfavourable outcome of IS in young adults (classifier sensitivity – 78.9%, specificity – 81.0%). The cumulative two-year survival without functional impairment in patients with hsCRP levels of more than 4.09 mg/L (73.9%) was significantly lower than in the subgroup with hsCRP levels less than 4.09 mg/L (96.6%), Log-Rank Test,  $p=0.0004$ .

**Conclusions.** The results of comprehensive assessment of the SI markers in the IS patients aged from 18 to 45 years confirmed the relationship between inflammation and the severity and poor outcomes of IS in young adults. Early identification of patients with increased risk of severe course and poor outcome will improve the prevention and treatment tactics in the IS patients aged from 18 to 45 years, taking into account the precise correction of vascular risk factors and the use of anti-inflammatory strategies.

**Keywords:** ischemic stroke in young adults, severity and outcomes of stroke, markers of inflammation, C-reactive protein.

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на недавний успех в снижении общей заболеваемости инсультом во многих странах, заболеваемость инсультом у лиц молодого возраста (МВ) продолжает расти [1], причем у пациентов МВ сохраняется тенденция к преобладанию в структуре острых нарушений мозгового кровообращения инфаркта мозга (ИМ) – до 65–77,9% [2].

Тяжесть заболевания, смертность и инвалидизация пациентов с ИМ в МВ, как правило, ниже, чем у лиц пожилого возраста [3]. Однако инсульт в МВ имеет серьезные социальные и экономические последствия, поскольку это заболевание выводит из строя людей на пике их самых продуктивных лет. Помимо функциональных нарушений, развивающихся непосредственно в результате инсульта, эти пациенты страдают от отсроченных депрессии, когнитивных нарушений, сталкиваются с целым рядом личных, социальных и экономических проблем [4]. Кроме того, при долгосрочном наблюдении в данной группе пациентов отмечается более высокая смертность и частота повторных сердечно-сосудистых событий в сравнении со здоровыми лицами того же возраста [5, 6].

Большое значение имеет выделение группы пациентов, имеющих повышенный риск неблагоприятного течения и исходов ИМ в МВ, требующих особенно агрессивной коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в схеме вторичной медицинской профилактики, предупреждения, своевременной диагностики и коррекции аффективных и когнитивных расстройств. В связи с этим оправданным является поиск биомаркеров, связанных с выраженностью клинических проявлений и тяжестью исходов ИМ в МВ. В последние годы в результате экспериментальных и клинических исследований установлена роль воспаления в развитии и пролонгировании ишемического поражения головного мозга [7, 8]. Кроме того, выявлены механизмы влияния системного воспаления (СВ), развивающегося при ИМ и коморбидной патологии, на головной мозг с усугублением фокального воспаления и ишемического поражения. Повышение уровней многих маркеров СВ было связано с риском сердечно-сосудистых заболеваний, развитием острого ИМ, тяжестью его клинических проявлений и исходов [9]. В то же время о роли СВ в развитии ИМ в МВ имеются лишь единичные публикации, результаты которых противоречивы.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить уровни содержания в крови маркеров системного воспаления и их связь с тяжестью течения и исходов ИМ у пациентов МВ.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были 235 пациентов с ИМ (161 мужчина, 74 женщины) в возрасте от 18 до 45 (40,0 [34,0; 43,5]) лет, обследованных на клинических базах неврологических отделений учреждений здравоохранения г. Минска. Преобладали пациенты с ИМ в бассейнах кровоснабжения каротидных артерий – 143 (60,9%), около одной трети случаев ИМ в МВ составили лица с ИМ в вертебро-базилярном бассейне артерий (ВББА) – 79 (33,6%), мультифокальный ИМ отмечен в 13 (5,5%) случаях. Этиопатогенетические подтипы, связанные с атеросклерозом

крупных артерий, кардиальной эмболией и микроангиопатией отмечены в 46 (19,6%), 25 (10,6%) и 33 (14,04%) случаях соответственно. Инсульт, вызванный другими установленными причинами, в том числе диссекцией артерий, наблюдался в 58 (24,7%) случаях; инсульт неустановленной этиологии – в 73 (31,06%). Группу контроля составили 50 человек соответствующего пола и возраста, не страдающие цереброваскулярными, онкологическими, инфекционными заболеваниями.

Выраженность неврологических нарушений оценивалась по шкале инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS) [10], нарушение функциональной активности – по индексу активности повседневной жизни Бартела [11], модифицированной шкале Рэнкина (МШР) в первые 48 часов (NIHSS<sub>1</sub>, Бартел<sub>1</sub>, МШР<sub>1</sub>) и через 14 дней от начала заболевания (NIHSS<sub>2</sub>, Бартел<sub>2</sub>, МШР<sub>2</sub>) [12].

Исходы ИМ оценивались через 1 год от начала заболевания. Отслеживали уровень функционирования и летальность с учетом баллов по МШР. Пациенты с ИМ в МВ в зависимости от исходов были распределены на 5 групп. Группа «0» включала пациентов с 0–1 баллом по МШР (0 баллов по МШР – отсутствие функциональных нарушений, т. е. пациент может выполнять все привычные виды деятельности; 1 балл по МШР – несмотря на наличие симптомов заболевания, признаков инвалидизации нет). Группу «1» составили пациенты с 2 баллами по МШР (незначительная инвалидизация – пациент не способен выполнять привычную деятельность в полном объеме); группу «2» – пациенты с 3 баллами по МШР (умеренная инвалидизация, требуется помощь в повседневной деятельности, но пациент ходит самостоятельно), группу «3» – лица с 4–5 баллами по МШР (4 балла – выраженная инвалидизация; требуется помощь при ходьбе; 5 баллов – тяжелая инвалидизация, пациент прикован к постели, страдает недержанием мочи и кала, требуется постоянный уход). Группа «4» включала пациентов с летальным исходом (6 баллов по шкале МШР). Неблагоприятным считали исход с оценкой 3–6 баллов по МШР.

Количество лейкоцитов в периферической крови (ПК) определяли кондуктометрическим методом. Содержание С-реактивного белка (вЧРБ) определялось высокочувствительным методом турбидиметрии на автоматическом анализаторе «Konelab 30i» фирмы «ThermoElectron» (Финляндия) с применением реактивов «SPINREACT». Содержание сывороточного ферритина определяли методом иммунотурбидиметрии с использованием реактивов фирмы «CORMAY» (Польша). Содержание альбумина определялось колориметрическим фотометрическим методом с использованием автоматического биохимического анализатора. Фибриноген в плазме крови исследовали на автоматическом коагулометре «ACL» с использованием реагентов фирмы «ACL».

Сравнительный анализ количественных признаков в независимых группах осуществляли с использованием критериев Манна – Уитни (Mann – Whitney test, U-критерий), Краскелла – Уоллиса (Kruskal – Wallis test, H-критерий). При множественном сравнении показателей в группах применяли z-критерий. Проводился ROC-анализ с использованием программы «Attestat» (версия 13.1) на основе Excel (2013), основанный на расчете прогностической ценности площади под ROC-кривой (area

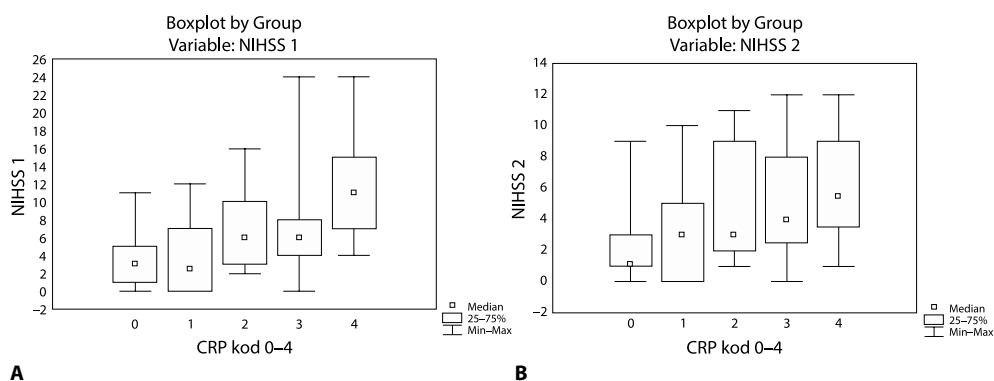
under ROC-curve, AUC), с определением порогового значения показателя диагностического теста. Анализ частоты выживаемости (кумулятивная выживаемость) без функциональных нарушений проводился с применением метода Каплана – Майера с использованием лог-рангового критерия ( $p_{\text{Log-Rank}}$ ). Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ компьютерных программных систем Statistica 8 (Version 8.0 Stat Soft Inc., США).

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Уровни лейкоцитов в ПК ( $7,75 [5,9; 9,4] \times 10^9$ ), вЧСРБ ( $1,41 [0,38; 5,92]$  мг/л), сывороточного ферритина ( $67,5 [27,1; 146,5]$  мкг/л) у пациентов с ИМ в МВ статистически значимо превышали таковые у лиц из группы контроля ( $0,66 [0,35; 0,86]$  мг/л,  $U=1051,5$ ,  $p=0,0008$ ;  $177,2 [71,5; 285]$  мкг/л,  $U=616,0$ ,  $p=0,006$ ;  $6,8 [5,1; 7,4] \times 10^9$ ,  $U=2380,5$ ,  $p=0,002$ , соответственно). Уровень альбумина ( $42,3 [38,9; 45,2]$  г/л) у пациентов с ИМ в МВ был значимо ниже такового в группе контроля ( $45,0 [43,1; 46,5]$  г/л,  $U=2017,5$ ,  $p<0,0001$ ).

Для оценки влияния системного воспаления («В») на течение и исходы ИМ в МВ было проведено распределение пациентов по подгруппам с учетом градаций уровней вЧСРБ, связанных с риском сердечно-сосудистых заболеваний: «В<sub>0</sub>» (вЧСРБ  $\leq 1,0$  мг/л), «В<sub>1</sub>» (вЧСРБ  $1,1–1,9$  мг/л), «В<sub>2</sub>» (вЧСРБ  $2,0–2,9$  мг/л), «В<sub>3</sub>» (вЧСРБ  $3,0–10,0$  мг/л), «В<sub>4</sub>» (вЧСРБ  $\geq 10,0$  мг/л). Выявлены статистически значимые различия выраженности неврологических нарушений по шкале NIHSS в зависимости от уровней «В» как в первые 48 часов ИМ ( $N=72,8$ ,  $p<0,0001$ ), так и через 14 дней от начала заболевания ( $N=24,16$   $p<0,0001$ ) (рис. 1).

Выраженность неврологических нарушений в первые 48 часов ИМ (NIHSS 1) была значимо выше в группах пациентов «В<sub>3</sub>» ( $11,0 [7,0; 15,0]$ ) и «В<sub>4</sub>» ( $11,0 [7,0; 15,0]$  балла) в сравнении с группами «В<sub>0</sub>» ( $3,0 [1,0; 5,0]$ ,



**Рис. 1. Выраженность неврологических нарушений у пациентов с ИМ по шкале NIHSS в зависимости от градаций уровней СРБ в первые 48 часов (А) и через 14 дней от начала заболевания (В)**

Fig. 1. The severity of neurological impairment in the IS patients according to the NIHSS scale depending on CRP levels grades in the first 48 hours (A) and in 14 days after the onset of the disease (B)

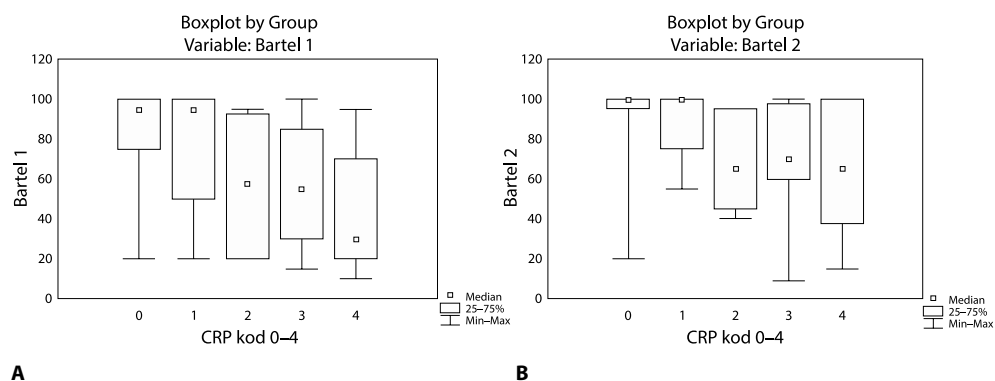


$z_{0,3}=4,96$ ,  $p<0,0001$  и  $z_{0,4}=7,81$ ,  $p<0,0001$ ) и «В<sub>1</sub>» (2,5 [1,0;7,0],  $z_{1,3}=2,96$ ,  $p=0,03$  и  $z_{1,4}=5,38$ ,  $p<0,0001$  соответственно). В группе «В<sub>4</sub>» неврологические нарушения были наиболее выраженными и превышали таковые в группах «В<sub>2</sub>» (6,0 [3,0; 10,0] балла,  $z_{2,4}=2,81$ ,  $p=0,049$ ), и «В<sub>3</sub>» ( $z_{3,4}=3,47$ ,  $p=0,005$ ). Статистически значимо более высокий уровень неврологических нарушений через 14 дней от начала ИМ (NIHSS 2) также отмечен в группах «В<sub>3</sub>» (5,5 [3,5; 9,0]) и «В<sub>4</sub>» (5,5 [3,5; 9,0]) в сравнении с «В<sub>0</sub>» (1,0 [1,0; 3,0] балла),  $z_{0,3}=3,76$ ,  $p=0,001$  и  $z_{0,4}=3,68$ ,  $p=0,002$ .

Выявлены статистически значимые различия уровней функциональных нарушений по МШР в группах пациентов с различными уровнями вЧСРБ как в первые 48 часов (МШР<sub>1</sub>,  $N=23,44$ ,  $p=0,0001$ ), так и через 14 дней от начала заболевания (МШР<sub>2</sub>,  $N=22,5$ ,  $p=0,0002$ ). В первые 48 часов и через 14 дней от начала ИМ наиболее выраженными были функциональные нарушения в группах «В<sub>3</sub>» и «В<sub>4</sub>» (МШР<sub>1</sub> – 3,0 [3,0; 4,0] балла в обеих группах, в сравнении с «В<sub>0</sub>» – 2,0 [1,0; 3,0],  $z_{0,3}=3,76$ ,  $p=0,002$  и  $z_{0,4}=3,68$ ,  $p=0,002$ ; МШР<sub>2</sub> в «В<sub>3</sub>» – 3,0 [2,0; 4,0]) и в «В<sub>4</sub>» – 3,0 [2,0; 4,0] балла в сравнении с «В<sub>0</sub>» – 1,0 [1,0; 2,0],  $z_{0,3}=3,47$ ,  $p=0,005$  и  $z_{0,4}=3,49$ ,  $p=0,005$ .

Связь функциональных нарушений с выраженностью СВ подтверждена также наличием статистически значимых различий значений индекса Бартела в группах пациентов с различными градациями уровней вЧСРБ в первые 48 часов ИМ (Бартел<sub>1</sub>,  $N=58,32$ ,  $p<0,0001$ ) и через 14 дней от начала ИМ (Бартел<sub>2</sub>,  $N=26,83$ ,  $p<0,0001$ ) (рис. 2).

Значения индекса Бартела<sub>1</sub> в группах «В<sub>2</sub>» (57,5 [20,0; 92,5]), «В<sub>3</sub>» (30,0 [20,0; 70,0]) и «В<sub>4</sub>» (30,0 [20,0; 70]) были значимо ниже, чем в группе «В<sub>0</sub>» (95,0 [75,0; 100,0] балла,  $z_{0,2}=3,07$ ,  $p=0,021$ ;  $z_{0,3}=5,27$ ,  $p<0,0001$ ;  $z_{0,4}=6,39$ ,  $p<0,0001$ ), а в группе «В<sub>4</sub>» – значимо ниже, чем в группе «В<sub>1</sub>» (95,0 [50,0; 100,0],  $z_{1,4}=3,85$ ,  $p=0,001$ ). Значения индекса Бартела<sub>2</sub> (через 14 дней от начала заболевания) в группах «В<sub>2</sub>» (65,0 [45,0; 95,0]), «В<sub>3</sub>» (65,0 [37,5; 100,0]) и «В<sub>4</sub>» (65,0 [37,5; 100,0]) значимо уступали таковому



**Рис. 2. Выраженность функциональных нарушений у пациентов с ИМ по индексу Бартела в зависимости от градаций уровней вЧСРБ в первые 48 часов (А) и через 14 дней от начала заболевания (В)**

Fig. 2. The severity of functional impairment in the IS patients according to the Bartel index, depending on the CRP levels grades in the first 48 hours (A) and in 14 days after the onset of the disease (B)

в группе «B<sub>0</sub>» (100,0 [95,0; 100,0]),  $z_{0,2}=3,06$ ,  $p=0,02$ ,  $z_{0,3}=4,03$ ,  $p=0,0005$ ,  $z_{0,4}=2,79$ ,  $p=0,05$ .

Анализ уровней показателей СВ в зависимости от исходов ИМ позволил выявить статистически значимые различия уровней таких показателей, как содержание лейкоцитов в ПК ( $H=49,36$ ,  $p<0,0001$ ), уровни вЧСРБ ( $H=17,93$ ,  $p=0,0013$ ), альбумина в сыворотке крови ( $H=18,782$ ,  $p=0,0009$ ), фибриногена в плазме крови ( $H=16,49$ ,  $p=0,002$ ) в группах пациентов с различными исходами ИМ через один год от начала заболевания (см. таблицу).

С применением ROC-анализа установлено пороговое значение вЧСРБ (4,09 мг/л), ассоциированное с неблагоприятным исходом ИМ (МШР 3–6 балла). Площадь AUC под ROC-кривой – 0,82 (95% ДИ 0,75–0,89,  $p<0,0001$ ), т. е. уровень вЧСРБ может использоваться как классификатор отличного качества по выявлению пациентов с риском развития неблагоприятного исхода (рис. 3). Анализ операционных характеристик теста, позволяющих оценить его эффективность как маркера неблагоприятного исхода в первый год от начала заболевания, показал, что чувствительность классификатора составила 78,9%, специфичность – 81,0%. Кумулятивная выживаемость без функциональных нарушений пациентов с уровнем вЧСРБ более 4,09 мг/л (73,9%) была значимо ниже, чем в подгруппе с уровнем вЧСРБ менее 4,09 мг/л (96,6%), Log-Rank Test,  $p=0,004$ .

Уровни маркеров системного воспаления в зависимости от исхода ИМ в МВ, Ме [LQ; UQ]

Показатель	Исходы ИМ (1 год)					Kruskal – Wallis test: H, p
	МШР 0-1	МШР 2	МШР 3	МШР 4-5	МШР 6	
	0	1	2	3	4	
Лейкоциты в ПК ( $\times 10^9$ )	6,9 [5,1; 8,4]	7,8 [5,9; 8,9]	9,25 [8,15; 11,1] $z_{0,2}=5,58$ , $p<0,0001$ $z_{1,2}=3,59$ , $p=0,003$	9,4 [8,2; 13,4] $z_{0,3}=3,42$ , $p=0,006$	15,6 [11,35; 16,1] $z_{0,4}=4,14$ , $p=0,0004$ $z_{1,4}=3,21$ , $p=0,013$	$H=49,36$ , $p<0,0001$
вЧСРБ (мг/л)	0,54 [0,24; 1,12]	3,17 [0,93; 6,45] $z_{0,1}=5,39$ , $p<0,0001$	5,29 [2,98; 10,4] $z_{0,2}=6,43$ , $p<0,0001$	15,9 [12,6; 135,8] $z_{0,3}=5,45$ , $p<0,0001$ ; $z_{1,3}=3,15$ , $p=0,016$	236,61 [176,67; 341,55] $z_{0,4}=6,06$ , $p<0,0001$ ; $z_{1,4}=3,75$ , $p=0,002$	$H=92,91$ $p<0,0001$
Альбумин (г/л)	44,5 [41,4; 46,8]	42,6 [40,2; 43,9] $z_{0,1}=3,1$ , $p=0,018$	38,4 [34,20; 42,5] $z_{0,2}=5,78$ , $p<0,0001$ $z_{1,2}=3,01$ , $p=0,026$	40,4 [39,7; 40,5] $z_{0,3}=3,01$ , $p=0,026$	28,6 [19,7; 31,2] $z_{0,4}=5,56$ , $p<0,0001$ $z_{1,4}=4,18$ , $p=0,0003$	$H=18,78$ $p=0,001$
Сывороточный ферритин (мкг/л)	158,4 [36,4; 233,8]	189,7 [67,85; 296,6]	214,7 [126,8; 329,2]	851,4 [39,0; 1663,8]	354,8 [182,8; 665,4]	$H=5,76$ $p=0,217$
Фибриноген (г/л)	3,52 [3,11; 3,96]	3,88 [3,33; 4,47]	4,18 [3,73; 5,2] $z_{0,2}=2,85$ , $p=0,043$	8,5 [7,7; 9,3] $z_{0,3}=2,87$ , $p=0,039$	3,9 [3,78; 4,03]	$H=16,49$ $p=0,002$

The levels of the markers of systemic inflammation depending on the IS outcomes, Me [LQ; UQ]

Parameter	IS outcomes (1 year)					Kruskal – Wallis test: H, p
	MRS 0–1	MRS 2	MRS 3	MRS 4–5	MRS 6	
	0	1	2	3	4	
White blood cells (×10 <sup>9</sup> )	6.9 [5.1; 8.4]	7.8 [5.9; 8.9]	9.25 [8.15; 11.1] $z_{02}=5.58, p<0.0001$ $z_{12}=3.59, p=0.003$	9.4 [8.2; 13.4] $z_{03}=3.42, p=0.006$	15.6 [11.35; 16.1] $z_{04}=4.14, p=0.0004$ $z_{14}=3.21, p=0.013$	H=49.36, p<0.0001
Serum hsCRP levels (mg/l)	0.54 [0.24; 1.12]	3.17 [0.93; 6.45] $z_{01}=5.39, p<0.0001$	5.29 [2.98; 10.4] $z_{02}=6.43, p<0.0001$	15.9 [12.6; 135.8] $z_{03}=5.45, p<0.0001$ ; $z_{13}=3.15, p=0.016$	236.61 [176.67; 341.55] $z_{04}=6.06, p<0.0001$ ; $z_{14}=3.75, p=0.002$	H=92.91 p<0.0001
Serum Albumin levels (g/l)	44.5 [41.4; 46.8]	42.6 [40.2; 43.9] $z_{01}=3.1, p=0.018$	38.4 [34.20; 42.5] $z_{02}=5.78, p<0.0001$ $z_{12}=3.01, p=0.026$	40.4 [39.7; 40.5] $z_{03}=3.01, p=0.026$	28.6 [19.7; 31.2] $z_{04}=5.56, p<0.0001$ $z_{14}=4.18, p=0.0003$	H=18.78 p=0.001
Serum ferritin levels (mcg/l)	158.4 [36.4; 233.8]	189.7 [67.85; 296.6]	214.7 [126.8; 329.2]	851.4 [39.0; 1663.8]	354.8 [182.8; 665.4]	H=5.76 p=0.217
Fibrinogen (g/l)	3.52 [3.11; 3.96]	3.88 [3.33; 4.47]	4.18 [3.73; 5.2] $z_{02}=2.85, p=0.043$	8.5 [7.7; 9.3] $z_{03}=2.87, p=0.039$	3.9 [3.78; 4.03]	H=16.49 p=0.002

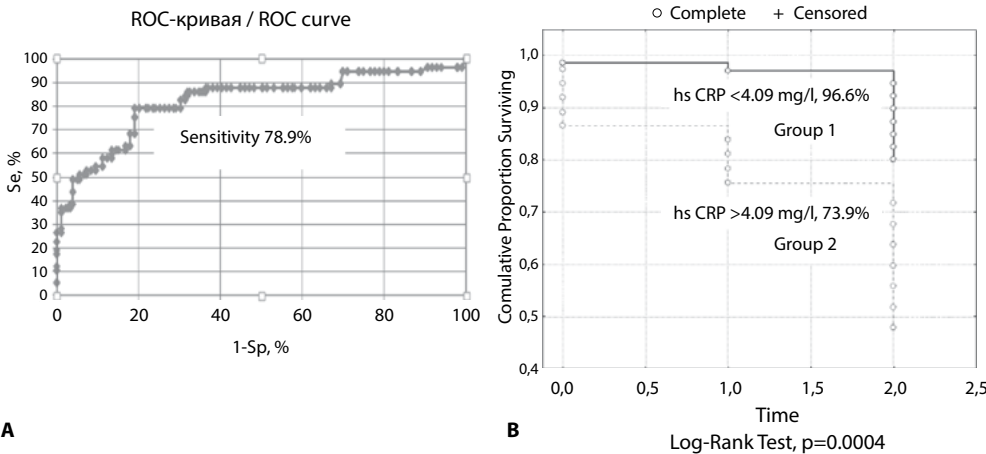


Рис. 3. Характеристическая кривая для оценки эффективности оценки уровня вСРБ (оптимальный порог – 4,09 мг/л) как маркера неблагоприятного исхода у пациентов с ИМ в МВ (А) и кривые Каплана – Майера кумулятивной двухлетней выживаемости без функциональных нарушений (В) в зависимости от уровня вСРБ (группа 1 – пациенты с уровнем СРБ<4,09, группа 2 – СРБ≥4,09)

Fig. 3. Characteristic curve for assessing the effectiveness of the hsCRP level (the optimal threshold is 4.09 mg/l) as a marker of poor outcome in patients with IS in the young adults (A) and Kaplan – Meier curves of cumulative two-year survival without functional impairment depending on the hsCRP level (Group 1 – the patients with hsCRP levels <4.09, Group 2 – hsCRP≥4.09 mg/l)

Полученные в нашем исследовании результаты не противоречат имеющимся литературным данным о роли СВ при ИМ в общей группе пациентов с ИМ, в которой преобладают лица пожилого возраста.

Среди маркеров СВ большое внимание в последние годы уделялось роли молекулярных маркеров (провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ) 6, фактора некроза опухоли (ФНО-α), молекул клеточной адгезии sICAM-1, VCAM-1, Е-селектина), уровни которых повышались

при ИМ, коррелировали с тяжестью и размером ИМ, выраженностью неврологических нарушений [13].

Однако содержание цитокинов в крови пациентов с ИМ было нестабильным, варьировало с течением времени, в зависимости от степени тяжести ИМ, возраста, сопутствующих заболеваний, дизайна исследований. Было установлено двухфазное или даже полифазное действие ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  при ИМ, что связано с разными сигнальными путями, на которые они могут влиять: ИЛ-6, с одной стороны, способствует провоспалительным реакциям [14], а с другой стороны, является важным фактором регенерации клеток, метаболизма липидов [15]. Поэтому практическое применение данных биомаркеров для оценки прогнозов при ИМ ограничено.

Среди клеточных маркеров СВ – число лейкоцитов ПК, которое повышалось у пациентов с атеросклерозом внутренней сонной артерии, дуги аорты, отражало нестабильность атеросклеротических бляшек, указывало на риск инфаркта миокарда и ИМ, коррелировало с тяжестью течения и риском летального исхода [16].

Среди белковых маркеров СВ наиболее хорошо изучена связь ИМ с такими белками системного острофазового ответа, как вЧСРБ, фибриноген, сывороточный ферритин (СФ), альбумин [17]. В то же время данные о прогностической ценности уровней фибриногена и числа лейкоцитов ПК у пациентов с ИМ были получены не во всех исследованиях [18]. Снижение уровня сывороточного альбумина было связано с риском ИМ, в особенности кардиоэмболического генеза [19].

Повышение уровня вЧСРБ в сыворотке крови является независимым предиктором сосудистых событий при АС, в частности первого и повторного инсульта [20]. В большинстве исследований установлена связь повышения уровня вЧСРБ с более тяжелым течением ИМ, летальностью, выраженностью функциональных нарушений через 3 мес. после ИМ [21]. К настоящему времени ведущим является мнение, что вЧСРБ – это маркер, а не медиатор воспаления [22]. Однако введение лабораторным животным СРБ приводило к повышению уровня ряда провоспалительных цитокинов, хемокинов, тканевого фактора, а также NF- $\kappa$ B, значительному увеличению очага ИМ [23]. В условиях усиления СВ под действием провоспалительных факторов происходит диссоциация пентамерного в мономерный СРБ, который обладает доказанным провоспалительным действием [24], поэтому целесообразным становится разработка терапевтических стратегий, направленных на снижение уровня вЧСРБ у пациентов с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения (ИНМК).

Таким образом, каждый из клеточных, молекулярных, белковых маркеров отражает определенные звенья СВ как комплексного патологического процесса, идеального маркера СВ в настоящее время нет, позиционируется целесообразность использования комплекса маркеров. В то же время польза маркеров СВ для оценки риска тяжелого течения и неблагоприятных исходов ИМ в МВ остается не до конца изученной. Имеются единичные публикации о повышении у пациентов с ИМ в МВ показателя отношения нейтрофилов к лимфоцитам в сравнении с контрольной группой [25]. С неблагоприятным исходом через 14 дней от начала заболевания у пациентов с ИМ в МВ были ассоциированы более высокие уровни лейкоцитов, общего белка, глюкозы и фибриногена в плазме

крови, более низкие уровни альбумина, трийодтиронина [26]. Смертность пациентов с ИМ в МВ (средний возраст 47,8 года) была ассоциирована с повышением уровней вЧСРБ, гомоцистеина в сроки до 12 лет от начала ИМ [27]. В то же время в другом исследовании лабораторные маркеры иммунного воспаления и тромбообразования (показатели общего анализа крови, а также уровни Е-селектина, VCAM-1, вЧСРБ, пролактина) не оказывали существенного влияния на исходы заболевания [28].

Проведенная в нашей работе комплексная оценка уровней ряда маркеров СВ у пациентов с ИМ в возрасте от 18 до 45 лет позволила подтвердить связь воспаления с тяжестью течения и исходами ИМ у лиц МВ. Это открывает возможность выделения группы пациентов с повышенным риском неблагоприятного исхода с целью проведения адекватной коррекции сосудистых факторов риска, применения противовоспалительных стратегий в ходе лечения и вторичной медицинской профилактики.

## ■ ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ИМ в возрасте от 18 до 45 лет отмечается статистически значимое повышение уровней маркеров СВ (лейкоциты ПК, СРБ, фибриноген), снижение уровня альбумина в крови в сравнении с группой здоровых лиц ( $p < 0,05$  соответственно). Установлена зависимость выраженности неврологических (по шкале NIHSS) и функциональных нарушений (по МШР и индексу Бартела) от градации уровней вЧСРБ в сыворотке крови. Чем выше градация уровня вЧСРБ, тем более выраженные нарушения, в особенности при градации «В<sub>3</sub>» (вЧСРБ 3,0–10,0 мг/л), «В<sub>4</sub>» (вЧСРБ  $\geq 10,0$  мг/л) ( $p < 0,05$ ).
2. Выявлена связь неблагоприятных исходов ИМ (3–6 баллов по МШР) с уровнями маркеров СВ: повышением уровня лейкоцитов ПК ( $N=49,36$ ,  $p < 0,0001$ ), вЧСРБ ( $N=92,91$ ,  $p < 0,0001$ ), фибриногена ( $N=16,49$ ,  $p=0,002$ ), снижением уровня альбумина ( $N=18,78$ ,  $p=0,0009$ ).
3. Установлено пороговое значение уровня вЧСРБ (4,09 мг/л), которое может быть маркером неблагоприятного исхода ИМ в МВ (чувствительность классификатора – 78,9% (95% ДИ 68,4–89,85), специфичность – 81,0% (95% ДИ 72,6–87,02)).
4. Кумулятивная двухлетняя выживаемость без функциональных нарушений пациентов с уровнем вЧСРБ более 4,09 мг/л (73,9%) была значимо ниже, чем в подгруппе с уровнем вЧСРБ менее 4,09 мг/л (96,6%).

## Участие авторов

Сидорович Э.К. – концепция, дизайн исследования, обработка и написание текста; Лихачев С.А. – концепция, дизайн исследования; Астапенко А.В. – дизайн исследования, сбор материала, обработка материала; Витковский Ф.А. – сбор клинического материала, оценка исходов заболевания; Павловская Т.С. – сбор клинического материала, редактирование текста; Севостей И.Д. – проведение лабораторных исследований, обработка и представление результатов лабораторных исследований.

## Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. George M.G., Tong X., Bowman B.A. (2017) Prevalence of cardiovascular risk factors and strokes in younger adults. *JAMA neurology*, vol. 74, no 6, pp. 695–703.
2. Kissela B.M., Khoury J.C., Alwell K. (2012) Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology*, vol. 79, no 17, pp. 1781–1787.
3. Varona J.F., Bermejo F., Guerra J.M. (2004) Long-term prognosis of ischemic stroke in young adults: study of 272 cases. *Journal of Neurology*, vol. 251, no 12, pp. 1507–1514.
4. Huang Y., Yang S., Jia J. (2015) Factors related to long-term post-stroke cognitive impairment in young adult ischemic stroke. *Med. Sci. Monit.*, vol. 21, no 2, pp. 654–660.
5. Waje-Andreassen U., Naess H., Thomassen L. (2007) Long-term mortality among young ischemic stroke patients in western Norway. *Acta Neurologica Scandinavica*, vol. 116, no 3, pp. 150–156.
6. Maaijwee N.A., Rutten-Jacobs L.C., Schaapsmeeders P. (2014) Ischaemic stroke in young adults: risk factors and long-term consequences. *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 10, no 6, pp. 315–325.
7. Anrather J., Iadecola C. Inflammation and Stroke: An Overview. (2016) *Neurotherapeutics*, vol. 13, no 4, pp. 661–670.
8. Gauberti M., De Lizarrondo S.M., Vivien D. (2016) The «inflammatory penumbra» in ischemic stroke: From clinical data to experimental evidence. *Eur. Stroke J.*, vol. 1, no 1, pp. 20–27.
9. McColl B.W., Allan S.M., Rothwell N.J. (2009) Systemic infection, inflammation and acute ischemic stroke. *Neuroscience*, vol. 158, no 3, pp. 1049–1061.
10. Goldstein L.B., Bertels C., Davis J.N. (1989) Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch. Neurol.*, vol. 46, no 6, pp. 660–662.
11. Collin C., Wade D.T., Davies S., Horne V. The Barthel ADL Index: a reliability study. (1988) *Int. Disabil. Stud.*, vol. 10, no 2, pp. 61–63.
12. Sulter G., Steen C., De Keyser J. (1999) Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke*, vol. 30, no 8, pp. 1538–1541.
13. Rodriguez-Yanez M., Castillo J. (2008) Role of inflammatory markers in brain ischemia. *Curr. Opin. Neuro.*, vol. 21, no 3, pp. 353–357.
14. Doll D.N., Barr T.L., Simpkins J.W. (2014) Cytokines: Their role in stroke and potential use as biomarkers and therapeutic targets. *Aging Dis.*, vol. 5, no 5, pp. 294–306.
15. Seifert H.A., Pennypacker K.R. (2014) Molecular and Cellular Immune Responses to Ischemic Brain Injury. *Transl. Stroke Res.*, vol. 5, no 5, pp. 543–553.
16. Maestrini I., Strbian D., Gautier S. (2015) Higher neutrophil counts before thrombolysis for cerebral ischemia predict worse outcomes. *Neurology*, vol. 85, no 16, pp. 1408–1416.
17. Danesh J., Lewington S., Thompson S.G. (2005) Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA*, vol. 294, no 14, pp. 1799–1809.
18. Baker I.A., Pickering J., Elwood P.C. (2002) Fibrinogen, viscosity and white blood cell count predict myocardial, but not cerebral infarction: evidence from the Caerphilly and Speedwell cohort. *Thromb. Haemost.*, vol. 87, no 3, pp. 421–425.
19. Xu W.H., Dong C., Rundek T. (2014) Serum albumin levels are associated with cardioembolic and cryptogenic ischemic strokes: The Northern Manhattan Study. *Stroke*, vol. 45, no 4, pp. 973–978.
20. Li J., Zhao X., Meng X. (2016) High-Sensitive C-Reactive Protein Predicts Recurrent Stroke and Poor Functional Outcome: Subanalysis of the Clopidogrel in High-Risk Patients With Acute Nondisabling Cerebrovascular Events Trial. *Stroke*, vol. 47, no 8, pp. 2025–2030.
21. Geng H.H., Wang X.W., Fu R.L. (2016) The relationship between C-reactive protein level and discharge outcome in patients with acute ischemic stroke. *Int. J. Environ. Res. Public Health.*, vol. 13, no 7, pp. 636.
22. Ridker P.M. (2016) A Test in Context: High-Sensitivity C-Reactive Protein. *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 67, no 6, pp. 712–723.
23. Gill R., Kemp J.A., Sabin C., Pepys M.B. (2004) Human C-reactive protein increases cerebral infarct size after middle cerebral artery occlusion in adult rats. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 24, no 11, pp. 1214–1218.
24. Slevin M., Matou S., Zeinolabediny Y. (2015) Monomeric C-reactive protein-a key molecule driving development of Alzheimer's disease associated with brain ischaemia? *Sci. Rep.* (electronic resource), vol. 5, pp. 13281. Available at: <https://www.nature.com/articles/srep13281> (date of access: 15.01.2016).
25. Tavşanlı M.E., Ünal E. (2020). Inflammatory biomarkers in the young stroke population. *Medical Science and Discovery*, vol. 7, no 9, pp. 642–646.
26. Zhou X., Yu F., Feng X. (2018) Immunity and inflammation predictors for short-term outcome of stroke in young adults. *Int. J. Neurosci.*, vol. 128, no 7, pp. 634–639.
27. Naess H., Nyland H., Idicula T. (2013) C-reactive protein and homocysteine predict long-term mortality in young ischemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc. Dis.*, vol. 22, no 8, pp. 435–440.
28. Dahshan A., Ebraheim A.M., Rashed L.A. (2019) Evaluation of inflammatory markers and mean platelet volume as short-term outcome indicators in young adults with ischemic stroke. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 55, 76. Available at: <https://doi.org/10.1186/s41983-019-0123-6>.

---

Поступила/Received: 24.11.2020

Контакты/Contacts: emili\_sidor@tut.by



DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.10.4.038>  
УДК 61.-612.885+616.009

Можейко М.П., Лихачев С.А., Марьенко И.П.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Mozheiko M., Likhachev S., Maryenko I.

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

## Влияние проприорецепции мышц шеи на статокINETическую устойчивость у пациентов с мигренью

Effect of Proprioception of Neck Muscles on Statokinetic  
Stability in Patients with Migraine

### Резюме

**Цель.** Оценить состояние проприорецепции мышц шеи и ее влияние на состояние статокINETической устойчивости (СКУ) у пациентов с мигренью.

**Материалы и методы.** Было обследовано 33 пациента (женщины) с диагнозом «мигрень», согласно МКГБ-3 бета, 2013 г. В исследованиях использовался компьютерный стабИлоанализатор «СтабИлан – 01-2» для оценки СКУ, использовался тест Ромберга и тест «Поворот головы». Для оценки мышечно-фасциальной функции проводилось тестирование активных движений в шейном отделе позвоночника (флексия, ротация и латерофлексия), наличие триггерных мышечно-фасциальных зон в трапецевидной и ременной мышцах определялось методом «пинцетной» пальпации.

**Результаты.** Установлено достоверное изменение показателей статокИнезиограммы как при зрительной депривации, так и в тесте с поворотом головы при оценке СКУ методом стабИлометрии. Достоверно отмечены признаки установленной мышечно-фасциальной дисфункции у пациентов с мигренью в сравнении со здоровыми испытуемыми, что выражалось как в ограничении латерофлексии, так и наличии миофасциальных триггерных зон в верхних и средних порциях трапецевидной мышцы. Выявлена прямая зависимость влияния установленной мышечно-фасциальной дисфункции на показатели статокИнезиограммы у пациентов с мигренью.

**Заключение.** Установленная мышечно-фасциальная дисфункция (МФД) может приводить к формированию статокINETической неустойчивости у пациентов с мигренью в период субкомпенсации. Для коррекции установленной мышечно-фасциальной дисфункции будет целесообразно использовать методы физической терапии, специальных техник кИнезиотейпирования, направленных на ингибирование, что позволит снизить влияние мышечно-фасциальной дисфункции на статокINETическую устойчивость, течение хронической мигрени и общее самочувствие пациента.

**Ключевые слова:** сенсорные системы, статокINETическая устойчивость, компьютерная стабИлометрия, миофасциальная дисфункция.

---

### Abstract

---

**Purpose.** To evaluate the state of neck muscles proprioception and its impact on the state of statokinetic stability (SS) in patients with migraine.

**Materials and methods.** There were examined 33 patients (women) with the diagnosis of migraine, according to ICGH-3 beta, 2013. All patients for the evaluation of the SS conducted by stabilometry. The Romberg test and the head turn test were performed. To assess the musculofascial function, the active movements in the cervical spine (flexion, rotation, and lateroflexion) were tested. The presence of the trigger musculofascial zones in the trapezoidal and splenius muscles was determined with the palpation method.

**Results.** A significant change in statokinesigram indicators was found both in visual deprivation and in the head-turning test when evaluating the SS using the stabilometry method. There were significant signs of the revealed musculofascial dysfunction (MFD) in patients with migraine if compared to healthy subjects, which was expressed both in the restriction of lateroflexia and in the presence of myofascial trigger zones in the upper and middle portions of the trapezius muscle. A direct dependence of the effect of the revealed MFD on statokinesigram parameters in patients with migraine was revealed.

**Conclusion.** The occurrence of a pathological process in the musculoskeletal structures can lead to a violation of the afferent flow and distortion of the sense of body position in the space. To correct the revealed MFD, it would be advisable to use the methods of physical therapy, special kinesiotape techniques for inhibition, which can reduce the impact of MFD on SS, the course of chronic migraine, and the general well-being of the patient.

**Keywords:** sensory systems, statokinetic stability, computer stabilometry, myofascial dysfunction.

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Около 70% пациентов с мигренью предъявляют жалобы на головокружение различного характера, сопровождающееся нарушением равновесия, как во время приступа головной боли, так и в межприступный период. Причинами нарушения статокинетической устойчивости (СКУ) в том числе может быть коморбидность мигрени с нарушением проприорецепции мышц шейного отдела позвоночника (ШОП) [6].

Поддержание СКУ представляет собой сложный моторный навык, реализуемый при взаимодействии между собой множества сенсомоторных процессов [9]. Нейрофизиологический механизм поддержания СКУ представлен рецепторным аппаратом афферентных нервных волокон проприо- и барорецепторов и интегрирующей системой (медиальный продольный пучок, вестибулоспинальный путь, мышцы). Проприорецепторы, находящиеся в мышцах, преимущественно шеи, голени и стопы, играют важную роль в регуляции равновесия [1, 4, 10, 12].

Известно, что пациенты с цервикогенными болями имеют более выраженную статокинетическую неустойчивость [8]. Так, В.Г. Иваничевым были отмечены особенности вертеброгенной атаксии при миофасциальном болевом синдроме шейной локализации, в результате дисбаланса проприорецепции из зоны раздраженного миофасциального сегмента [2]. Описаны клинико-анатомические подтипы синдрома позвоночной артерии: типичный (рефлекторный), вестибулярный, атактический, при вертебральных и сосудистых аномалиях, гемодинамический [6]. Однако несмотря на достаточное количество исследований,

посвященных влиянию изменений шейной проприорецепции на СКУ при вертеброгенной патологии, до сих пор нет данных о состоянии мышечно-фасциальной функции и ее влиянии на СКУ у пациентов с мигренью. Таким образом, стабилметрическая оценка СКУ у пациентов с мигренью является актуальной.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить состояние проприорецепции мышц шеи и ее влияние на состояние СКУ у пациентов с мигренью.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 33 пациента (женщины) с диагнозом «мигрень» согласно МКГБ-3 бета, 2013 г. Из них у 18 пациентов – эпизодическая мигрень (8 – мигрень без ауры, 10 – мигрень с аурой), у 15 – хроническая мигрень. Средний возраст пациентов составил  $38 \pm 9,4$  года. В контрольную группу вошли 14 здоровых испытуемых, средний возраст которых  $28 \pm 3,6$  года.

Всем пациентам для оценки СКУ проводилось стабилметрическое исследование в период субкомпенсации. В исследованиях использовался компьютерный стабилоанализатор «Стабилан – 01-2» с БОС (производства ОАО «Ритм», Россия). Проводились тест Ромберга и тест «Поворот головы». Для оценки СКУ учитывались следующие параметры: площадь эллипса (ПЭ), качество функции равновесия (КФР), средняя скорость изменения площади статокинезиограммы (ССИПС), скорость перемещения центра давления (СПЦД).

Для оценки мышечно-фасциальной функции (МФФ) у пациентов с мигренью в период субкомпенсации проводилось тестирование активных движений в ШОП (флексия, ротация и латерофлексия), которое оценивалось в положении сидя с прямой спиной. Тестирование мышечно-фасциального сегмента (МФС) ШОП проводилось методом «пинцетной» пальпации, где оценивались следующие признаки: наличие триггерных мышечно-фасциальных зон в ременной мышце шеи и трапециевидной мышце, а именно ТТ1, расположенная в верхней порции трапециевидной мышцы, и ТТ2, расположенная в средней порции [11].

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Состояние СКУ в подгруппах при выполнении теста Ромберга представлены в табл. 1.

**Таблица 1**  
**Параметры СКУ при проведении теста Ромберга, n=47**

Параметры СКУ, Ме [25%; 75%]	Здоровые, n=14	Мигрень, n=33	U, p
КФР, %	88,8 [73; 93,5]	91 [84,2; 94,2]	U=215; p=0,339
СИПС, мм/с	7,3 [4,2; 14,2]	5,4 [3,6; 12]	U=225,5; p=0,397
ПЭ, мм <sup>2</sup>	76,2 [45,3; 136,2]	78 [34; 111,9]	U=233; p=0,495
ССП ЦД, мм/с	7,3 [5,6; 11,3]	6,1 [5,3; 9,03]	U=220,5; p=0,339

Примечание: \* значимые различия при  $p < 0,05$  (по критерию Манна – Уитни).

**Table 1**  
**Parameters of SS in the Romberg test, n=47**

Parameters, Me [25%; 75%]	Healthy persons, n=14	Migraine, n=33	U, p
QBF, %	88.8 [73; 93.5]	91 [84.2; 94.2]	U=215; p=0.339
ARACS, mm/s	7.3 [4.2; 14.2]	5.4 [3.6; 12]	U=225.5; p=0.397
EA, mm <sup>2</sup>	76.2 [45.3; 136.2]	78 [34; 111.9]	U=233; p=0.495
SMPC mm/c	7.3 [5.6; 11.3]	6.1 [5.3; 9.03]	U=220.5; p=0.339

Note: \* significant differences in  $p < 0.05$  (according to the Mann – Whitney test).

При сравнении показателей статокинезиограммы в подгруппах при проведении теста Ромберга с открытыми глазами не отмечено достоверных различий ( $p > 0,05$ ), все показатели статокинезиограммы находятся в пределах условной нормы [6].

Далее исследовали изменения SKU в условиях зрительной депривации (табл. 2).

При депривации зрения отмечены достоверные различия КФР с ухудшением у пациентов с мигренью до 71,6 [52; 84,8] % при значении у здоровых испытуемых – 86 [75,7; 88,8] %, ( $U=135$ ,  $p < 0,05$ ).

Также отмечено увеличение показателя ССП ЦД у пациентов с мигренью до 11,7 [8,4; 18,01] мм/с при значении у здоровых – 8,18 [7,1; 12,4] мм/с ( $U=158$ ,  $p < 0,05$ ).

Далее сравнивали состояние SKU у здоровых испытуемых (табл. 3).

При сравнении показателей статокинезиограммы в группе здоровых испытуемых достоверных различий не отмечено.

Далее исследовали состояние SKU у пациентов с мигренью под воздействием измененной афферентации (табл. 4–6).

**Таблица 2**  
**Параметры SKU при проведении теста Ромберга в условиях зрительной депривации, n=47**

Параметры, Me [25%; 75%]	Здоровые, n=14	Мигрень, n=33	U, p
КФР, %	86* [75,7; 88,8]	71,6 [52; 84,8]	U=135; p=0,004
СИПС, мм/с	8,9 [5; 24]	13,1 [7,5; 25,8]	U=210; p=0,235
ПЭ, мм <sup>2</sup>	108,4 [44,5; 279,6]	129,4 [76,6; 191]	U=226; p=0,410
ССП ЦД, мм/с	8,18* [7,1; 12,4]	11,7 [8,4; 18,01]	U=158; p=0,01

Примечание: \* значимые различия при  $p < 0,05$  (по критерию Манна – Уитни).

**Table 2**  
**Parameters of SS in the Romberg test (vision deprivation), n=47**

Parameters, Me [25%; 75%]	Healthy persons, n=14	Migraine, n=33	U, p
QBF, %	86* [75.7; 88.8]	71.6 [52; 84.8]	U=135; p=0.004
ARACS, mm/s	8.9 [5; 24]	13.1 [7.5; 25.8]	U=210; p=0.235
EA, mm <sup>2</sup>	108.4 [44.5; 279.6]	129.4 [76.6; 191]	U=226; p=0.410
SMPC mm/c	8.18* [7.1; 12.4]	11.7 [8.4; 18.01]	U=158; p=0.01

Note: \* significant differences in  $p < 0.05$  (according to the Mann – Whitney test).

Таблица 3

Параметры СКУ у здоровых испытуемых, n=14

Параметры, Ме [25%; 75%]	Тест Ромберга	Тест «Поворот головы вправо»	Тест «Поворот головы влево»	H, p
КФР, %	88,8 [73; 93,5]	91,1 [79,9; 92,9]	86,8 [81,1; 92,5]	H=5,0; p=0,081
СИПС, мм/с	7,3 [4,2; 14,2]	6,6 [4,2; 13,9]	7,5 [3,5; 13]	H=4,7; p=0,09
ПЭ, мм <sup>2</sup>	76,2 [45,3; 136,2]	63,5 [47,05; 116,5]	64,5 [34; 136,6]	H=2,2; p=0,32
ССП ЦД, мм/с	7,3 [5,6; 11,3]	6,2 [6,05; 13,1]	7,6 [5,7; 9,1]	H=1,17; p=0,55

Примечание: \* значимые различия при p&lt;0,05 (критерий Краскела – Уоллиса).

Table 3

Parameters of SS in healthy subjects, n=14

Parameters, Me [25%; 75%]	Romberg Test	Turn head to the right	Turn head to the left	Kruskal – Wallis test (H, p)
QBF, %	88.8 [73; 93.5]	91.1 [79.9; 92.9]	86.8 [81.1; 92.5]	H=5.0; p=0.081
ARACS, mm/s	7.3 [4.2; 14.2]	6.6 [4.2; 13.9]	7.5 [3.5; 13]	H=4.7; p=0.09
EA, mm <sup>2</sup>	76.2 [45.3; 136.2]	63.5 [47.05; 116.5]	64.5 [34; 136.6]	H=2.2; p=0.32
SMPC mm/c	7.3 [5.6; 11.3]	6.2 [6.05; 13.1]	7.6 [5.7; 9.1]	H=1.17; p=0.55

Note: \* significant differences in p&lt;0.05 (Kruskal – Wallis Test).

При сравнении показателей статокенизиограммы у пациентов с мигренью при проведении теста Ромберга отмечены значимые различия показателей статокенизиограммы. Выявлено достоверное ухудшение показателя КФР с 91 [84,2; 94,2] % до 71,6 [52; 84,8] % (T=17; p<0,05). Отмечено увеличение показателя ПЭ с 78 [34,0; 111,9] мм<sup>2</sup> до 129,4

Таблица 4

Параметры СКУ при проведении теста Ромберга у пациентов с мигренью, n=33

Параметры, Ме [25%; 75%]	Тест Ромберга	Тест Ромберга с закрытыми глазами	T, p
КФР, %	91* [84,2; 94,2]	71,6 [52; 84,8]	T=17, p=0,0002
СИПС, мм/с	5,4 [3,6; 12]	13,1 [7,5; 25,8]	T=74, p=0,051
ПЭ, мм <sup>2</sup>	78* [34; 111,9]	129,4 [76,6; 191]	T=53, p=0,009
ССП ЦД, мм/с	6,1* [5,3; 9,03]	11,7 [8,4; 18,01]	T=21, p=0,003

Примечание: \* значимые различия при p&lt;0,05 (по критерию Вилкоксона).

Table 4

Parameters SS in Romberg test in patients with CM, n=33

Parameters, Me [25%; 75%]	Romberg test	Romberg test with closed eyes	T, p
QBF, %	91* [84.2; 94.2]*	71.6 [52; 84.8]	T=17; p=0.0002
ARACS, mm/s	5.4 [3.6; 12]	13.1 [7.5; 25.8]	T=74; p=0.051
EA, mm <sup>2</sup>	78* [34; 111.9]	129.4 [76.6; 191]	T=53; p=0.009
SMPC, mm/c	6.1* [5.3; 9.03]	11.7 [8.4; 18.01]	T=21; p=0.003

Note: \* significant differences in p&lt;0.05 (Wilcoxon criterion).

Таблица 5

Параметры СКУ при проведении теста «Поворот головы» направо у пациентов с мигренью, n=33

Параметры, Me [25%; 75%]	Тест Ромберга	Поворот головы направо	T, p
КФР, %	91* [84,2; 94,2]	84,3 [67,3; 91,8]	T=70; p=0,03
СИПС, мм/с	5,4 [3,6; 12]	9,1 [6,5; 20,4]	T=132; p=0,82
ПЭ, мм <sup>2</sup>	78 [34; 111,9]	110,4 [70; 209,2]	T=101; p=0,26
ССП ЦД, мм/с	6,1 [5,3; 9,03]	8,5 [6,05; 13,1]	T=75; p=0,055

Примечание: \* значимые различия при p&lt;0,05 (по критерию Вилкоксона).

Table 5

Parameters SS in the test "Turn Head" to the right in patients with CM, n=33

Parameters, Me [25%; 75%]	Romberg test	Turn head to the right	T, p
QBF, %	91* [84.2; 94.2]	84.3 [67.3; 91.8]	T=70; p=0.03
ARACS, mm/s	5.4 [3.6; 12]	9.1 [6.5; 20.4]	T=132; p=0.82
EA, mm <sup>2</sup>	78 [34; 111.9]	110.4 [70; 209.2]	T=101; p=0.26
SMPC, mm/c	6.1 [5.3; 9.03]	8.5 [6.05; 13.1]	T=75; p=0.055

Note: \* significant differences in p&lt;0.05 (Wilcoxon criterion).

[76,6; 191] мм<sup>2</sup> (T=53, p<0,05), также увеличение показателя ССП ЦД с 6,1 [5,3; 9,03] мм/с до 11,7 [8,4; 18,01] мм/с (T=21, p<0,05). Изменение показателей статокINETОграммы при депривации зрения говорит о значимом влиянии зрительной афферентации на поддержание СКУ и об активизации афферентных стимулов из других сенсорных входов, а именно вестибулярной и проприорецептивной (афферентные сигналы мышц стопы).

При сравнении показателей отмечено достоверное уменьшение КФР с 91 [84,2; 94,2] % до 84,3 [67,3; 91,8] % (T=70; p<0,05) в тесте

Таблица 6

Параметры СКУ при проведении теста «Поворот головы» налево у пациентов с мигренью, n=33

Параметры, Me [25%; 75%]	Тест Ромберга	Поворот головы налево	T, p
КФР, %	91* [84,2; 94,2]	74,6 [67,5; 85,8]	T=10; p=0,009
СИПС, мм/с	5,4* [3,6; 12]	16 [9,08; 23]	T=49; p=0,006
ПЭ, мм <sup>2</sup>	78 [34; 111,9]	170 [114,1; 193,8]	T=131; p=0,83
ССП ЦД, мм/с	6,1* [5,3; 9,03]	10,8 [8,09; 13,1]	T=22; p=0,004

Примечание: \* значимые различия при p&lt;0,05 (по критерию Вилкоксона).

Table 6

Parameters SS in the test "Turn Head" to the left in patients with CM, n=33

Parameters, Me [25%; 75%]	Romberg Test	Turn head to the left	T, p
QBF, %	91* [84.2; 94.2]	74.6 [67.5; 85.8]	T=10; p=0.009
ARACS, mm/s	5.4* [3.6; 12]	16 [9.08; 23]	T=49; p=0.006
EA, mm <sup>2</sup>	78 [34; 111.9]	170 [114.1; 193.8]	T=131; p=0.83
SMPC, mm/c	6.1* [5.3; 9.03]	10.8 [8.09; 13.1]	T=22; p=0.004

Note: \* significant differences in p&lt;0.05 (according to the Wilcoxon criterion).



с поворотом головы направо, также отмечена тенденция к изменению показателя ССП ЦД с 6,1 [5,3; 9,03] мм/с до 8,5 [6,05; 13,1] мм/с ( $T=75$ ;  $p<0,05$ ).

При сравнении показателей статокнезиограммы установлено достоверное уменьшение показателя КФР с 91 [84,2; 94,2] % до 74,6 [67,5; 85,8] % ( $T=10$ ;  $p<0,05$ ), также установлено достоверное увеличение показателя СИПС с 5,4 [3,6; 12] мм/с до 16 [9,08; 23] мм/с ( $T=49$ ;  $p<0,05$ ), изменение показателя ССП ЦД с 6,1 [5,3; 9,03] мм/с до 10,8 [8,09; 13,1] мм/с ( $T=22$ ;  $p<0,05$ ) в тесте с поворотом головы налево.

По результатам обследования МФС у здоровых испытуемых не было установлено ограничения активных движений ШОП, а также триггерных миофасциальных зон в тестируемых мышцах. Результаты обследования пациентов с мигренью представлены в табл. 7. Исследуемые признаки МФД оценивались в баллах: 0 – признак отсутствует, 1 – признак имеется, 2 – имеется особо значимый признак (наличие нескольких миофасциальных триггерных зон и ограничение активных движений ШОП).

Таблица 7

Оценка состояния мышечно-фасциальной функции у пациентов с мигренью в межприступном периоде, n=33, абс., %

Признаки мышечно-фасциальной дисфункции	Значимость признака в баллах	Результат пациента, n=33
Ограничение флексии ШОП	0	33 (100%)
	1	0
	2	0
Ограничение латерофлексии ШОП	0	7 (21,25%)
	1	9 (27,2%)
	2	17 (51,5%)
Ограничение ротации ШОП	0	9 (27,2%)
	1	16 (48,4%)
	2	8 (24,2%)
Наличие ТТ в трапецевидных и ременных мышцах	0	6 (18,1%)
	1	12 (36,3%)
	2	15 (45,4%)

Table 7

Assessment of the musculo-facial function in patients with migraine in the inter-approach period, n=33, abs., %

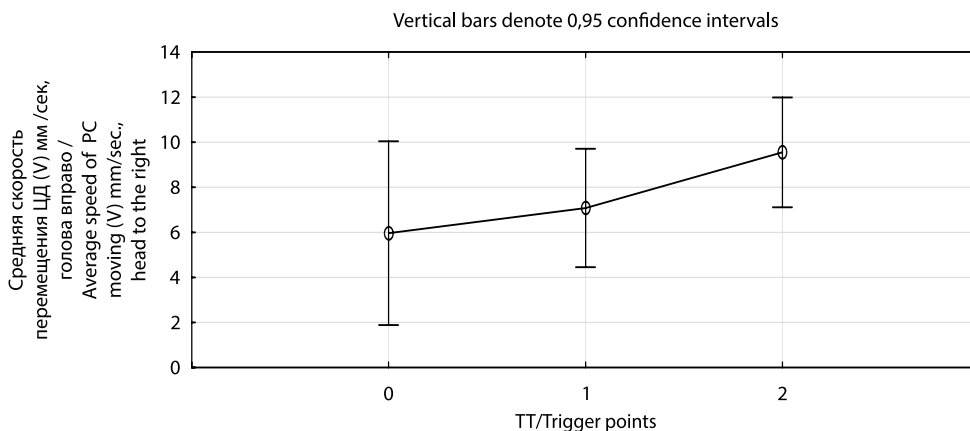
Signs of muscular and fascial dysfunction	Significance in points	Results of patients, n=33
Limitation of inflection CS	0	33 (100%)
	1	0
	2	0
Limitation of lateroflexion CS	0	7 (21.25%)
	1	9 (27.2%)
	2	17 (51.5%)
Limitation of rotation of the CS	0	9 (27.2%)
	1	16 (48.4%)
	2	8 (24.2%)
The presence of TP in the neck muscles	0	6 (18.1%)
	1	12 (36.3%)
	2	15 (45.4%)

По результатам обследования МФС у пациентов с мигренью только в 6 (18,1%) случаях (4 случая – мигрень без ауры, 2 случая – мигрень с аурой) при проведении тестирования не отмечались признаки мышечно-фасциальной дисфункции (МФД). В 12 (36,3%) случаях (4 случая ХМ, 4 случая – мигрень без ауры, 4 – мигрень с аурой) при обследовании МФС было отмечено наличие триггерных мышечно-фасциальных зон в верхней и средней порциях трапецевидной мышцы (в 8 случаях преимущественно слева, в 4 случаях с обеих сторон). Также установлено наличие нескольких признаков МФД в 15 (45,4%) случаях (11 случаев – ХМ, 4 случая – мигрень с аурой). Отмечены выраженные миофасциальные зоны, объединяющие наличие нескольких ТТ как в верхней, так в средних порциях трапецевидной мышцы (у 11 преимущественно слева, у 4 преимущественно справа), в ременных мышцах шеи. Кроме того, достоверно часто отмечается ограничение латерофлексии при тестировании активных движений ШОП ( $\chi^2=4,36$  при  $p=0,03$ ) и мышечно-фасциальных триггерных зон ( $\chi^2=5,28$  при  $p=0,02$ ) в трапецевидных мышцах у пациентов с ХМ.

Был проведен анализ влияния выраженности, установленной МФД на СКУ у пациентов с мигренью в период субкомпенсации. Установлена прямая зависимость средней силы показателей ССП ЦД с количеством выявленных при мануальном тестировании ТТ ( $F=72,62$ ,  $p<0,00001$ ) (рис. 1, 2).

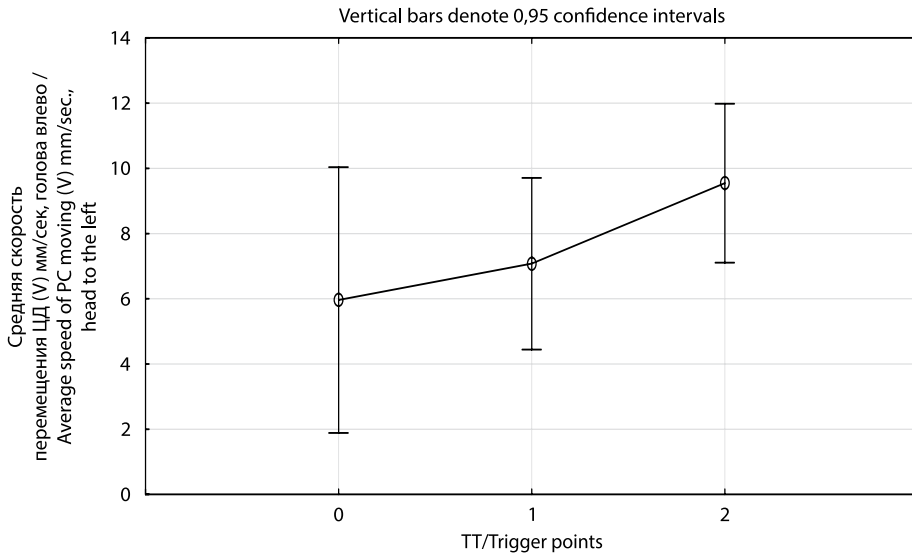
Установлено статистически значимое влияние средней силы выраженности МФД на КФР при поворотах головы в стороны, вправо ( $r=-0,309$ ,  $F=779,0$ ,  $p<0,00001$ ) и влево ( $r=-0,369$ ,  $F=675,8$ ,  $p<0,0001$ ) соответственно (рис. 3).

Проведенное исследование выявило признаки МФД у пациентов с мигренью в сравнении со здоровыми испытуемыми. Признаки МФД выражались как в ограничении активных движений ШОП ( $\chi^2=4,36$ ,  $p=0,03$ ), преимущественно латерофлексии, так и в наличии миофасциальных триггерных зон в верхних и средних порциях трапецевидной



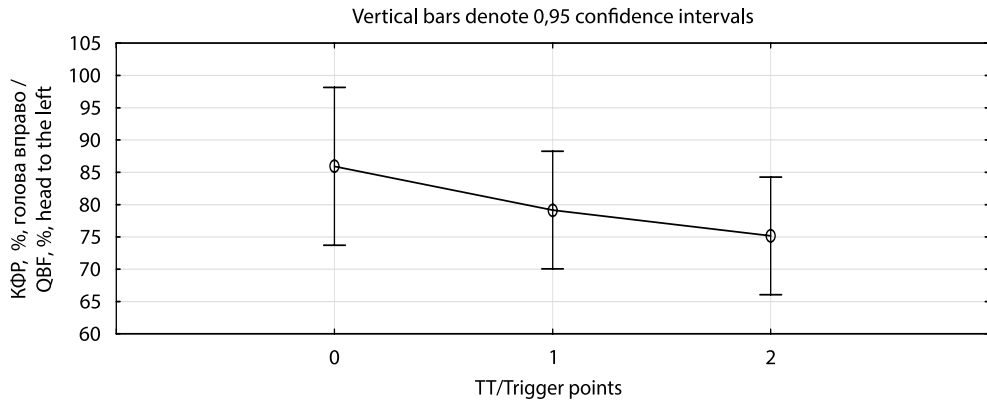
**Рис. 1. Влияние установленной МФД на ССП ЦД при повороте головы вправо**

**Pic. 1. Influence of the established MFD on the MASPC in turning head to the right**



**Рис. 2. Влияние установленной МФД на ССП ЦД при повороте головы влево**

**Fig. 2. Influence of the established MFD on the MASPC in turning head to the left**



**Рис. 3. Влияния установленной МФД на КФР при повороте головы вправо**

**Fig. 3. Influence of the established MFD on the QBF in turning head to the right**

мышцы ( $\chi^2=5,28$ ,  $p=0,02$ ). Признаки миофасциальных триггерных зон в трапецевидной мышце были выявлены преимущественно слева у 58% обследованных. При анализе СКУ установлено достоверное ухудшение показателей КФР, ПЭ и ССП ЦД как при зрительной депривации, так и в тесте с поворотами головы. Отмечено статистически значимое влияние зрительных стимулов на поддержание СКУ у пациентов с мигренью.

Установлено статистически достоверное ухудшение показателей статокенизограммы в тесте с поворотом головы влево, а также отмечены признаки МФД, преимущественно слева ( $n=19$ ), у обследованных

пациентов с мигренью. Наблюдается прямая зависимость влияния установленной МФД на показатели ССП ЦД при поворотах головы в стороны, отрицательная зависимость МФД на показатель КФР у пациентов с мигренью при повороте головы вправо.

Проприорецепторы мышц и сухожилий оказывают значительное влияние на формирование СКУ. Так, возникновение патологического процесса в какой-либо из этих структур может приводить к нарушению афферентного потока. Нарушение СКУ обусловлено искажением ощущения положения тела и, как следствие, расстройством естественных локомоций. Мышечное веретено способно изменять афферентный поток в зависимости от изменения длины мышцы [11]. Миофасциальная триггерная зона представляет собой напряженный участок усиленной афферентной активности, искаженные сигналы которой могут влиять на положение тела в пространстве. Формирование болевого ощущения при МФД обусловлено раздражением болевых рецепторов – ноцицепторов нервных окончаний, представленных в мышечных волокнах, фасциях и сухожилиях, эфферентная импульсация способствует усугублению локальных мышечных изменений, что приводит к раздражению ноцицепторов и формированию патологической болевой системы. Следствием сенситизации ноцицепторов мышечно-фасциальных зон является развитие аллодинии у пациентов с мигренью, что способствует хронизации головных болей [5].

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для дифференциации болевых синдромов и совершенствования тактики патогенетической терапии мигрени и коморбидных состояний целесообразно использовать мануальное тестирование у пациентов с мигренью. Для воздействия на установленную МФД целесообразно использовать методы постизометрической релаксации, проприорецептивной нейромышечной фасилитации и других специальных техник кинезиотейпирования, направленных на ингибирование напряженных миофасциальных триггерных зон, что позволит уменьшить локальную болезненность в тестируемых мышцах, снизить влияние МФД на течение мигрени, а также на состояние СКУ и общее состояние пациента.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Deniskina N.V. (2009) *Frontal stability of a person's vertical posture* (PhD Thesis), Moscow: Moscow. (in Russian)
2. Ivanihev V.G. (2008) O roli propriorepcii v miofascialnom bolevoem syndrome shei pri diskoordinacii dvizhenij [On the role of proprioception in myofascial neck pain syndrome in discoordination of movements]. *Kazansky medical journal*, no 3 (89), pp. 328–330.
3. Kobzeva N.R. Rasprostranennost migreni i golovnyh bolej napryazheniya v mire [Prevalence of migraines and tension headaches in the world]. *Ural medical journal*, no 04 (137), pp. 69–75.
4. Kubryak O.V. (2017) *System mechanisms of regulation of stability and controllability of vertical human posture* (PhD Thesis). Moscow: Anokhin research Institute. (in Russian)
5. Kukushkin M.L., Khitrov Yu.K. (2004) *Obhaja patologiya boli* [General pathology of pain]. Moscow: Medicina. (in Russian)
6. Likhachev S.A., Maryenko I.P., Borisenko A.V., Rovbut S.N. (2014) Klinicheskie podtipy syndroma pozvonohnoj arterii [Clinical subtypes of vertebral artery syndrome]. *Neurology and neurosurgery. Eastern Europe*, no 2 (22), pp. 17–32.

7. Maryenko I.P. (2017) Vozmozhnye patofysiologicheskie mechanizmy migren-associirovannogo golovokryzheniya: analis sobstvennyh issledovanij [Possible pathophysiological mechanisms of migraine-associated vertigo: analysis of our own observations]. *Actual problems of neurology and neurosurgery: scientific collection*, no 20, pp. 89–97.
8. Mukhametova E.R., Mukhametshina E.A., Yafarova G.G., Baltina T.V. (2016) Korrelyaciya mezhdyy triggernymi zonami myshc sheinogo otdelapozvonohnika i ravnovesiem y yslavno zdorovyh lic [Correlation between trigger zones of the cervical spine muscles and the balance function in conditionally healthy individuals]. *Practical medicine*, no 4 (96), pp. 78–81.
9. Samartsev I.N., Zhivolupov S.A., Butakova Yu. S. (2019) Sovremennyye predstavleniya o neirofysiologicheskikh mechanizmah i klinicheskikh proyavleniyah statodnyamiheskih rasstroistv, vozmozhnostyah ih korrekcii [Modern ideas about neurophysiological mechanisms and clinical manifestations of statodynamic disorders, opportunities for their correction]. *Journal of Clinical pharmacology and therapy*, no 28 (2), pp. 93–93.
10. Skvortsov D.V. (2007) *Diagnostika dvigatel'noy patologii instymentalnymi metodami: analiz pohodki, stabilometriya* [Diagnostics of motor pathology with instrumental methods: gait analysis, stabilometry]. Moscow: Medicina.
11. Travell J.G., Simons D.G. (2005) *Miofascialnaya bol' i disfunkciya* [Myofascial pains and dysfunctions]. Moscow: Meditsina.
12. Schmidt R.F. (2005) *Fiziologiya cheloveka* [Human Physiology]. Vol. 1. Moscow: Mir.

---

Поступила/Received: 21.11.2020

Контакты/Contacts: maria.rehabilitation@gmail.com

Бахадирова М.А., Мирджураев Э.М., Хусанходжаев Ж.У., Бахадиров С.К., Мирджураев Ж.Э.  
Ташкентский институт усовершенствования врачей, Ташкент, Узбекистан  
Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан  
Медицинский центр «Акфа Медлайн», Ташкент, Узбекистан

Bahadirova M., Mirdzhuraev E., Husanhodjaev Zh., Bahadirov S., Mirdzhuraev Zh.  
Tashkent Institute for Advanced Medical Studies, Tashkent, Uzbekistan  
Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan  
Medical Center "Akfa Medline", Tashkent, Uzbekistan

## Динамика показателей МРТ головного мозга на этапах реабилитации инсульта в вертебробазилярной системе

Dynamics of Indicators of Brain MRI at the Stages of Stroke Rehabilitation in the Vertebro-Basilar System

### Резюме

**Цель.** Изучить динамику показателей МРТ на этапах реабилитации инсульта в вертебробазилярной системе (ВБС) артерий головного мозга.

**Материалы и методы.** МРТ проводили на аппарате Siemens с силой магнитного поля 1,5 тесла при поступлении в отделение, повторялось в пределах 7–10 суток до окончания 3-месячного срока после сосудистой катастрофы. Обследовано 126 пациентов с инсультом в ВБС.

**Результаты.** Анализ статистической обработки клинико-неврологических показателей и данных МРТ пациентов с ишемическим инсультом в ВБС позволил выявить наличие достоверной ( $p < 0,05$ ) сильной корреляционной связи объема очага поражения и баллами по шкале B. Lindmark в группе пациентов с инфарктом таламуса и затылочных долей ( $r = 0,73$  и  $r = 0,68$  соответственно); в группах пациентов с инфарктом мозжечка отмечена средняя корреляционная связь ( $r = 0,49$ ).

Баллы по шкале B. Lindmark пациента, как правило, обратно пропорциональны объему очага поражения, но мы зафиксировали отсутствие корреляции объема очага поражения и баллов по шкале B. Lindmark у пациентов с инфарктом варолиева моста ( $r = 0,0045$ ), что свидетельствует об отсутствии связи размеров очага поражения и тяжести состояния пациентов.

**Ключевые слова:** МРТ, динамика инсульта мозга, инсульт в ВБС.

### Abstract

**Purpose.** To study the dynamics of MRI indicators at the stages of stroke rehabilitation in the vertebrobasilar system of the cerebral arteries.

**Materials and methods.** MRI was performed on the Siemens apparatus with the magnetic field strength of 1.5 Tesla upon admission to the department; it was repeated within 7–10 days until the end of the 3-month period after the vascular accident. We examined 126 patients with stroke in the VBS.

**Results.** Analysis of the statistical processing of clinical and neurological parameters and MRI data of patients with IS in VBS revealed the presence of a significant ( $p < 0.05$ ) strong correlation between the volume of the lesion and scores on the B. Lindmark scale in the group of patients with thalamic infarction and occipital lobes ( $r = 0.73$  and  $r = 0.68$ , respectively); the groups of patients with cerebellar infarction showed an average correlation ( $r = 0.49$ ).

Patient's B. Lindmark scores are usually inversely proportional to the lesion volume, but we recorded the lack of correlation between the lesion volume scores on the B. Lindmark scale in patients and pons infarction ( $r = 0.0045$ ), which indicates that there was no correlation between the size of the lesion and the severity of the patient's condition.

**Keywords:** MRI, dynamics of cerebral stroke, stroke in VBS.

Для возможно более полного восстановления после ишемического инсульта (ИИ) в вертебробазилярной системе (ВБС) важное значение имеет время постановки точного диагноза на момент сосудистой катастрофы, т. е. в острейшем периоде. Основными требованиями к методам нейровизуализации при остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК) являются быстрота проведения исследования и информативность полученных данных. Главными задачами при использовании этих методов являются исключение невазкулярной причины симптомов, определение локализации и размеров ишемических очагов, определение проходимости церебральных сосудов и наличия жизнеспособной мозговой ткани, выявление отека мозга, смещения срединных структур, а также геморрагического пропитывания очагов ишемии [3, 7, 8, 9, 24].

Информативным и наиболее доступным методом визуализации головного мозга является магнитно-резонансная томография (МРТ) [10, 11, 25]. МРТ дает возможность более точного определения наличия и характера ишемий в головном мозге при инсульте, в сравнении с компьютерной томографией [11, 12, 18].

Возможности традиционных T1- и T2-взвешенных изображений (T1- и T2-ВИ) не всегда позволяют выявить очаги ишемии даже спустя сутки от начала заболевания, но применение метода диффузионно-взвешенных изображений (Diffusion Weighted Imaging, DWI) позволяет диагностировать патологические изменения уже через несколько минут после нарушения кровоснабжения. Метод DWI основан на измерении диффузии молекул воды в тканях мозга. В остром периоде инсульта цитотоксический отек приводит к набуханию клеток, уменьшению внутриклеточного пространства и выраженному ограничению движения молекул воды как внутри нейронов, так и во внеклеточном пространстве, одновременно с увеличением содержания воды в пораженном участке мозга. Все это приводит к визуализации гиперинтенсивного сигнала от зоны острой ишемии [13, 17, 19–21].

По данным С. Oppenheim и соавт., метод DWI обладает 94%-ной чувствительностью и 100%-ной специфичностью в первые 14 часов от развития ИИ [22]. По результатам исследований разных авторов для полусферных инсультов чувствительность метода может достигать 95–99% в течение первых суток [16, 23]. Но при инфарктах в ВББ процент ложно негативных результатов довольно высок и составляет в течение первых



6 часов до 40%, в течение первых 24 часов – до 31%, а в течение первых 24–48 часов – до 20% [14, 12, 23].

Совместное использование режимов DWI, FLAIR (Fluid attenuation inversion recovery, режим МРТ, направленный на подавление сигнала от свободной воды в биологических тканях) и ADC-картирования (Apparent Diffusion Coefficient, измеряемый коэффициент диффузии) позволяет точно дифференцировать стадию ишемических изменений головного мозга и различить цитотоксический отек головного мозга при ИИ от вазогенного отека при синдроме задней обратимой и гипертонической энцефалопатии [2, 6, 15, 12].

МРТ проводили на аппарате Siemens Magnetom Symphony с силой магнитного поля 1,5 тесла. Томограммы проводили по стандартной методике в аксиальной, сагиттальной и корональной проекциях импульсными последовательностями T1 и T2, программ FLAIR и DWI.

При интерпретации МРТ головного мозга оценивалось наличие очаговых, диффузных (лейкоареоз) и атрофических изменений вещества головного мозга. Лейкоареоз определяли как зону диффузного усиления интенсивности сигнала от белого вещества полушарий головного мозга в режиме T2. Оценку лейкоареоза в режиме T1 не проводили ввиду низкой дифференцировки от нормального белого вещества. Выраженность лейкоареоза оценивали в баллах по классификации С. Liu et al. (1992): 0 баллов – отсутствие лейкоареоза (норма); 1 балл – имеются «шапочки» в области рогов боковых желудочков; 2 балла – имеются тонкие линии вдоль желудочков; 3 балла – имеется ровное «гало» около желудочков; 4 балла – имеются нерегулярные зоны повышенной интенсивности сигнала, вовлекающие и глубинные отделы белого вещества мозга. Общая площадь лейкоареоза (см<sup>2</sup>) определялась в режиме T2 на уровне боковых желудочков головного мозга.

Пространства Вирхова – Робина определяли как гиперинтенсивные по сравнению с веществом мозга в режиме T2, гипоинтенсивные в режимах T1 и FLAIR очаги в переднем продырявленном веществе, среднем мозге, белом веществе полушарий головного мозга, подкорковых ядрах и мозжечке.

Для количественной оценки расширенных периваскулярных пространств использовали оценочную шкалу А.М.Ж. MacLulich (2004): 0 баллов – отсутствие очага; 1 балл – менее 10 очагов; 2 балла – от 10 до 20 очагов; 3 балла – от 21 до 40 очагов и 4 балла – более 40 очагов [1].

Линейный размер III желудочка головного мозга определялся как наибольшее расстояние между медиальными поверхностями таламусов, образующими боковые стенки III желудочка, в аксиальной проекции в режиме T2 на уровне спайки свода [5].

Измерение конвексимальных ликворных церебральных пространств проводили в сагиттальной проекции на уровне лобно-теменного шва в режиме FLAIR (в мм) [5].

Для анализа томограмм использовали данные в DICOM 3.0 формате. Измерение прямолинейных дистанций выполнялось на штатных программных средствах графической станции eFilm Workstation 3.4.

Так как исследованию и дальнейшему анализу были подвергнуты пациенты с различной локализацией ИИ в ВББ, это позволило объективно оценить значение МРТ не только как способа диагностики, но и динамического наблюдения при различных локализациях ИИ в ВББ. С целью

оценки нейровизуализационных результатов двух видов реабилитации пациентам выполнена динамическая МРТ в пределах 7–10 суток до окончания 3-месячного срока после сосудистой катастрофы.

Проведена корреляция клинико-неврологической и МРТ-семиотики ИИ в ВББ в зависимости от локализации и объема поражения и прослежена динамика изменений в зависимости от метода реабилитации.

Сопоставление клинико-неврологических и МРТ показателей проведено в группах пациентов с инфарктами мозжечка, варолиевого моста, таламуса и затылочных долей. Корреляционный анализ ИИ в ВББ других локализаций не целесообразен вследствие малого количества наблюдений, а соответственно и общей встречаемости (доли) среди ИИ в ВББ.

При МРТ ИИ варолиевого моста очаги лучше визуализировались на T2-ВИ (сигнал гиперинтенсивный) и имели в основном небольшие размеры до 1 см в диаметре, хотя встречались и обширные инфаркты с очагами около 2 см в диаметре. При положительной динамике течения инсульта на МРТ в области варолиевого моста зона поражения уменьшалась в размерах и приобретала четкие контуры, когда некротическая ткань замещалась глиозной или формировалась киста, на T1-ВИ можно было визуализировать область повышенной интенсивности сигнала (глиоз) или очаг низкой интенсивности сигнала (киста, заполненная ликворной жидкостью); на T2-ВИ глиоз и киста выглядели одинаково гиперинтенсивно.

При МРТ ИИ мозжечка очаги отчетливо визуализировались на T1- и T2-ВИ (сигнал гиперинтенсивный) и имели вид четко очерченных зон поражения.

МРТ-признаки инфаркта таламуса: очаги поражения лучше визуализировались на T2-ВИ (сигнал гиперинтенсивный), имели округлую форму, размером до 1,5 см в диаметре, четкие ровные контуры. На МРТ ИИ таламуса демонстративнее визуализировались во фронтальной и аксиальной проекциях и имели вид одиночных очагов округлой формы, расположенных с одной или с двух сторон. В острой стадии инсульта сигнал на T2-ВИ представлялся повышенным, очаг инфаркта имел неровные, «размытые» контуры. В РРП очаг поражения приобретал четкие границы, на T2-ВИ интенсивность сигнала оставалась высокой. На T1-ВИ сигнал носил гипоинтенсивный характер.

На МРТ ИИ продолговатого мозга выявлялись одиночные очаги поражения, округлой формы, с ровными контурами, высокой интенсивности сигнала на T2-ВИ. На МРТ инфаркты продолговатого мозга лучше визуализировались на T2-ВИ во фронтальной, сагиттальной и аксиальной проекциях. При этом на фронтальных срезах выявлялись одиночные очаги поражения высокой интенсивности сигнала слева или справа, имевшие округлую форму и относительно ровные контуры. На T1-ВИ очаги имели низкий сигнал и представлялись неотчетливо.

При анализе МРТ наших пациентов с ИИ в ВББ обращает на себя внимание и наличие признаков дисциркуляторной энцефалопатии, которые имели место у 73 (57,9%) пациентов. При МРТ дисциркуляторная энцефалопатия проявлялась триадой признаков: 1) очаги гиперинтенсивности на T2-ВИ, расположенные субкортикально и перивентрикулярно, 2) заместительная гидроцефалия, 3) лейкоареоз.

В РРП в результате абсорбции отека некротические участки четко ограничиваются. Вокруг очага некроза формируется демаркация за счет глиоза. При этом на МРТ зоны поражения обычно уменьшаются в размерах и приобретают четкие контуры. Примерно через 6 недель некротические массы окончательно резорбируются и замещаются глиозной тканью или формируется киста [4]. При этом на T1-ВИ глиоз определяется как область повышенной интенсивности сигнала, в то время как киста имеет низкую интенсивность сигнала, обусловленную ликворной жидкостью; на T2-ВИ глиоз и киста выглядят одинаково ярко.

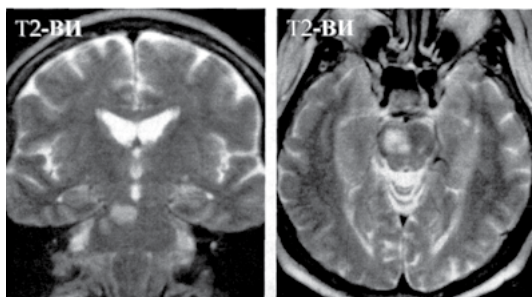
Сравнительный анализ значений объема очага поражения и баллов по шкале B. Lindmark проводился в зависимости от локализации (мозжечок, варолиев мост, таламус, затылочные доли). При этом использовался метод линейной корреляции с вычислением рассеяния и коэффициента Пирсона.

Анализ статистической обработки клинично-неврологических показателей и данных МРТ пациентов с ИИ в ВББ на момент окончания РРП позволил выявить наличие достоверной ( $p < 0,05$ ) сильной корреляционной связи объема очага поражения и баллов по шкале B. Lindmark в группе пациентов с инфарктом таламуса и затылочных долей ( $r = 0,73$  и  $r = 0,68$  соответственно); группе пациентов с инфарктом мозжечка отмечена средняя корреляционная связь ( $r = 0,49$ ).

Баллы по шкале B. Lindmark пациента, как правило, обратно пропорциональны объему очага поражения, но мы зафиксировали отсутствие корреляции объема очага поражения и баллов по шкале B. Lindmark у пациентов с инфарктом варолиева моста ( $r = 0,0045$ ), что свидетельствует об отсутствии связи размеров очага поражения и тяжести состояния пациента.

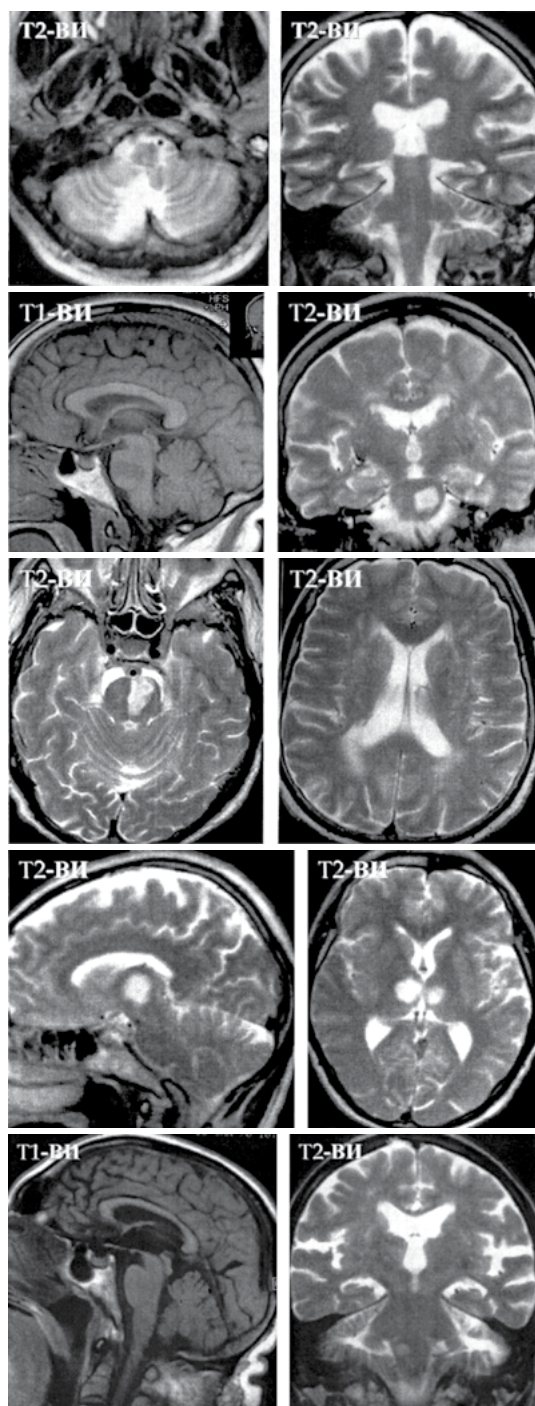
По данным корреляционного анализа показатели клинично-неврологических и нейропсихологических шкал пациентов с ИИ в ВББ не имеют достоверных взаимосвязей с объемом очага поражения и скоростью уменьшения и реорганизации очагов ( $-0,3 < r < 0,3$ ).

Сроки и объем восстановления пациента зависят от локализации процесса, подтипа ИИ, наличия ХОБЛ и методики реабилитации.



**Рис. 1. Инфаркт продолговатого мозга**

**Fig. 1. Medulla oblongata infarction**



**Рис. 2. Инфаркт ножки среднего мозга**

Fig. 2. Infarction of the pedicle of the midbrain

Так, наиболее полно восстанавливаются после комплексной реабилитации пациенты с лакунарным подтипом, единичным малым или средним очагом в полушариях мозжечка и среднем мозге.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Belova L.A., Mashin V.V., Moiseev M.Yu. (2016) Nejrovizualizacionnye korrelyaty razlichnyh stadij gipertonicheskoj discirkulyatornoj encefalopatii [Neurovisualization correlates of different stages of hypertensive dyscirculatory encephalopathy]. *Ul'yanovskij Mediko-Biologicheskij Zhurnal*, no 1, pp. 65–74.
2. Bogdanov E.I., Hasanov I.A., Mamedov H.I. (2011) Sindrom zadnej obratimoj lejkoeencefalopatii u bol'nyh s preeklampsiej i eklampsiej [The syndrome of posterior reversible leukoencephalopathy in patients with preeclampsia and eclampsia]. *Nevrologicheskij zhurnal*, no 5, pp. 35–40.
3. Adams H.P., G. del Zoppo, Alberts M.J. (2007) Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; Clinical Cardiology Council; Cardiovascular Radiology and Intervention Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *Stroke*, vol. 38 (5), pp. 1655–1711.
4. Kazakova S.S., Hazov P.D. (2009) Magnitno-rezonansnaya tomografiya v diagnostike insul'tov vertebrobasilyarnogo bassejna. Metodicheskie rekomendacii GOU VPO RyazGMU Roszdrava [Magnetic-resonance imaging in diagnostics of strokes of vertebrobasilar basin. Guidelines]. Ryazan': RIO RyazGMU, 48 p. (in Russian)
5. Meller T.B., Rafj. E. (2019) Atlas sekcionnoj anatomii cheloveka na primere KT-i MRT-srezov. T.1. Golova i sheya [Atlas of sectional human anatomy on the example of CT-sections and MRI-sections. V.1. Head and neck]. MEDpress-inform Rossiya, 272 p. (in Russian)
6. Bonati L.H., Lyrer P.A., Wetzel S.G. (2005) Diffusion weighted imaging, apparent diffusion coefficient maps and stroke etiology. *J Neurol*, vol. 252 (11), pp. 1387–1393.
7. Brandt T., Steinke W., Thie A. (2000) Posterior cerebral artery territory infarcts: clinical features, infarct topography, causes and outcome. Multicenter results and a review of the literature. *Cerebrovasc Dis.*, vol. 10, pp. 170–182.
8. Finelli P.F. (2008) Neuroimaging in acute posterior cerebral artery infarction. *The Neurologist*, vol. 14 (3), pp. 170–180.
9. Kilburg C., Scott J.M., Nally, A. de Havenon (2017) Advanced imaging in acute ischemic stroke. *Neurosurg Focus* (Published online), vol. 42 (4) [Elektronnyj resurs]. Available at: <http://thejns.org/doi/pdf/10.3171/2017.1.FOCUS16503>.
10. Barber P.A., Demchuk A.M. (2000) Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*, vol. 355 (9216), pp. 1670–1674.
11. Berge E., Nakstad P.H., Sandset P.M. (2001) Large middle cerebral artery infarctions and the hyperdense middle cerebral artery sign in patients with atrial fibrillation. *Acta Radiol.*, vol. 42, pp. 261–268.
12. Finelli P.F. (2008) Neuroimaging in acute posterior cerebral artery infarction. *The Neurologist*, vol. 14 (3), pp. 170–180.
13. Brazzelli M., Chappell F.M., Miranda H. (2014) Diffusion-weighted imaging and diagnosis of transient ischemic attack. *Annals of Neurology*, vol. 75 (1), pp. 67–76.
14. Blum C.A., Kasner S.E. (2015) Transient Ischemic Attacks Presenting with Dizziness or Vertigo. *Neurologic Clinics*, vol. 33 (3), pp. 629–642.
15. Chou S.O., Lai P.H., Yeh L.R. (2004) Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome: magnetic resonance imaging and diffusion-weighted imaging in 12 cases. *Kaohsiung J Med Sci.*, vol. 20, pp. 381–388.
16. González R.G. (2013) Current state of acute stroke imaging. *Stroke*, vol. 44 (11), pp. 3260–3264.
17. Hjort N., Christensen S., Solling C. (2005) Ischemic injury detected by diffusion imaging 11 minutes after stroke. *Annals of Neurology*, vol. 58 (3), pp. 462–465.
18. Krings T., Noelchen D., Mull M. (2006) The hyperdense posterior cerebral artery sign. *Stroke*, vol. 37, pp. 399–403.
19. Mantilla-García D., Mourand I., Gascou G. (2017) Diffusion weighted imaging and time in acute ischemic stroke, is there any relation? *J Neuroradiol* (Published online) [Elektronnyj resurs]. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurad.2017.05.004>.
20. Petkova M., Rodrigo S., Lamy C. (2010) MR imaging helps to predict time from symptom onset in patients with acute stroke: implications for patients with unknown onset time. *Radiology*, vol. 257 (3), pp. 782–792.
21. Redgrave J.N., Schulz U.G., Briley D. (2007) Presence of acute ischaemic lesions on diffusion-weighted imaging is associated with clinical predictors of early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Cerebrovascular Diseases*, vol. 24 (1), pp. 86–90.
22. Savitz S.I., Caplan L.R. (2005) Vertebrobasilar disease. *N Engl J Med.*, vol. 352 (25), pp. 2618–2626.
23. Muir K.W., Buchan A., R. von Kummer (2006) Imaging of acute stroke. *Lancet Neurol*, vol. 5 (9), pp. 755–768.
24. Schulz U.G., Fischer U. (2017) Posterior circulation cerebrovascular syndromes: diagnosis and management. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 88 (1), pp. 45–53.
25. Pexman J.H., Barber P.A., Hill M.D. (2001) Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *Am J. Neuroradiol.*, vol. 22 (8), pp. 1534–1542.

---

Поступила/Received: 16.11.2020  
Контакты/Contacts: emmir@bk.ru

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.10.4.040>  
УДК 616.741-007.23-009.5

Рушкевич Ю.Н., Мальгина Е.В., Куликова С.Л., Мирзоян А.Р., Лихачев С.А.  
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Rushkevich Y., Malgina E., Kulikova S., Mirzoyan A., Likhachev S.  
Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

## Современный взгляд на СМА: настоящее и будущее (обзор литературы)

### Modern View of SMA: Present and Future (Literature Review)

#### Резюме

СМА является самой частой генетической причиной младенческой смертности, без необходимого лечения и постоянной респираторной поддержки большинство пациентов со СМА 1-го типа погибают в возрасте до двух лет. У детей со СМА необходимо проводить наблюдение за дыхательной функцией (во время бодрствования и во время сна), работой желудочно-кишечного тракта и балансом питания, состоянием опорно-двигательного аппарата, гигиеной полости рта, а также самостоятельной деятельностью и деятельностью в семье. В мире разработано три лекарственных препарата для патогенетического лечения СМА и еще порядка четырех находятся на этапе клинических исследований. В связи с отбором пациентов на клинические исследования большое внимание уделяется медико-генетическому тестированию. Показатель числа копий SMN2 является критерием отбора для участия пациентов в клинических исследованиях. Проведение эпидемиологических исследований СМА и разработка алгоритма диагностики СМА и родственных синдромов позволит улучшить своевременное выявление пациентов и обеспечить адекватное качество жизни.

**Ключевые слова:** нервно-мышечные заболевания, спинальная мышечная атрофия, креатининфосфокиназа, электромиография, молекулярно-генетическая диагностика.

#### Abstract

SMA is the most common genetic cause of infant mortality. Without adequate treatment and ongoing respiratory support, most patients with SMA type 1 die before the age of two. In children with SMA, it is necessary to monitor respiratory function (during wakefulness and during sleep), gastrointestinal function and nutritional balance, condition of the musculoskeletal system, oral hygiene, as well as independent activities and activities in the family. Three drugs have been developed worldwide for the pathogenetic treatment of SMA, and about four more are at the stage of clinical trials. In connection with the selection of patients for clinical trials, much attention is paid to medico-genetic testing. The SMN2 copy number is a selection criterion for patient participation in clinical trials. Conduction of epidemiological study of SMA and development of an algorithm for diagnosing SMA and related syndromes will improve the timely detection of patients and ensure an adequate quality of life.

**Keywords:** neuromuscular diseases, spinal muscular atrophy, creatinine phosphokinase, electromyography, molecular and genetic diagnostics.



### **Введение**

Спинальная мышечная атрофия (СМА) является тяжелым нейромышечным заболеванием, которое характеризуется дегенерацией альфамотонейронов спинного мозга, преимущественно аутосомно-рецессивным типом наследования. СМА развивается в разном возрасте, но чаще в раннем детском, и проявляется нарастающими парезами и параличами, дыхательными нарушениями, частыми деформациями скелета. Болезнь уменьшает продолжительность жизни пациента и ухудшает ее качество, приводит к тяжелой инвалидизации и полной зависимости от членов семьи, осуществляющих уход, являясь значительным медико-социальным бременем.

### **Эпидемиология и этиопатогенез**

Распространенность СМА составляет 5,5 на 100 тыс. населения, среди живорожденных детей проявляется у 1 из 11 000 [1]. Отмечается значительное преобладание лиц мужского пола, особенно при дебюте заболевания от 37 месяцев до 18 лет [2]. Каждый 40–60-й житель является носителем мутации в гене SMN1 [3].

Основными причинами увеличения частоты распространенности СМА являются как истинное нарастание заболеваемости, так и медико-социальные факторы: возросшее количество выживших незрелых новорожденных, рожденных с критически низкой массой тела (<500 г), что привело к появлению нового поколения носителей генных мутаций, а также повышение уровня диагностических возможностей молекулярно-генетической верификации СМА [4].

Причиной наиболее распространенной формы СМА является мутация в гене SMN1 (англ. survival motor neuron 1 – ген фактора выживания мотонейрона-1), локализуемом на длинном плече 5-й хромосомы: 5q11.2-q13.3 [1]. Ген SMN1 кодирует белок, необходимый для работы мотонейронов. Важной частью этого белка является фрагмент, информация о котором содержится в 7-м экзоне (определенной части) гена SMN1. Любая мутация, которая приводит к отсутствию этого фрагмента в белке или же значительно нарушает строение белка, может привести к развитию заболевания. Полное отсутствие 7-го экзона (делеция) является самой частой причиной СМА. Если на обеих хромосомах в гене SMN1 есть нарушения в 7-м экзоне, то нормальный белок не будет формироваться, а отсутствие нормально функционирующего белка вызывает СМА [5].

В геноме человека также есть ген SMN2. Он очень похож на ген SMN1 (99% совпадения последовательностей). Одно из ключевых отличий этих двух генов – замена цитозина на тимин в экзоне 7-го гена SMN2. Одна замена в последовательности гена SMN2 приводит к тому, что с него синтезируется нефункциональный белок. Однако в результате ошибок синтеза белка с гена SMN2 может синтезироваться небольшое количество функционального белка, необходимого для работы мотонейронов. Именно поэтому даже при полном отсутствии нормального белка с гена SMN1 количество копий гена SMN2 влияет на тяжесть симптомов.

У 96% пациентов со СМА выявляется гомозиготное (одинаковые аллели в локусах парных хромосом) отсутствие экзонов 7 и 8 гена SMN1



или только экзона 7 [1]. От родителей чаще наследуется делеция гена SMN1, и только в 2% описывается независимая (de novo) спонтанная делеция в одном из двух аллелей. Другие мутации гена SMN1 выявляются менее 4% и связаны с делецией на другом аллеле [1]. Установлено, что носительство делеции гена SMN1 чаще отмечается у лиц азиатского происхождения – 2,4%.

Количество копий SMN2 обратно пропорционально тяжести заболевания, чем больше копий SMN2, тем меньше проявляется заболевание. Чаще количество копий SMN2 может варьироваться от 0 до 4. Пациенты со СМА всегда имеют как минимум 1 копию SMN2 [1]. Несмотря на то, что отсутствие продуктов синтеза генов SMN является абсолютно фатальным, описаны случаи асимптомного носительства гомозиготных мутаций в SMN1 при наличии нескольких копий SMN2 [7].

### **Классификация и клинические проявления СМА**

К настоящему времени идентифицировано около 20 генетических вариантов СМА, характеризующихся различным возрастом манифестации и тяжести клинических проявлений [8].

Согласно МКБ-10, различают следующие типы спинальной мышечной атрофии и родственных синдромов.

G12. Спинальная мышечная атрофия и родственные синдромы:

- G12.0. Детская спинальная мышечная атрофия, I тип (Верднига – Гоффмана);
- G12.1. Другие наследственные спинальные мышечные атрофии:
  - прогрессирующий бульбарный паралич у детей (Фацио – Лонде);
  - спинальная мышечная атрофия: форма взрослых; детская форма, тип II; дистальная; юношеская форма, тип III (Кугельберга – Веландера); лопаточно-перонеальная форма;
- G12.2. Болезнь двигательного нейрона:
  - семейная болезнь двигательного нейрона;
  - боковой склероз: амиотрофический, первичный;
  - прогрессирующий(ая): бульбарный паралич, спинальная мышечная атрофия;
- G12.8. Другие спинальные мышечные атрофии и родственные синдромы;
- G12.9. Спинальная мышечная атрофия неуточненная.

СМА разделяется на 4 подгруппы по убыванию тяжести заболевания с учетом возраста дебюта болезни, потенциальных возможностей двигательного развития [9].

СМА 0 типа является наиболее тяжелой формой. Заболевание манифестирует еще in utero и сопровождается сниженной двигательной активностью плода. В раннем постнатальном периоде у новорожденных отмечаются нарушения глотания и дыхания, двусторонний парез мышц лица и контрактуры в суставах; продолжительность их жизни, как правило, не превышает нескольких недель после рождения [10].

СМА I типа – острое заболевание у младенцев, тяжелая форма (болезнь Верднига – Гоффмана), описана G. Werdnig в 1891 г. К данному типу относятся до 30% всех случаев СМА [11]. Данный тип заболевания проявляется в возрасте от 0 до 6 месяцев [12]. В 95% случаев он проявляется в возрасте до 3 месяцев. Тип наследования – аутосомно-рецессивный.

Для СМА I типа характерно быстрое прогрессирование симптомов. При рождении ребенка отмечаются стойкий цианоз, выраженная диффузная мышечная гипотония; бульбарные нарушения; атрофия языка, нарастание мышечной слабости в конечностях, приводящей к резкому выраженному ограничению активных движений [3, 4, 13–17]. Средняя продолжительность жизни ребенка со СМА I типа составляет в среднем 5,9 месяца; 95% пациентов не доживают до возраста 2 лет.

СМА II типа – промежуточный вариант, предложенный V. Dubowitz [14]. Наиболее распространенный вариант проксимальной СМА (45% случаев), нередко ассоциированной с другими изолированными проксимальными формами СМА [2, 3, 15]. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Как правило, статомоторное развитие детей в первые 6 месяцев жизни проходит без отклонений. В ряде случаев регресс двигательных навыков проявляется до достижения ими 18-месячного возраста. С начальных стадий заболевания наблюдаются мелкие тремороподобные движения рук и пальцев. По мере прогрессирования слабости у детей часто возникают проблемы с дыханием и глотанием, в том числе трудности с набором веса вследствие слабости бульбарной мускулатуры, слабый кашель и ночная гиповентиляция. Трудности с глотанием и широким раскрытием челюсти приводят к недостаточности питания. Практически у всех детей со временем развиваются контрактуры суставов и сколиоз. Уровень креатинкиназы может превышать норму не более чем в 5 раз. Продолжительность жизни варьирует от 2 до 20–30 лет. Причиной большинства ранних смертей являются респираторные инфекции [16]. Благоприятный прогноз – у детей, способных стоять у опоры или с помощью ортопедических приспособлений [17].

СМА III типа – юношеская форма (болезнь Кугельберга – Веландера), описанная E. Kugelberg и L. Welander в 1956 г. К данному типу относится около 18% всех случаев заболевания. Данная форма заболевания проявляется у пациентов в возрасте старше 18 месяцев. Наиболее часто признаки болезни появляются в возрастном диапазоне 2–7 лет в проксимальных группах мышц нижних конечностей и тазового пояса [18]. Пациенты предъявляют жалобы на затруднения при ходьбе, беге, подъеме или спуске, приседании [2–4, 13, 14, 18–20]. Нередко отмечаются псевдогипертрофии мышц нижних конечностей, миалгии по типу крампи. Слабость мышц симметричная, представлена преимущественно в проксимальных отделах, более выражена в нижних конечностях. Болезнь прогрессирует медленно, и в большинстве случаев можно ожидать нормальную продолжительность жизни. Уровень креатинкиназы чаще в норме, повышение описывают при наличии вторичных миопатических изменений. Пациенты длительно сохраняют способность к самостоятельному передвижению, нередко осложняющемуся «немыми» переломами, локализованными в местах соединения сухожилия с костным отростком. В литературе встречается разделение СМА III типа на два подтипа, IIIa и IIIb, в зависимости от времени начала заболевания: до трех лет и после трех лет соответственно [20].

СМА IV типа. Дебют заболевания – в возрастном диапазоне от 10 до 30 лет. Характерной является стертость клинических признаков в виде незначительного ограничения функции передвижения, затруднений при беге, приседаниях, прыжках, умеренной гипотрофии мышц бедер

**Зависимость клинической картины СМА от количества копий генов SMN1 и SMN2**

Тип СМА	Количество копий генов	Особенности клинической картины
СМА тип 0	Нет SMN1 гена и 1 копия SMN2 гена	Тяжелая мышечная слабость, смерть наступает до 1 месяца
СМА тип I	Преимущественно делеции SMN1 или несколько миссенс-мутаций в SMN1; SMN2 обычно 2 копии	Симптомокомплекс «вялого» ребенка, смерть наступает до 2 лет
СМА тип II	Мутации превращают ген SMN1 в SMN2; копий гена SMN2 >3 копий; могут встречаться миссенс точечные мутации	Могут самостоятельно сидеть
СМА тип III	Копий гена SMN2 >3 копий; могут встречаться миссенс точечные мутации	Могут самостоятельно ходить
СМА тип IV	Копий гена SMN2 от 4 до 6 копий	Сохраняется способность ходить в зрелом возрасте

**Dependence of the clinical picture of AGR on the number of copies of genes SMN1 and SMN2**

SMA type	Number of gene copies	Features of the clinical picture
SMA type 0	No SMN1 gene and 1 copy of SMN2 gene	Severe muscle weakness, death occurs before 1 month
SMA type I	Predominantly SMN1 deletions or multiple missense mutations in SMN1; SMN2 usually 2 copies	Symptom complex of a «lethargic» child, death occurs before 2 years
SMA type II	Mutations convert the SMN1 gene to SMN2; SMN gene copies > 3 copies; Missense point mutations may occur	They can sit on their own
SMA type III	SMN2 gene copies >3 copies; Missense point mutations may occur	They can walk independently
SMA type IV	Copies of the SMN2 gene from 4 to 6 copies	The ability to walk in adulthood remains

и тазового пояса [3, 18, 20]. Для СМА IV типа респираторные и желудочно-желудочные осложнения не специфичны [16]. Течение заболевания чаще стационарное.

Клинический фенотип каждого конкретного пациента может изменяться в зависимости от количества копий паралогичного гена SMN2 [5] (см. таблицу).

**Диагностика и генетическое тестирование**

Согласно международным стандартам, диагностический алгоритм включает клинико-неврологическое обследование, сбор семейного анамнеза, оценку функциональных возможностей пациента с учетом рекомендованных международными экспертами верифицированных шкал, медико-генетическое исследование.

К наиболее используемым оценочным шкалам относят шкалу Хаммерсмит и шкалу оценки манипулятивной функции.

Модифицированная шкала Хаммерсмит (англ. Revised Hammersmith Scale – RHS) – это оценка физических возможностей пациентов со СМА II и III типов с ограниченными функциями передвижения для мониторинга функции сидения, стояния, ходьбы, диапазона движений и силы в конечностях, мышцах туловища и шеи. Применяется для детей 5 лет и старше. Шкала Хаммерсмит является порядковой шкалой, состоящей из 33 пунктов, которые оцениваются по шкале 0, 1 и 2. Максимально достижимая оценка – 66 [22].

Модифицированный модуль оценки манипулятивной функции (англ. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy – RULM) используется для оценки функциональной активности верхних конечностей. В состав шкалы RULM входит 20 тестов, таких как перенос рук с колен на стол, сбор мелких предметов, нажатие на кнопки, разрывание бумаги, открытие пластикового контейнера, перенос рук выше плеч и поднятие предметов разного веса на разную высоту [23].

Основным базисным методом исследования мышц является электромиография, при проведении которой выявляются изменения, связанные с гибелью мотонейронов в спинном мозге, в виде появления различных потенциалов спонтанной активности: фасцикуляций, фибрилляций, положительных острых волн, складывающихся в так называемый ритм частотола – разряженный тип интерференционной кривой. Скорость проведения импульса по периферическим двигательным волокнам может быть как нормальной, так и немного сниженной за счет вторичных денервационных изменений.

В дифференциальной диагностике СМА используют биохимические исследования (повышение КФК в 2–3 раза).

Для оценки функции внешнего дыхания, сердечно-сосудистой системы, диагностики ортопедической патологии (контрактуры, деформации позвоночника), раннего выявления остеопороза используют спирометрию, ЭКГ, уровень витамина D<sub>3</sub>, радиологические методы (денситометрия, рентгенография, магнитно-резонансная томография).

Наиболее частым генотипом СМА (до 95% случаев) является делеция в 7–8-м экзоне гена SMN1 в гомозиготном состоянии [2]. Иногда СМА может развиваться в результате конверсии, при которой ген SMN1 становится похож по структуре на ген SMN2. Это приводит к двум функционирующим копиям гена SMN2 и отсутствию рабочих копий SMN1.

Еще одной причиной СМА может являться компаунд-гетерозиготность (два различных мутантных аллеля в одном локусе) в виде единичной делеции в одном аллеле SMN1 и иной мутации во втором аллеле. В связи со всем перечисленным первым простым и доступным в экономическом плане шагом в ДНК-диагностике СМА является определение гомозиготной делеции в SMN1.

Дальнейшее обследование может включать в себя определение дозы гена SMN1 и его секвенирование с целью выявления компаунд-гетерозиготного состояния. Специфичность определения делеции близка к 100%, а чувствительность составляет 95% [24]. Доступны также тестирование на носительство мутации СМА и пренатальный скрининг. Вместе с тем результаты пренатальной диагностики не позволяют прогнозировать клинический исход заболевания с точки зрения его тяжести, так как количество копий SMN2 не является специфичным для каждого из подтипов СМА: две копии SMN2 могут быть при СМА как 1-го, так и 2-го типа. Результаты генетического тестирования новорожденных позволяют формировать уникальную группу пациентов, которых можно включать в клинические исследования генной терапии.

Алгоритм диагностики пациентов со спинальной мышечной атрофией включает данные электронейромиографии, скорость развития симптомов, лабораторные показатели, характер распределения мышечной слабости, данные медико-генетического тестирования, сопутствующую сердечную и дыхательную патологию.

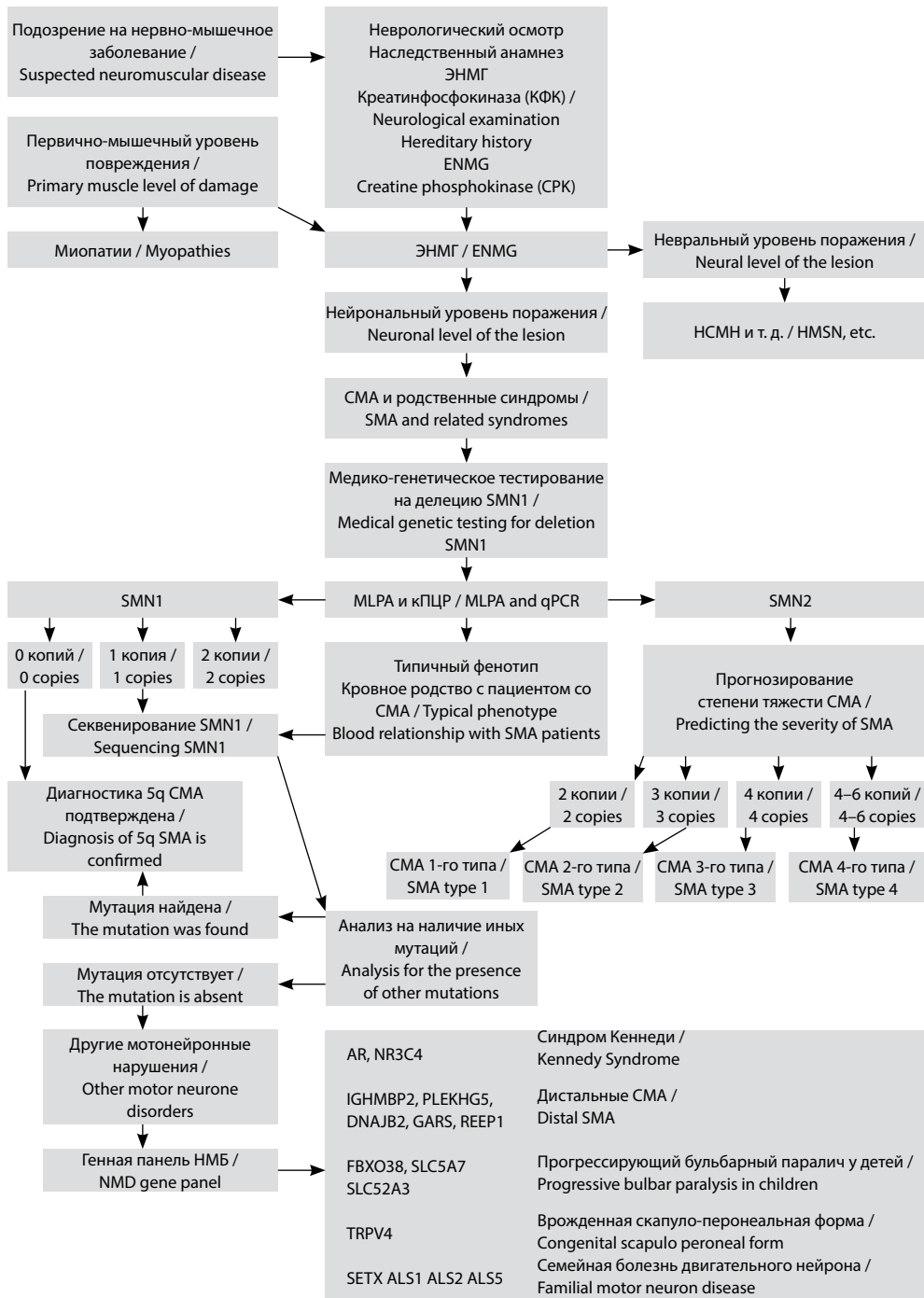


Рис. 1. Алгоритм диагностической оценки при CMA и родственных синдромах

Fig. 1. Algorithm for diagnostic evaluation in SMA and related syndromes

Первый этап – сбор анамнеза, уточнение наличия в семье нервно-мышечных заболеваний, оценка соматического и неврологического статуса пациента. При СМА 1-го и 2-го типа отмечаются симптомокомплекс «вялого» ребенка, гипотония, арефлексия, фасцикуляции языка и проблемы с дыханием, ранний дебют заболевания, прогрессирующий характер течения. Пациенты со СМА 3-го типа могут самостоятельно ходить, слабость в проксимальных группах мышц больше, чем в дистальных. Четвертый тип СМА прогрессирует медленнее, дебют во взрослом возрасте.

Второй этап – учитываются данные электромиографии и показатели креатинфосфокиназы. КФК при СМА и родственных синдромах может иметь нормальные значения или повышаться до 2–3 раз.

Третий этап – при выявлении типичных клинических и лабораторно-инструментальных проявлений СМА проводится медико-генетическое исследование методами MLPA (мультиплексная амплификация лигазно-связанных проб) и проведения количественной флуоресцентной полимеразной цепной реакции (КФ-ПЦР) или секвенирование нового поколения (NGS).

При отсутствии обеих полных копий SMN1 ставится диагноз СМА. Если присутствует одна полная копия и клинический фенотип соответствует СМА, следует секвенировать оставшийся ген SMN1, проанализировав его на наличие иных менее заметных мутаций. Если присутствуют обе полные копии SMN1, СМА крайне маловероятна, однако в случае если имеется ярко выраженный типичный фенотип, характерный для этого заболевания, или степень кровного родства говорит о большой вероятности наличия СМА, ген SMN1 следует секвенировать. Если по результатам секвенирования было выявлено, что в гене SMN1 отклонения отсутствуют, но имеется фенотип, характерный для СМА, а данные ЭМГ свидетельствуют о нейрогенном характере симптомов, следует рассматривать возможность наличия у пациента иного заболевания двигательных нейронов.

Копии SMN2 не играют важную роль в диагностике СМА, однако этот показатель является важным фактором, влияющим на степень тяжести фенотипа СМА.

Пошаговый алгоритм диагностической процедуры приведен на рис. 1.

### **Дифференциальная диагностика**

Чаще всего СМА необходимо дифференцировать с родственными синдромами. Наиболее часто встречаются бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди, дистальные спинальные мышечные амиотрофии, бульбарный парез Фацио – Лонде и ювенильный БАС.

Бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди (болезнь Кеннеди, амиотрофия Кеннеди) – редкая форма спинальной амиотрофии взрослых, наследуемая по X-сцепленному рецессивному типу, т. е. болеют исключительно мужчины [25, 26]. Распространенность заболевания составляет 2,5 случая на 100 тыс. населения [27]. Для амиотрофии Кеннеди характерны следующие клинико-диагностические признаки: проявляется на 4–5-м десятилетии жизни, медленно прогрессирующая мышечная слабость и утомляемость, атрофия мышц и фасцикуляции в проксимальных отделах конечностей; бульбарный синдром (фибрилляции

и атрофия языка, дисфагия, дизартрия и др.); эндокринные расстройства – гинекомастия, тестикулярная атрофия, бесплодие, частичная нечувствительность к андрогенам, сахарный диабет; повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) в крови; при электронейромиографическом исследовании выявляется нейрональный уровень поражения; диагноз подтверждается с помощью ДНК-диагностики. Генетический дефект при болезни Кеннеди обусловлен повреждением гена андрогенного рецептора (AR), расположенного в локусе Xq11,2–12 [23, 28].

Дистальные спинальные амиотрофии составляют не менее 10% всех СМА. Учитывая, что распространение мышечной слабости при дистальных СМА сходно с таковым при поражении периферических нервов, ряд авторов обозначает дистальные СМА как дистальные наследственные моторные нейропатии (dHMN). Отличиями дистальных СМА от наследственных моторно-сенсорных нейропатий являются: появление первых симптомов в 6–24 месяца, отсутствие чувствительных нарушений, длительная сохранность сухожильных рефлексов, нормальные скорости проведения импульса по периферическим нервам и отсутствие изменения сенсорного потенциала [6].

Бульбарный парез Фацио – Лонде. Эта форма представлена аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным вариантами SLC52A3; 20p13. Заболевание возникает в возрасте от 1 года до 12 лет и характеризуется симптомами бульбарного паралича или пареза, слабостью лицевой мускулатуры, птозом и нарушением подвижности диафрагмы. При аутосомно-рецессивном варианте заболевания отмечаются прогрессирующий стридор, выраженные дыхательные расстройства, значительное слюнотечение, генерализованная гиперрефлексия, паралич диафрагмы. Этот вариант характеризуется более ранним началом и злокачественным течением, приводящим к смерти больного в течение 2 лет от начала заболевания. При аутосомно-доминантном типе наследования заболевание возникает позднее и характеризуется нерезко выраженными дизартрией и дисфагией, умеренным птозом, слабостью мышц лица, отсутствием дыхательных нарушений и медленным прогрессированием. На ЭМГ выявляются признаки денервации и увеличение амплитуды М-ответа. При проведении патоморфологического исследования выявляются дегенерация и истощение нейронов черепно-мозговых нервов, спинного мозга и мозжечка [21].

Боковой амиотрофический склероз – это хроническое прогрессирующее, клинически и генетически гетерогенное, фатальное заболевание, которое характеризуется прогрессирующей гибелью двигательных нейронов головного и спинного мозга. Помимо классической поздней фатальной формы БАС, в литературе описаны случаи развития заболевания в более раннем возрасте, весьма отличающиеся по своей клинической картине. Для ювенильного БАС характерны начало болезни чаще всего на 2-м десятилетии жизни, поражения центрального и периферического мотонейронов, а также более медленное прогрессирование заболевания. Ювенильный БАС может наследоваться по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типу. Ген аутосомно-доминантной формы, картированный на хромосоме 9q34 (локус ALS4), обозначается как SETX и кодирует белок сенатаксин. Аутосомно-рецессивная форма ювенильного БАС является генетически гетерогенной: локус ALS2



расположен на хромосоме 2q33 (тунисский вариант болезни), а локус ALS5 – на хромосоме 15q15.1–22.1 (это более частый вариант болезни, обнаруживаемый в Северной Африке и Европе). Форма ALS2 обусловлена мутациями гена ALS2, кодирующего синтез белка алсина [6].

### Лечение

На сегодняшний момент радикального лечения СМА не существует, но в современной фармакологии сделан прорыв по синтезу препаратов, меняющих течение болезни.

Разработаны три лекарственных средства, модифицирующих и действующих на причину развития СМА:

1. Nusinersen (Спинраза) – препарат разработан компанией Biogen, одобрен FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США) в 2016 г., а также EMA (European Medicines Agency – Европейское агентство лекарственных средств) для поддерживающей терапии СМА для всех типов и возрастов. Препарат увеличивает производство белка SMN из «резервного» гена SMN2 с использованием антисмысловых олигонуклеотидов, структура которых специально разработана для лечения спинальной мышечной атрофии. Приводит к клинически значимым улучшениям и останавливает прогрессирование заболевания. Препарат применяется пожизненно, вводится интратекально, при первичном введении вводятся 3 нагрузочные дозы с интервалом в 2 недели, 4-я доза вводится через 1 месяц, затем введение препарата происходит 1 раз в 4 месяца. Спинраза одобрена в США, Канаде, Гонконге, Японии, Корее, Австралии, Израиле, ОАЭ, Турции и 28 странах Евросоюза и России. В Польше, Австрии, Франции, Германии, Италии, Люксембурге, Португалии и Румынии вне зависимости от возраста, тяжести заболевания или любых других критериев.
2. Zolgensma – первый препарат генной терапии, выпускается компанией Novartis, одобрен FDA в 2019 г., а также EMA, что обеспечивает доступ к препарату США и Евросоюзу. Он предназначен для устранения генетической причины СМА путем замены дефектного или отсутствующего гена SMN1. Вводится однократно внутривенно в возрасте до 2 лет у пациентов со СМА 1-го типа.
3. Risdiplam – препарат разработан компанией Roche, применяется в жидкой форме перорально и является модификатором сплайсинга (процесса вырезания определенных нуклеотидных последовательностей из молекул РНК и соединения последовательностей, сохраняющихся в «зрелой» молекуле РНК) гена, с которого синтезируется SMN2. Препарат разработан для длительного повышения и поддержания уровня белка SMN.

Во всем мире проводятся научные исследования по изучению безопасности и эффективности препаратов, модифицирующих течение СМА.

Ключевым элементом лечения пациентов со СМА является мультидисциплинарный подход. СМА представляет собой комплексное заболевание, и с учетом разнообразия задействованных аспектов в лечении должны принимать участие различные специалисты, при этом работа

по каждому аспекту должна осуществляться в рамках мультидисциплинарного подхода (рис. 2).

Использование мультидисциплинарного подхода в лечении и динамическом наблюдении пациентов со СМА позволяет повысить уровень медицинской помощи, обеспечить своевременность лечебных синдромальных мероприятий (коррекция сколиоза, ортопедическая поддержка, использование корсетов, респираторная поддержка и т. д.), повышение защищенности пациентов и членов их семей.



**Рис. 2. Мультидисциплинарный подход динамического наблюдения пациентов со СМА**

Fig. 2. Multidisciplinary approach of dynamic follow-up of patients with SMA

В настоящее время в Республике Беларусь не зарегистрированы препараты, модифицирующие течение СМА. Однако согласно приказу № 122 от 04.02.2019 об организации оказания медицинской помощи пациентам в возрасте до 18 лет с наследственными нервно-мышечными заболеваниями врач-невролог при наличии у пациентов клинических проявлений наследственного нервно-мышечного заболевания, а также впервые установленного диагноза наследственного нервно-мышечного заболевания направляет пациентов в республиканский центр наследственных нервно-мышечных заболеваний у пациентов до 18 лет.

Согласно протоколам МЗ Республики Беларусь от 18.01.2018 № 8 на амбулаторном этапе пациентам со спинальной мышечной атрофией и родственными симптомами старше 18 лет выполняют обязательный объем диагностических мероприятий: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (определение концентрации глюкозы, общего белка, общего билирубина, мочевины, натрия, калия, хлора, определение активности АлАТ, АсАТ, КФК), ЭКГ, ЭНМГ, консультация врача-офтальмолога (глазное дно, острота зрения, поля зрения).

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спинальная мышечная атрофия – группа заболеваний, сопровождающихся дегенерацией двигательных нейронов в спинном мозге и (или) стволе головного мозга и характеризующихся преимущественно аутомно-рецессивным типом наследования, нарастающей мышечной слабостью. Болезнь уменьшает продолжительность жизни пациента и ухудшает ее качество, приводит к тяжелой инвалидизации и полной зависимости от членов семьи, осуществляющих уход, являясь значительным медико-социальным бременем.

При организации помощи пациентам со СМА важен мультидисциплинарный подход, так как возникающие проблемы разнообразны – от медицинских (со стороны скелетно-мышечной, пищеварительной и дыхательной системы) до психосоциальных и юридических. Он позволяет родителям / ухаживающим членам семьи или самому пациенту осуществлять координационную функцию совместно со специалистом, ответственным за комплексное ведение пациента со СМА.

В мире разработано три лекарственных препарата для патогенетического лечения СМА и еще порядка четырех находятся на этапе клинических исследований. В связи с отбором пациентов на клинические исследования, большое внимание уделяется медико-генетическому тестированию. Показатель числа копий SMN2 является критерием отбора для участия пациентов в клинических исследованиях.

Проведение эпидемиологических исследований СМА и разработка алгоритма диагностики СМА и родственных синдромов позволят улучшить своевременное выявление пациентов и обеспечить адекватное качество жизни.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ■ ЛИТЕРАТУРА

- Mercuri E, Finkel R, Muntoni F. (2018) Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders*, vol. 28, pp. 103–115.
- Mercuri E. (2016) Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: Implications for clinical. *Neuromuscular Disorders*, vol. 26, no 2, pp. 126–131.
- Petruhin A., Bobylova M. (2018) *Detskaya nevrologiya* [Pediatric neurology]. Moscow: GEOTAR-Media. (in Russian)
- Evtushenko S., SHajmurzin M. (2013) Nejromyshechnye zaboлевaniya u detej: problemy rannej diagnostiki i sovremennoj medicinskoj i social'noj reabilitacii (nauchnyj obzor i sobstvennye nablyudeniya) [Neuromuscular diseases in children: problems of early diagnosis and modern medical and social rehabilitation (scientific review and our own observations)]. *International neurological journal*, vol. 5, no 59, pp. 13–33.
- ASN (2013) *Federal'nye klinicheskie rekomendacii (protokoly) po diagnostike i lecheniyu spinal'nyh myshechnyh atrofiy u detej* [Federal clinical guidelines (protocols) for the diagnosis and treatment of spinal muscular atrophies in children], Moscow, ASN.
- Vasiliev A., Zaharova M., Zavalishin I. (2013) YUvenil'naya forma bokovogo amiotroficheskogo skleroza (klinicheskoe nablyudenie) [Juvenile form of amyotrophic lateral sclerosis (clinical observation)]. *Nervous diseases*, no 6, pp. 39–42.
- Faravelli I., Nizzardo M., Comi G.P. (2015) Spinal muscular atrophy – recent therapeutic advances for an old challenge. *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 11, no 6, pp. 351–359.
- Illaroshkin S., Dadali E., Fedotov V. (2005) Novaya forma nasledstvennoj nevropatii: bolezn' SHarko – Mari – Tuta tipa 2F [A new form of hereditary neuropathy: Charco – Marie – Tuta disease type 2F]. *Nervous diseases*, no 2, pp. 42–46.
- Munsat T.L., Davies K.E. (1992) International SMA Consortium Meeting (26–28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscul. Disord*, vol. 2, no 5–6, pp. 423–428.
- Mercuri E., Bertini E., Iannaccone S. (2012) Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet. Neurol.*, vol. 11, no 5, pp. 443–452.
- Arnold W. (2015) Spinal muscular atrophy: Diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*, vol. 51, no 2, pp. 157–67.
- Shababi M., Lorson C., Rudnik-Schöneborn S. (2014) Spinal muscular atrophy: a motor neuron disorder or a multi-organ disease? *J. Anat.*, vol. 224, no 1, pp. 15–28.
- Guzeva V. (2015) *Detskaya nevrologiya: Klinicheskie rekomendacii* [Pediatric Neurology: Clinical Guidelines]. Moscow: SIMK. (in Russian)
- Evtushenko S. (2014) *Nejromyshechnye zaboлевaniya u detej* [Neuromuscular diseases in children]. Donetsk: Noulidzh. (in Ukrainian)
- Darras B. (2015) Spinal muscular atrophies. *Pediatr. Clin. North Am.*, vol. 62, no 3, pp. 743–66.
- Finkel R.S. (2018) Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul. Disord*, vol. 28, no 3, pp. 197–207.
- García-Salido A. (2015) Palliative care in children with spinal muscular atrophy type I: What do they need? *Palliat Support Care*, vol. 13, no 2, pp. 313–316.
- YAhno N., Parfenov V., Damulin I. (2014) *Nervnye bolezni. Obshchaya nevrologiya* [Nervous diseases. General neurology]. Moscow: MIA. (in Russian).
- Sampaio H., Wilcken B., Farrar M. (2018) Screening for spinal muscular atrophy. *Med. J. Aust.*, vol. 209, no 4, pp. 147–148.
- Sokolova M. (2013) Spinal'naya myshechnaya atrofiya u detej: etiologiya, patogeneza, diagnostika i principy lecheniya [Spinal muscular atrophy in children: etiology, pathogenesis, diagnosis and principles of treatment]. *Vestnik SZGMU*, vol. 5, no 4, pp. 108–114.
- Evtushenko S., Morozova T., Omeliyanenko A. (2013) Spinal'naya myshechnaya atrofiya i bokovoj amiotroficheskij skleroz kak proyavlenie bolezni dvigatel'nogo nejrona u detej [Spinal muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis as a manifestation of motor neuron disease in children]. *International neurological journal*, no 6, pp. 170–179.
- Shaimurzin M. (2019) Spinal'nye myshechnye atrofiy u detej: epidemiologiya, fenotipicheskie osobennosti i sovremennye vozmozhnosti rannej klinikoinstrumental'noj diagnostiki [Spinal muscular atrophies in children: epidemiology, phenotypic features and current capabilities of early clinical instrumental diagnostics]. *International neurological journal*, vol. 106, no 4, pp. 73–80.
- Schmidt B.J., Greenberg C.R., Allingham-Hawkins D.J. (2002) Expression of X-linked bulbospinal muscular atrophy (Kennedy disease) in two homozygous women. *Neurology*, no 59, pp. 770–772.
- Wang C.H., Finkel R.S., Bertini E.S. (2007) Participants of the International Conference on SMA Standard of Care. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J. Child Neurol*, vol. 22, no 8, pp. 1027–1049.
- Kennedy W.R., Alter M., Sung J.H. (1968) Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset: a sex-linked recessive trait. *Neurology*, vol. 18, pp. 671–680.
- YAhno N., SHTulman D. (2005) *Bolezni nervnoj sistemy. Rukovodstvo dlya vrachej*. [Diseases of the nervous system. A guide for doctors]. Moscow: Medicine (in Russian).
- Kim J., Park K., Kim S. (2013) Decremental responses to repetitive nerve stimulation in x-linked bulbospinal muscular atrophy. *J. Clin. Neurol.*, vol. 9, no 1, pp. 32–35.
- Yamada M., Inaba A., Shiojiri T. (1997) X-linked spinal and bulbar muscular atrophy with myasthenic symptoms. *J. Neurol. Sci.*, no 146, pp. 183–185.

Поступила/Received: 06.10.2020

Контакты/Contacts: rushkevich@tut.by, malgina1908@gmail.com

Докукина Т.В.<sup>1</sup>, Митюкова Т.А.<sup>2</sup>, Осипчик С.И.<sup>1</sup>, Тукало М.И.<sup>1</sup>, Полулях О.Е.<sup>2</sup>, Григорьева Н.К.<sup>1</sup>, Марчук С.А.<sup>1</sup>, Алыко Т.Н.<sup>1</sup>, Лапыш О.М.<sup>1</sup>, Трущенко М.Н.<sup>1</sup>, Богданович И.П.<sup>1</sup>, Короткевич Т.В.<sup>1</sup>, Болгарина Л.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Республиканский научно-практический центр психического здоровья, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Dakukina T.<sup>1</sup>, Mityukova T.<sup>2</sup>, Osipchik S.<sup>1</sup>, Tukala M.<sup>1</sup>, Polulyah O.<sup>2</sup>, Grigorieva N.<sup>1</sup>, Marchuk S.<sup>1</sup>, Alyko T.<sup>1</sup>, Lapysh O.<sup>1</sup>, Truschenko M.<sup>1</sup>, Bogdanovich I.<sup>1</sup>, Korotkevich T.<sup>1</sup>, Bolgarina L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Republican Scientific and Practical Center for Mental Health, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

## Транскраниальная магнитная стимуляция в лечении ребенка с аутизмом

Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment  
of a Child with Autism

### Резюме

Известно, что дети с аутизмом плохо поддаются психолого-логопедической коррекции и лекарственному лечению. Актуальный вопрос настоящего времени – выбор альтернативных методов лечения.

В статье представлен типичный случай аутизма с учетом анамнеза, психологических характеристик, фармакогенетического тестирования, особенностей ЭЭГ, результатов лабораторных исследований сыворотки крови (BDNF, програнулин, антитела к основному белку миелина, глутамат), оценивается эффективность метода ритмической транскраниальной магнитной стимуляции.

У пациента с аутизмом были зарегистрированы высокий уровень антител к общему белку миелина, примерно в 2 раза превышающий верхнюю границу нормы, а также повышенное содержание глутамата в крови, что, предположительно, может отражать патогенетические механизмы данной патологии. Курсовое лечение методом ритмической транскраниальной магнитной стимуляции привело к клиническому улучшению и оказало нормализующее влияние на уровень антител к общему белку миелина и глутамата в сыворотке крови. Степень редукции клинической симптоматики коррелировала с изменением содержания в крови биохимических показателей: глутамата и антител к общему белку миелина.

**Ключевые слова:** аутизм, транскраниальная магнитная стимуляция, нейротрофические белки, антитела к основному белку миелина, глутамат.

### Abstract

It is known that children with autism do not respond well to psychological and speech correction and drug treatment. The actual question of the present time is the choice of alternative methods of treatment.

The article presents a typical case of autism, taking into account the history, psychological characteristics, pharmacogenetic testing, EEG features, the results of laboratory studies of blood

serum (BDNF, progranulin, antibodies to myelin basic protein, glutamate); the effectiveness of the method of rhythmic transcranial magnetic stimulation is evaluated.

A patient with autism had a high level of antibodies to total myelin protein, approximately 2 times higher than the upper limit of the norm, as well as the increased content of glutamate in the blood, which, presumably, may reflect the pathogenetic mechanisms of this pathology. The course of treatment with rhythmic transcranial magnetic stimulation led to clinical improvement and had a normalizing effect on the level of antibodies to total myelin protein and glutamate in blood serum. The degree of reduction of clinical symptoms correlated with the changes of biochemical parameters in the blood: glutamate and antibodies to total myelin protein.

**Keywords:** autism, transcranial magnetic stimulation, neurotrophic proteins, antibodies to myelin basic protein, glutamate.

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Рост заболеваемости аутизмом в мире вызывает озабоченность как в медицинской среде, так и у общественности. По данным ВОЗ, распространенность аутизма в различных странах мира варьирует в пределах 6–90 случаев на 10 тыс. детского населения. В 2014 году распространенность аутизма в мире в среднем составляла 63 случая на 10 тыс. детского населения, причем частота встречаемости данного заболевания выросла примерно в 10 раз за последние годы наблюдения [1]. Показатель общей заболеваемости расстройствами аутистического спектра в Беларуси в 2018 г. составил 10,7 на 10 тыс. детского населения [2]. Аутизм рассматривается как расстройство психоневрологического развития, и его основными симптомами являются: нарушения социального взаимодействия, выраженный дефицит общения, стереотипные действия, затруднения в обучении и др. Известно, что дети с аутизмом плохо поддаются лечению и социальной адаптации. В настоящее время активно изучается применение транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) в детской неврологии и психиатрии, особенно при нарушениях, в основе патофизиологии которых лежит очаговая кортикальная дисфункция [3], поэтому позитивный опыт ее применения у детей с аутизмом представляет интерес и заслуживает внимательного изучения.

Актуальность рассмотрения данного клинического случая связана с тем, что он является типичным для детского аутизма и на его примере можно увидеть характерные черты развития заболевания, особенности, выявляемые при диагностике, трудности медикаментозного лечения и их связь с результатами фармакогенетического тестирования, преимуществ метода ТМС, динамику характеристик ЭЭГ, сдвиги нейромедиаторных, нейротрофических и нейроиммунных показателей, сопутствующие позитивному эффекту лечения.

## ■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Рассмотреть типичный случай аутизма с учетом анамнеза, психологических характеристик, фармакогенетического тестирования, особенностей ЭЭГ, результатов лабораторных исследований сыворотки крови (BDNF, програнулин, антитела к основному белку миелина, глутамат), показать эффективность метода ритмической транскраниальной магнитной стимуляции.

## ■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ребенок Д., возраст 7 лет (25.07.2013 года рождения). Ребенок от второй беременности, вторых родов. Со слов мамы, беременность протекала с осложнениями. На 6-й неделе была выявлена отслойка плаценты (37%), лечение проводилось с использованием лекарственного средства дюфастон. Роды проходили нормально, без стимуляции. Ребенок и мама выписаны из стационара на 5-й день. Вскармливание естественное (грудное). Прививался в установленном порядке (табл. 1).

Прививка в роддоме с использованием противотуберкулезной вакцины вызвала побочный эффект – гипертонус мышц шеи. По данным нейровизуализации и осмотра невролога установлено смещение I шейного позвонка, нарушение кровотока слева с пережатием артерии, нарушение движений глаз, языка, дряблость шеи. По рекомендации невролога ребенку в течение года делали массаж шейно-воротниковой зоны 10-дневными циклами с перерывами на 10 дней, что привело к нормализации тонуса мышц шеи. Со слов матери, в остальном психофизиологическое развитие ребенка до 1,5 года соответствовало возрастным нормам. Затем родители обратили внимание на особенности поведения: ребенок не смотрел в глаза, не откликался на имя, постоянно повторялись манипуляции с дверной ручкой, отсутствовал указательный жест. За специализированной медицинской помощью в Городской клинический детский психиатрический диспансер обратились только в возрасте ребенка 3 года 10 месяцев. Родители предъявляли жалобы на отставание ребенка в речевом и психическом развитии. На приеме у врача – психиатра-нарколога: продуктивный контакт затруднен. Избегает прямого взгляда в глаза, увлечен игрушкой. Команды и просьбы не выполняет. Фон настроения ровный. Указательный жест отсутствует.

**Таблица 1**

**Выписка из карты профилактических прививок ребенка Д.**

Наименование	Дата	Вид	Медицинский иммуно-биологический препарат	Серия	Доза
Туберкулез	27.07.2013	V	БЦЖ-М	304	1
Вирусный гепатит В	25.07.2013	V1	ВГВ	11009	1
Вирусный гепатит В	27.08.2013	V2	ВГВ	11009	1
Коклюш-дифтерия-столбняк-полиомиелит-ХИБ	29.10.2013	V1	АКДС-ИПВ-ХИБ	2038-1	1
Вирусный гепатит В	07.03.2014	V3	ВГВ	13012	1
Коклюш-дифтерия-столбняк-полиомиелит-ХИБ	07.03.2014	V2	АКДС-ИПВ-ХИБ	2038-1	1

**Table 1**

**Report from the vaccination card of the child D.**

Name	Date	Type	Medical immunobiological drugs	Batch	Dose
Tuberculosis	27.07.2013	V	BCG-m	304	1
Viral hepatitis B	25.07.2013	V1	HBV	11009	1
Viral hepatitis B	27.08.2013	V2	HBV	11009	1
Pertussis-diphtheria-tetanus-poliomyelitis-Hib	29.10.2013	V1	DTP-IPV-Hib	2038-1	1
Viral hepatitis B	07.03.2014	V3	HBV	13012	1
Pertussis-diphtheria-tetanus-poliomyelitis-Hib	07.03.2014	V2	DTP-IPV-Hib	2038-1	1



В поведении отмечаются стереотипии. Речь не развита, иногда произносит отдельные слова по требованию. Навыки самообслуживания не развиты. С родителями ласков. Избегает контакта с чужими людьми, избегает взгляда в глаза.

Консультативное заключение врача-кардиолога: патологии не выявлено. Ультразвуковая диагностика брюшной полости: структурной патологии паренхиматозных органов брюшной полости не выявлено. Лабораторные анализы: антитела к HBs-Ag вируса гепатита В – 207 МЕ/л (повышены), С-пептид 0,743 нг/мл (понижен), альбумин 53,7 г/л (повышен), билирубин общий 29,95 ммоль/л, прямой 8,36 ммоль/л (повышен), гамма-глутамилтрансфераза 9 Ед/л (снижена). МРТ головного мозга: МРТ-признаков органических изменений головного мозга не выявлено. Гипоплазия правой позвоночной артерии. Кинкинг правой ВСА в С1 сегменте.

Установлен диагноз «детский аутизм».

Документы ребенка были представлены на МРЭК для установления группы инвалидности. Заключение МРЭК от 02.11.2017: ребенок-инвалид, СУЗ 3.

В соответствии с установленным диагнозом проводились логопедические и психокоррекционные мероприятия. Ноотропные лекарственные средства назначались ребенку неоднократно, в возрасте 4 года, 5 и 6 лет. Однако ожидаемый клинический эффект отсутствовал, наблюдались нежелательные побочные явления в виде возбуждения, усиления выраженности стереотипий. Логопедические и психокоррекционные мероприятия также не привели к существенному улучшению клинического состояния. Мама постоянно предъявляла жалобы на отсутствие речи, неусидчивость, отсутствие контакта, стереотипные манипуляции, задержку психического развития у ребенка.

По просьбе родителей пациент направлен в РНПЦ психического здоровья (20.03.2019). Ребенок принят в проект «Изучить аутоиммунные и нейротрофические показатели при детском аутизме», который выполнялся в рамках Государственной программы научных исследований «Фундаментальные и прикладные науки – медицине». Родителями подписано информированное согласие на участие в проекте. Пациенту назначена диагностика: ЭЭГ, консультация психолога, фармакогенетическое тестирование, анализ крови на определение уровней нейротрофических белков (нейротрофический фактор мозга (BDNF), нейротрофический белок програнулин), антител к нейроспецифическим белкам мозга (антитела к основному белку миелина (АТ-ОБМ)), глутамата.

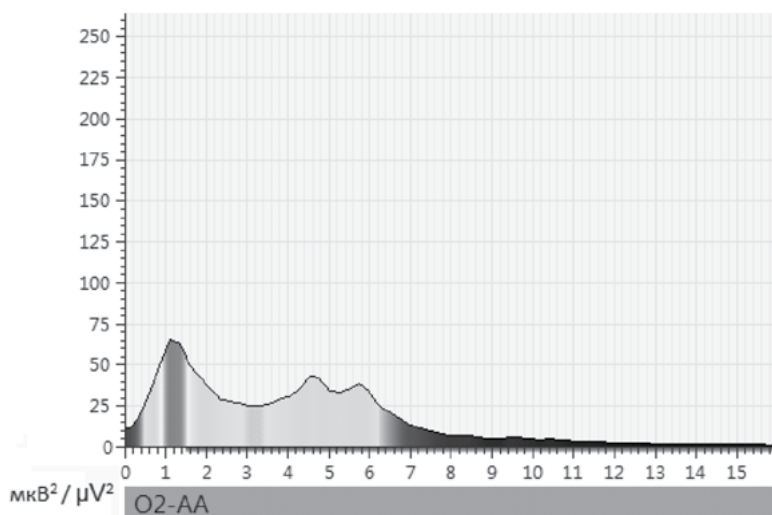
На приеме: ребенок не выполняет простые инструкции. На имя откликается, если к нему настойчиво обращается мама. Визуальный контакт затруднен, присутствуют стереотипные движения, неусидчив. Речь не развита: произносит отдельные звуки. Понимание обращенной речи отсутствует. Навыки самообслуживания развиты частично. Указательный жест отсутствует. Сюжетная и ролевая игровая деятельность не сформирована, есть любимые мягкая игрушка и машинка, предпочитает собирать конструкторы. Сторонится других детей, за исключением своей сестры. С родными ласков. В еде избирателен: отказывается есть любые виды фруктов в натуральном виде, предпочитает детское пюре.

Мама характеризует своего ребенка следующим образом: умный, хитрый, милый, ласковый, любопытный. Иногда настойчивый, капризный. Мама ожидает, что ее сын «будет говорить (вернется в свою возрастную норму), хорошо окончит школу, институт, будет известным человеком, преданным своей профессии».

Анализ данных психологического тестирования по CARS и M-CHAT-R показал, что у ребенка выявлено наличие признаков аутизма, средняя степень выраженности. Детско-родительские отношения в семье уважительные, доверительные. Оба родителя активно занимаются воспитанием и развитием ребенка. Отмечается нестабильный эмоциональный фон у мамы, так как она испытывает чувство страха, тревоги по отношению к сыну, к его будущей самостоятельной жизни. Родители испытывают симпатию к ребенку и верят в его будущее.

Заключение ЭЭГ: отмечаются выраженные диффузные нарушения корковой ритмики с преобладанием во всех отведениях крайне нерегулярной активности бета-, альфа-, тета- и дельта-диапазонов без зональных различий. Пик мощности альфа-ритма отсутствует (рис. 1), что характерно для аутизма.

Выполнено фармакогенетическое тестирование (табл. 2), направленное на изучение полиморфизма генов, кодирующих ферменты, участвующие в биотрансформации, транспорте, всасывании, распределении и выведении лекарственных средств из организма. Наибольшую роль в биотрансформации психотропных лекарственных средств играют изоферменты цитохрома P-450 (CYP2D6, CYP9, CYP2C19 и др.), а также ферменты II фазы биотрансформации, связанные с экспрессией гена Р-гликопротеина.



**Рис. 1. Спектральная частота в области затылочного отведения, справа (ЭЭГ ребенка Д. до курса рТМС)**

Fig. 1. Spectral frequency in the region of the occipital derivation, on the right (EEG of child D. before the rTMS course)

Таблица 2  
Результаты генотипирования (аллели и генотипы) ребенка Д.

Ген	Полное название гена	Название поли-морфного локуса (rs)	Минорный аллель (либо аллель риска)	Гено-тип	Комментарий
CYP2C9	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9	CYP2C9*2 (C430T) rs1799853	–	CC	Гомозигота
	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9	CYP2C9*3 (A1075C) rs1057910	–	AA	Гомозигота
CYP2C19	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19	CYP2C19*2 (681G>A) rs4244285	A	GA	Гетерозигота
	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19	CYP2C19*17 (–806C>T) rs12248560	–	CC	Гомозигота
CYP2D6	cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6	CYP2D6*4 (1846G>A) rs3892097	–	GG	Гомозигота
CYP1A2	cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 2	CYP1A2*F (–163C>A) rs762551	A	AA	Гомозигота
MDR1	Multidrug resistance 1 (ген Р-гликопротеина)	C3435T rs1045642	–	TT	Гомозигота

Table 2  
Genotyping results (alleles and genotypes) of the child D.

Gene	Full gene name	Polymorphic locus name (rs)	Minor allele (or risk allele)	Genotype	Comment
CYP2C9	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9	CYP2C9*2 (C430T) rs1799853	–	CC	Homozygote
	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9	CYP2C9*3 (A1075C) rs1057910	–	AA	Homozygote
CYP2C19	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19	CYP2C19*2 (681G>A) rs4244285	A	GA	Heterozygote
	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19	CYP2C19*17 (–806C>T) rs12248560	–	CC	Homozygote
CYP2D6	cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6	CYP2D6*4 (1846G>A) rs3892097	–	GG	Homozygote
CYP1A2	cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 2	CYP1A2*F (–163C>A) rs762551	A	AA	Homozygote
MDR1	Multidrug resistance 1 (P-Glycoprotein gene)	C3435T rs1045642	–	TT	Homozygote

Заключение: в связи с наличием полиморфизма CYP1A2\*F:AA повышается скорость метаболизма лекарственных средств-субстратов CYP1A2, снижается эффективность лечения лекарственными средствами-субстратами CYP1A2. В связи с наличием полиморфизма CYP2C19\*2:GA снижается скорость метаболизма лекарственных средств-субстратов CYP2C19, повышается риск возникновения побочных эффектов при лечении лекарственными средствами-субстратами CYP2C19. Полученные данные могут объяснить нежелательные

побочные эффекты при использовании ноотропных лекарственных средств, применявшихся в лечении ребенка Д.

В связи с неэффективностью психолого-педагогических мероприятий, а также выявленными особенностями метаболизма лекарственных средств, принято решение о применении альтернативных методов лечения. Пациенту назначен курс ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС). Протокол лечения включал в себя воздействие низкочастотным (0,9 Гц) импульсным магнитным полем в течение 20 минут на проекцию правой дорсолатеральной префронтальной коры ежедневно, с перерывом на выходные дни. Транскраниальную магнитную стимуляцию осуществляли в соответствии с рекомендациями, одобренными Международной федерацией клинической нейрофизиологии [4, 5], в соответствии с инструкцией по применению рТМС у детей с общими расстройствами развития [6] с использованием магнитного стимулятора «Нейро-МС/Д» (Россия) с угловым индуктором-восьмеркой.

Фундаментальные и клинические исследования показали, что кора головного мозга пациентов с аутизмом находится в гиперактивном состоянии, что нарушает функциональную связность нейрональных сетей [7]. Также установлено, что коморбидность аутизма и эпилепсии достигает 26% [8], нередко эпилептиформные паттерны на ЭЭГ у детей с аутизмом. Поэтому был выбран протокол низкочастотной рТМС, которая обладает ингибирующим действием на нейроны головного мозга, для обеспечения безопасности метода в отношении провокации эпилептических приступов.

До начала проведения лечебного курса ребенку и его родителям объяснялась методика проведения рТМС, проводилось анкетирование на наличие противопоказаний к процедуре, освещались эффекты воздействия магнитного поля (звуковой щелчок, возможное подергивание мышц лица, конечностей). Процедура проводилась в положении пациента сидя на удобном кресле (иногда – на коленях у матери). Рядом с ребенком находилась его мама, которая беседовала с ребенком, успокаивала его при выполнении процедуры.

Перед началом и в процессе лечения ребенку с помощью одиночных импульсов магнитного поля выполнялась оценка порога моторного ответа (ПМО), отражающего состояние возбудимости корковых мотонейронов. ПМО – это минимальное количество энергии одного импульса (выражается в проценте от мощности аппарата), необходимое для возбуждения двигательных нейронов коры и сокращения мышц большого пальца контралатеральной кисти с регистрацией на экране миографа потенциала действия с амплитудой 50 мкВ и более). В соответствии с индивидуальной величиной ПМО устанавливалась интенсивность стимула во время проведения лечебных процедур рТМС (90–100% от ПМО) и оценивалось влияние импульсного магнитного поля на функциональное состояние головного мозга в процессе лечения.

После первых процедур рТМС мамой отмечено заметное изменение в поведении ребенка: стал смотреть в глаза матери, проявил интерес к предметам домашней обстановки. При последующих процедурах упорядочилось поведение, появились новые слова.

Выполнены 24 процедуры рТМС. Ребенок переносил лечение хорошо, нежелательных реакций выявлено не было. По окончании курса

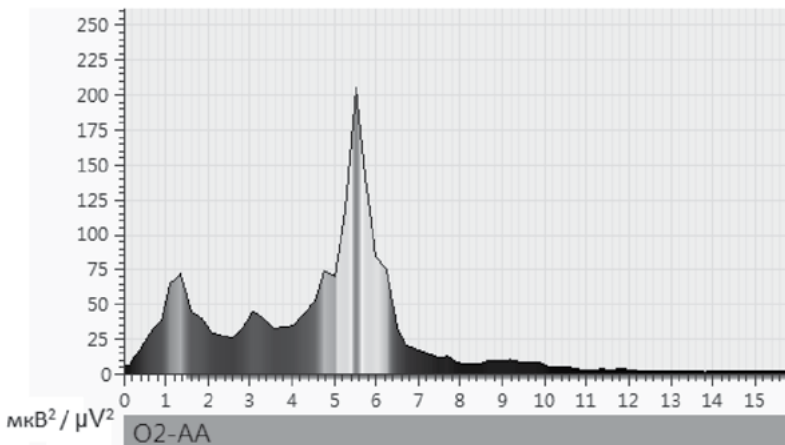
наблюдался стабильный эмоциональный фон, ребенок стал усидчив, стал выполнять простые просьбы, отзываться на имя, появились слова, но использование их было не всегда осознанно. Во время повторной консультации был спокоен, адекватен. Отмечалась положительная динамика по данным психологической диагностики. Улучшились зрительно-пространственная ориентация, восприятие и узнавание целостных предметов и время концентрации на них, смог выполнить простые инструкции в работе с карточками и указать на заданные объекты, увеличился объем зрительной памяти. Кинестетический и динамический праксис обследовать не удалось. Со слов мамы: на занятиях с логопедом в детском дошкольном учреждении стал более усидчив, выполняет задания без стимульной помощи.

При анализе нейрофизиологических параметров возбудимости головного мозга после окончания курса лечения по данным одиночной ТМС установлено повышение порога моторного ответа на 10% (с 60% до 66%) и частоты регистрации вызванного ответа, что указывает на модулирующее влияние лечебной магнитной стимуляции на функциональное состояние головного мозга.

Положительная динамика отмечена при сравнительном анализе результатов компьютерной обработки ЭЭГ в виде формирования пика мощности (рис. 2).

Если при фоновом обследовании пик мощности спектра в затылочных отделах практически отсутствовал (рис. 1), то после курса ТМС четко выявляется пик мощности на частоте 5,6 Гц (рис. 2). Очевидно, такие изменения указывают на улучшение функционального состояния головного мозга.

Результаты определения лабораторных нейротрофических показателей в сыворотке крови до и после окончания курса лечебной рТМС отражены в табл. 3.



**Рис. 2. Спектральная частота в области затылочного отведения, справа (ЭЭГ ребенка Д. после курса рТМС)**

Fig. 2. Spectral frequency in the region of the occipital derivation, on the right (EEG of child D. after the rTMS course)

**Таблица 3**  
**Лабораторные показатели в сыворотке крови ребенка Д. до и после курса рТМС**

Показатель	Интервал нормы (здоровые дети)	До лечения	После лечения
BDNF, пг/мл	11–23	24	56 ↑
Програнулин, нг/мл	38–56	54	46
АТ-ОБМ, нг/мл	32–90	190 ↑	111
Глутамат, мкг/мл	30–80	118 ↑	75

**Table 3**  
**Laboratory indicators in the blood serum of the child D. before and after the rTMS course**

Indicator	Reference ranges (healthy children)	Before treatment	After treatment
BDNF, pg/ml	11–23	24	56 ↑
Progranuline, ng/ml	38–56	54	46
MBP Ab, ng/ml	32–90	190 ↑	111
Glutamate, µg/ml	30–80	118 ↑	75

Как видно из данных табл. 3, значения нейротрофического белка BDNF до лечения были близки к верхней границе нормы. После лечения был отмечен более чем двухкратный подъем уровня BDNF. Литературные данные свидетельствуют о том, что BDNF опосредует выживание и дифференцировку нейронов, это крайне важно для формирования мозга в процессе развития ребенка. Метаанализ 15 статей показал преимущественно повышенный уровень BDNF при расстройствах аутистического спектра [9], хотя в литературе встречаются и другие данные. Как видно из приведенных результатов, клиническое улучшение состояния ребенка сопровождалось существенным повышением уровня BDNF, который играет защитную нейротрофическую роль и может повышать пластичность мозга при повреждающих воздействиях.

Програнулин в нервной ткани также играет нейротрофическую роль, подавляет воспалительные процессы и ускоряет регенерацию после повреждающих воздействий [10], однако у ребенка Д. отмечался нормальный уровень этого показателя как до, так и после лечения методом ТМС.

Основной белок миелина (ОБМ) является одним из ключевых белков ЦНС, обеспечивающих защиту и формирование структуры нервных волокон, проведение нервного импульса по аксонам. Антитела к основному белку миелина (АТ-ОБМ) появляются на фоне активации аутоиммунных процессов, причем они могут играть деструктивную роль [11]. Как показано в табл. 3, у ребенка Д. был выявлен резко повышенный уровень АТ-ОБМ, однако на фоне клинического улучшения после курса рТМС содержание АТ-ОБМ в крови снизилось почти в 2 раза и приблизилось к норме.

Глутамат является главным возбуждающим медиатором ЦНС, играющим важную роль в ранней пренатальной жизни, в синаптогенезе, пластичности нейронов и в поддержании когнитивных функций [12]. На постсинаптическом нейроне ион глутаминовой кислоты связывается с постсинаптическими рецепторами, такими как, например, NMDA- и AMPA-рецепторы, и активирует их [13, 14]. Чрезмерное возбуждающее действие глутаматергических стимулов приводит к деструктивной эксайтотоксичности. Этот каскад событий связан с активацией ферментов,

которые нарушают клеточную структуру, изменяют проницаемость мембран и электрохимические градиенты, что в конечном счете приводит к гибели митохондрий и, соответственно, к повреждению нейронов [14]. Как показывают полученные в проведенном исследовании данные, содержание глутамата в сыворотке крови у пациента Д. выходило за пределы верхней границы нормы, однако после лечения методом рТМС его уровень существенно снизился и вошел в интервал нормы.

В современной литературе существует большой объем данных по влиянию лечения методом рТМС на содержание BDNF в отделах мозга и сыворотке крови пациентов с различными психическими заболеваниями. Большинство исследований констатирует, что на фоне клинического улучшения, как правило, наблюдается повышение уровня BDNF в плазме или сыворотке крови [15, 16]. В рассматриваемом клиническом случае, на примере ребенка Д., мы также можем наблюдать положительный клинический эффект рТМС, сопровождаемый повышением уровня BDNF в сыворотке крови. Что касается гипотезы о роли програнулина в этиопатогенезе аутизма, то она не нашла своего подтверждения в рассматриваемом случае.

Обращает на себя внимание то, что у ребенка Д. было обнаружено резко повышенное содержание АТ-ОБМ в крови, которое снизилось до нормальных значений после успешного лечения. Роль АТ-ОБМ в развитии аутизма активно обсуждается в литературе [17], причем рассматриваемый клинический случай подтверждает мнение о важном патогенетическом аспекте данного аутоиммунного процесса. Выявленный факт – снижение патологически повышенного уровня АТ-ОБМ при успешном лечении рТМС – ранее в литературе не отмечался.

Дисбаланс между возбуждением и торможением, предположительно, является одним из механизмов в патогенезе аутизма. Этот дисбаланс может быть обусловлен нарушением взаимодействия между возбуждающими глутаматергическими и тормозными ГАМК-ергическими процессами в мозге [14]. Полученные данные согласуются с гипотезой аутизма, основанной на проявлениях глутаматной эксайтотоксичности [18]. Позитивный эффект лечения, сопровождаемый нормализацией уровня глутамата, также свидетельствует о правомочности приведенной гипотезы в отношении данного пациента.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотрение отдельного клинического случая не позволяет делать обобщающие выводы. Однако на примере конкретного пациента можно отметить некоторые важные характеристики рассматриваемой патологии, результаты лабораторных исследований и сдвиги, сопровождающие благоприятные эффекты лечения. Наиболее важными представляются следующие результаты:

- транскраниальная магнитная стимуляция – альтернативный метод лечения аутизма, который отличается эффективностью, хорошей переносимостью, отсутствием побочных явлений;
- у пациента с аутизмом были зарегистрированы высокий уровень антител к общему белку миелина, примерно в 2 раза превышающий верхнюю границу нормы, а также повышенное содержание глутамата в крови, что, предположительно, может отражать патогенетические механизмы данной патологии;



- курсовое лечение методом рТМС привело к клиническому улучшению и оказало нормализующее влияние на уровень антител к общему белку миелина и глутамата в сыворотке крови;
- степень редукции клинической симптоматики коррелировала с изменением содержания в крови биохимических показателей: глутамата и антител к общему белку миелина.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. *Data & Statistics on Autism Spectrum Disorder* (2020) Centers for Disease Control and Prevention. CDC 24: Saving Lives, Protecting PeopleTM. Available at: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html> (accessed 25.11.2020).
2. Dokukina T. (2019) *Autizm u detej (klinika, diagnostika, korekcija)* [Autism in children (clinical manifestations, diagnostics, correction)]. Samara, 120 p.
3. Oberman L.M. (2016) Transcranial magnetic stimulation in autism spectrum disorder: Challenges, promise, and roadmap for future research. *Autism Res.*, vol. 9, pp. 184–203.
4. Lefaucheur J.P. (2014) Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin. Neurophysiology*, vol. 125, pp. 2150–2206.
5. Rossi S. (2009) Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin. Neurophysiol.*, vol. 120, pp. 2008–2039.
6. Dokukina T. (2019) *Metod lecheniya obshchih rasstrojstv razvitiya, specificheskikh rasstrojstv razvitiya rechi i yazyka transkraniyal'noj magnitnoj stimulyaciej. Instrukciya po primeneniyu* [Method of treatment of general disorders of development, specific disorders of speech and language development with transcranial magnetic stimulation. Instruction for use]. Minsk, 19 p. (Utverzhdena MZ RB 25.04.2019, № 0470419).
7. Masuda F. (2019) Motor cortex excitability and inhibitory imbalance in autism spectrum disorder assessed with transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *Transl. Psychiatry*, vol. 9, no 1: 110, pp. 1–9.
8. Viscidi E.W. (2013) Clinical characteristics of children with autism spectrum disorder and co-occurring epilepsy. *PLoS One*, vol. 8, e67797: doi: 10.1371/journal.pone.0067797.
9. Armeanu R., Makkonen M., Crespi B. (2016) Meta-Analysis of BDNF Levels in Autism. *Cell. Mol. Neurobiol.*, doi: 10.1007/s10571-016-0415-7.
10. He Z., Bateman A. (2003) Progranulin (granulin-epithelinprecursor, PC-cell-derived growth factor, acrogranin) mediates tissue repair and tumorigenesis. *J. Mol. Med.*, vol. 81, pp. 600–612.
11. ChEkhonin V. (2000) Osnovnoj belok mielina. Stroenie, svojstva, funkcii, rol' v diagnostike demieliniziruyushchih zabolevanij [Myelin basic protein. Structure, properties, functions, role in diagnostics of demyelinating diseases]. *Voprosy medicinskoj himii*, 6, pp. 549–563.
12. Sheldon A.L., Robinson M.B. (2007) The role of glutamate transporters in neurodegenerative diseases and potential opportunities for intervention. *Neurochem. Int.*, vol. 51, pp. 333–355.
13. Elias G.M. (2008) Differential trafficking of AMPA and NMDA receptors by AP102 and PSD-95 underlies synapse development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 105, pp. 20953–20958.
14. Uzunova G., Pallanti S., Hollander E. (2016) Excitatory/inhibitory imbalance in autism spectrum disorders: implications for interventions and therapeutics. *World J. Biol. Psychiatry*, vol. 17, pp. 174–186.
15. Yukimasa T. (2006) High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves refractory depression by influencing catecholamine and brain-derived neurotrophic factors. *Pharmacopsychiatry*, vol. 39, pp. 52–59, doi: 10.1055/s-2006-931542.
16. Zanardini R. (2006) Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on serum brain derived neurotrophic factor in drug resistant depressed patients. *J. Affect Disord.*, vol. 91, pp. 83–86, doi: 10.1016/j.jad.2005.12.029.
17. Libbey J.E. (2008) Are there enhanced MBP autoantibodies in autism? *J. Autism Dev. Disord.*, vol. 38, pp. 324–332.
18. Fatemi S.H. (2008) The hyperglutamatergic hypothesis of autism. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, vol. 32, pp. 911–913.

Поступила/Received: 06.11.2020

Контакты/Contacts: polak0208@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.10.4.042>  
УДК 616.8-0889-009.7

Алексеев В.В., Лихачев С.А., Наумовская Н.А., Боярчик В.П.  
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Alekseevec V., Likhachev S., Naumovskaya N., Boyarchik V.  
Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

## Хроническое интратекальное введение анальгетиков (литературный обзор, клинический пример)

Chronic Intrathecal Administration of Analgesics  
(Literature Review, Clinical Example)

### Резюме

Хроническая боль – один из наиболее распространенных факторов, влияющих на качество жизни человека. В развитых странах количество взрослых людей, испытывающих хронический болевой синдром, достигает 13–50%, из них 10,4–14,3% испытывают выраженную, тяжелую боль. Одним из эффективных методов лечения тяжелой хронической не головной боли является метод хронического титрования анальгетиков в спинномозговой канал посредством программируемой имплантируемой помпы. Основное преимущество этого метода заключается в низкой дозе анальгетика (почти в 200 раз ниже по сравнению с внутривенным введением при том же обезболивающем эффекте) и низкой избирательности по отношению к типам болевых синдромов. Однако данный метод имеет ряд недостатков, главный из которых – угроза развития толерантности к опиатам. Тем не менее в настоящее время риск развития толерантности при хроническом интратекальном титровании морфина оценивается как 35,7%. В настоящее время в ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии» наряду с другими методами хирургического контроля тяжелого хронического болевого синдрома (деструктивные операции, хроническая стимуляция спинного мозга и др.) применяется хроническое интратекальное титрование морфина как метод последней линии в контроле тяжелых болевых синдромов туловища и конечностей.

**Ключевые слова:** интратекальное титрование лекарственных средств, интратекальное титрование морфина, тяжелый хронический болевой синдром, нейромодуляция, эпидемиология боли, толерантность к опиатам, контроль болевого синдрома, лечение хронического болевого синдрома, хирургические методы контроля боли.

### Abstract

Chronic pain is one of the most common factors that affect a person's quality of life. In western countries, the number of adults who suffer from chronic pain syndrome reaches 13–50%, 10.4–14.3% of them experience severe pain. One of the most effective methods of treating severe chronic non-headache pain is the method of chronic titration of spinal canal analgesics by means of a programmable implantable pump. The main advantage of this method is a low dose of analgesic (50–100 times lower if compared to parenteral administration with the same analgesic

effect) and low selectivity in relation to the types of pain syndromes. However, this method has a number of disadvantages, the main of which is the threat of developing tolerance to opiates. However, currently the risk of developing tolerance in chronic intrathecal titration of morphine is estimated as 35.7%. Currently, the State research center of neurology and neurosurgery, along with other methods of surgical control of severe chronic pain syndrome (destructive operations, chronic spinal cord stimulation, etc.), uses chronic intrathecal titration of morphine as a last-line method in the control of severe pain syndromes of the trunk and limbs.

**Keywords:** intrathecal drug delivery, intrathecal morphine delivery, severe chronic pain syndrome, neuromodulation, epidemiology of pain, tolerance to opiates, pain management, pain treatment, surgical methods of pain control.

---

Проблема важности контроля боли в современной медицине нашла отражение в Монреальской конвенции, принятой в 2010 году Международной ассоциацией изучения боли (IASP), которая утвердила положение о том, что доступ к обезболиванию является основным правом человека. Данная конвенция является отражением значительной распространенности хронической боли. Так, в эпидемиологическом исследовании 2006 года говорится, что примерно 20% взрослого европейского населения испытывали хроническую боль, причем 2% испытывающих хроническую боль когда-либо посещали клинику боли, а треть страдающих хронической болью не получает качественного лечения [12]. Эпидемиологические исследования хронического болевого синдрома в Великобритании показали, что хроническую боль испытывают 13–50% взрослых [1], из них 10,4–14,3% имеют умеренный или тяжелый инвалидизирующий болевой синдром [2]. Одним из методов контроля хронического болевого синдрома с широким спектром воздействия на различные типы боли является имплантация программируемой помпы с постоянным интратекальным титрованием анальгетиков. (IDD – Intrathecal Drug Delivery).

Принцип работы этого метода не является новым. Первое интратекальное введение препаратов с целью анальгезии произошло в 1898 году – Август Бир произвел первую задокументированную спинномозговую анальгезию путем введения кокаина в интратекальное пространство себе, своим ассистентам и 6 пациентам перед операцией. А в 1900 году Рудольф Матиас одним из первых использовал опиаты для интратекальной анальгезии. Он обнаружил, что смешивание морфина с кокаином смягчает неблагоприятные симптомы, связанные с интратекальным введением кокаина. Японский анестезиолог Отодзиро Китагава в 1901 году опубликовал результаты применения интратекального морфина при лечении воспаления позвоночника. В 1973 г. Филдс и Басбаум описали нисходящую систему торможения боли в желатиновой субстанции [3]. Это открытие заложило основу для выводов Дж. Ванга, который в 1979 году сообщил об успешном использовании интратекального морфина для лечения трудноизлечимых раковых болей [4]. Первое успешное клиническое применение имплантируемого интратекального устройства доставки опиатов было продемонстрировано в 1981 году при хронической онкологической боли. Однако с развитием

электроники и новых материалов стало возможным создавать совершенные устройства с функцией пластичного титрования препаратов и длительным временем работы, что привело к значительному распространению этой медицинской технологии. Так, с 1981 по 2013 год в мире имплантировано более 300 000 программируемых помп как с целью купирования боли, так и с целью контроля спастического синдрома [5]. Массовое распространение имплантируемых программируемых помп привело к расширению спектра анальгетиков, пригодных для хронического интратекального титрования. Помимо известных препаратов, таких как морфин, гидроморфон и бупивакаин, было показано успешное интратекальное применение клонидина (клофелина), фентанила и зикнодита (последний используется исключительно как анальгетик для интратекального применения и был разрешен к использованию в клинической практике в США в 2004 году, а в Европе в 2005 году) [6].

Основным преимуществом данной технологии перед обычными анальгетиками, используемыми перорально или трансдермально, является незначительное системное воздействие на организм человека, по сравнению с интратекальным использованием анальгетиков. Так, аналогичный обезболивающий эффект достигается при интратекальном введении морфина дозой в 200 раз меньшей, чем при внутривенном применении [13]. А в сравнении с хронической нейромодуляцией спинного мозга (SCS-технология, Spinal Cord Stimulation) метод хронического интратекального введения анальгетиков обладает значительно меньшей избирательностью. Так, нейромодуляция спинного мозга эффективна только при нейропатическом болевом синдроме, причем эффективность этого метода значительно снижается при нейропатической боли, вызванной повреждением спинного мозга, и при болевых синдромах с длительностью более 3–5 лет. В то время как хроническое интратекальное введение анальгетиков является достаточно эффективным практически для всех типов болевых синдромов (онкологическая боль, неонкологическая, нейропатическая, ноцицептивная и смешанная), за исключением дисфункционального болевого синдрома, также невозможно использовать данный метод и при лицевой и головной хронической боли. Метод выбора способа контроля болевого синдрома в каждом конкретном случае достаточно сложен, но в общем виде может быть представлен в виде алгоритма (рис. 1) [17].

Однако основным фактором, сдерживающим распространение этой технологии контроля тяжелой хронической боли, помимо относительной дороговизны имплантируемой системы, является фобия медицинского сообщества к использованию наркотических анальгетиков, которая обусловлена как значительной юридической нагрузкой на территории стран СНГ, так и боязнью снижения толерантности к наркотическим анальгетикам и появлению медикаментозной аддикции при длительном применении. В одном из самых крупных исследований, охватившем 120 пациентов с морфиновыми помпами с длительным периодом наблюдения (от 6 месяцев до 5,7 года, в среднем  $3,4 \pm 1,3$  года), за этот период наблюдений средняя первоначальная доза морфина составляла 2,7 мг/сут (диапазон 0,3–12 мг/сут); в среднем через 3,4 года эта доза составила 4,7 мг/сут (диапазон 0,3–12 мг/сут). Из 28 пациентов,

получавших интратекальный морфин более 4 лет, 18 пациентов (64,3%) имели постоянную дозу титрования морфина, а у 10 пациентов (35,7%) наблюдалось увеличение дозы морфина до 6 мг/сут в течение 1 года. В 7 случаях развилась толерантность к морфину, из них у 4 пациентов толерантность контролировалась с помощью «медикаментозных каникул»; но у трех пациентов возникла необходимость удалить имплантированную помпу. Эксплантация насосной системы произошла еще в 22 случаях по причинам, не связанным с ростом дозы титрования и/или возникновением аддикции к наркотическим анальгетикам. Эффективность контроля болевого синдрома за весь период наблюдения в этом исследовании составила: 92% пациентов были удовлетворены терапией, и 81% сообщили об улучшении качества своей жизни [7]. Также надо учитывать, что резкое увеличение дозы титрования опиатов (за исключением фентанила) может быть связано с образованием гранулем катетера [8].

Проблема выбора интратекального анальгетика также несколько затрудняет широкое применение данного метода в клинической практике, т. к. в настоящее время нет универсальных и четких критериев выбора препарата для хронического интратекального введения. Часто интратекальное введение начинают с монотерапии морфином как препаратом первой линии, однако, если пациент не реагирует на монотерапию на тестовом введении, используют фентанил и комбинированную терапию, включая смеси с бупивакаином [15–17]. Ноцицептивная и нейропатическая боль, независимо от возраста, ожидаемой выживаемости или локализации боли, может реагировать как на монотерапию, так и на комбинацию лекарств и в значительной степени зависит от расположения катетера. Нейропатическая боль обычно реагирует на зиконотид, либо опиат плюс местный анестетик, либо только местный анестетик, либо клонидин плюс опиат или только клонидин [15–17]. Ноцицептивная боль обычно реагирует на опиоид, либо зиконотид, либо опиат плюс местный анестетик или только местный анестетик. Баклофен также иногда используют для контроля болевого синдрома, связанного со спастичностью [17].

Минимальные рекомендуемые суточные дозы анальгетиков, используемых для интратекального введения, представлены в табл. 1 [9]; максимальные суточные дозы и концентрации препаратов – в табл. 3 [14]. Дозы болюсного введения препаратов, используемых для тестирования эффективности и безопасности введения анальгетиков, представлены в табл. 2 [9].

В 2013 году в ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии» была имплантирована первая программируемая помпа (баклофеновая) с целью коррекции тяжелого спастического синдрома, а в 2019 году была имплантирована помпа с целью контроля тяжелого хронического болевого синдрома (заправлена раствором морфина). В настоящее время в РНПЦ неврологии и нейрохирургии выполнено четыре таких имплантации. Все пациенты страдают тяжелым хроническим болевым синдромом с выраженным нейропатическим компонентом и ранее получали стандартную медикаментозную терапию. Всем проводилась тестовая стимуляция спинного мозга с целью решения вопроса об имплантации нейростимулятора и модуляции спинного мозга (тестовая стимуляция без

**Таблица 1**

**Рекомендуемые начальные диапазоны дозировок интратекальных препаратов для проведения длительной терапии**

Препарат	Рекомендованные начальные дозы*
Морфий	0,1–0,5 мг/сут
Гидроморфон	0,01–0,15 мг/сут
Зиконотид	0,5–1,2 мкг/день (до 2,4 мкг/сут на этикетку продукта)
Фентанил	25–75 мкг/сут
Бупивакаин	0,01–4 мг/сут
Клонидин	20–100 мкг/сут
Суфентанил	10–20 мкг/сут

Примечание: \* начальные дозы непрерывной интратекальной доставки должны составлять половину пробной дозы для препаратов на основе опиатов.

**Table 1**

**Recommended initial ranges of doses of intrathecal drugs for long-term therapy**

Drug	Recommended initial doses*
Morphine	0.1–0.5 mg/day
Hydromorphone	0.01–0.15 mg/day
Ziconotide	0.5–1.2 µg/day (up to 2.4 mcg/day per product label)
Fentanyl	25–75 µg/day
Bupivacaine	0.01–4 mg/day
Clonidine	20–100 µg/day
Sufentanil	10–20 µg/day

Note: \* initial doses of continuous intrathecal delivery should be half the trial dose for opiate-based drugs.

**Таблица 2**

**Рекомендуемые дозы для интратекального болюсного тестирования**

Препарат	Рекомендуемая доза*
Морфий	0,1–0,5 мг
Гидроморфон	0,025–0,1 мг
Зиконотид	1–5 мкг
Фентанил	15–75 мкг
Бупивакаин	0,5–2,5 мг
Клонидин	5–20 мкг
Суфентанил	5–20 мкг

Примечание: \* начальные дозы медикаментов у пациента, не принимавшего ранее опиаты для болюсного введения, не превышают 0,15 мг морфина, 0,04 мг гидроморфона или 25 мкг фентанила.

**Table 2**

**Recommended doses for intrathecal bolus testing**

Drug	Recommended dose *
Morphine	0.1–0.5 mg
Hydromorphone	0.025–0.1 mg
Ziconotide	1–5 µg
Fentanyl	15–75 µg
Bupivacaine	0.5–2.5 mg
Clonidine	5–20 µg
Sufentanil	5–20 µg

Note: \* the initial dose of medication in a patient who has not previously taken an opiate for bolus administration, does not exceed 0.15 mg morphine, 0.04 mg hydromorphone, or 25 µg fentanyl.

**Таблица 3**  
**Максимальные концентрации и суточные дозы интратекальных препаратов**

Препарат	Максимальная концентрация	Максимальная суточная доза
Морфий	20 мг/мл	15 мг
Гидроморфон	15 мг/мл	10 мг
Фентанил	10 мг/мл	1000 мкг (зависит от болевого синдрома)
Суфентанил	5 мг/мл	500 мкг(зависит от болевого синдрома)
Бупивакаин	30 мг/мл	10 мг*
Клонидин	1000 мкг/мл	40–600 мкг/сут
Зиконотид	100 мкг/мл	19,2 мкг/сут

Примечание: \* может быть превышена в случае оказания паллиативной помощи, определенной медицинской необходимостью.

**Table 3**  
**Maximum concentrations and daily doses of intrathecal drugs**

Drugs	Maximum concentration	Maximum daily dose
Morphine	20 mg/ml	15 mg
Hydromorhone	15 mg/ml	10 mg
Fentanyl	10 mg/ml	1000 µ (depends on the pain syndrome)
Suphentanyl	5 mg/ml	500 µ (depends on the pain syndrome)
Bupivacaine	30 mg/ml	10 mg
Clonidine	1000 µg/ml	40–600 µg/d
Ziconotide	100 µg/ml	19.2 µg/d

Note: \* may be exceeded in case of palliative care determined by medical necessity.

значимого эффекта), в случае положительного результата проводилась имплантация интратекального катетера и помпы, заправленной морфином в концентрации 10 000 мкг/мл. Средняя доза титрования – 1250 мкг/сутки (от 750 мкг/сутки до 1800 мкг/сутки). Интенсивность болевого синдрома до имплантации помпы у всех пациентов была 8–10 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и после начала титрования снизилась до 2–4 баллов, побочных эффектов нет.

Имплантация программируемой помпы и хроническое интратекальное титрование анальгетиков в настоящее время нами рассматриваются как эффективный способ контроля хронического тяжелого болевого синдрома различной этиологии и генеза при неэффективности других способов управления болью, а в случае смешанного болевого синдрома и при повреждении спинного мозга может быть методом первой линии при неэффективности консервативной терапии.

■ **КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР**

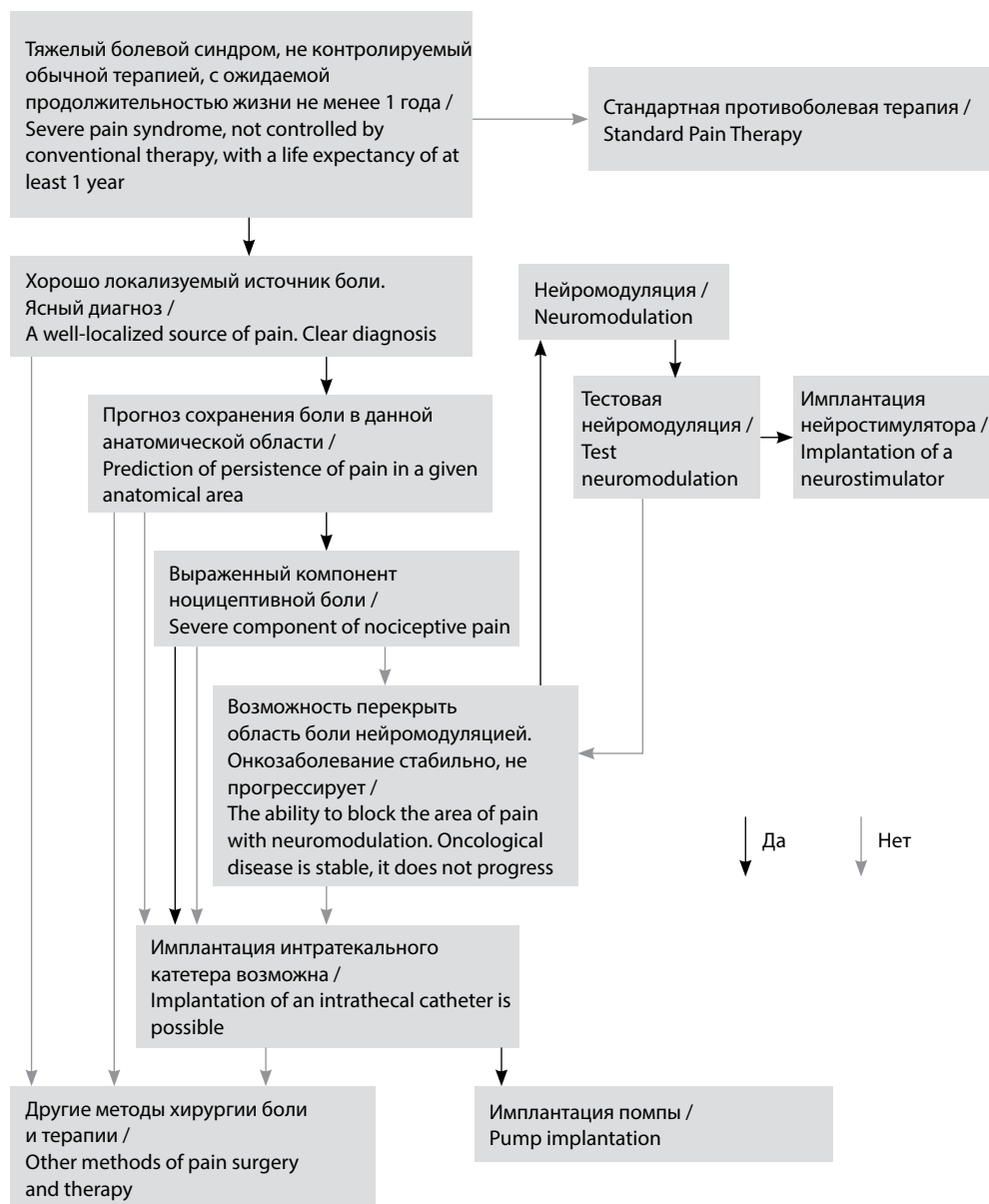
В РНПЦ неврологии и нейрохирургии обратился пациент Т., которому в феврале 2019 года была выполнена радикальная простатэктомия по поводу аденокарциномы предстательной железы. В феврале этого же года, после данного оперативного вмешательства, пациент в течение 5 часов находился в положении сидя на жесткой скамейке, после чего ощутил ползание «мурашек» в левой стопе. На следующий день, в утреннее время, появилась выраженная боль в левой стопе.



Через 3 недели боль распространилась на левое бедро и ягодицу, интенсивность достигла боли 8–10 баллов по ВАШ. В марте 2019 г. пациент прошел курс стационарного лечения в неврологическом отделении в больнице по месту жительства. Повторно прошел курс лечения в стационаре неврологического профиля. Проведены УЗИ сосудов нижних конечностей, осмотр сосудистым хирургом, онкопоиск, остеосцинтиграфия, анализ крови на ПСА. УЗИ нервных стволов (седалищные, большеберцовые, общие малоберцовые нервы с двух сторон): определяется утолщение нервов слева на всем протяжении за счет утолщения отдельных пучков при сохраненной фасцикулярной структуре. ЭНМГ нервов левой ноги: аксональные изменения левого малоберцового, большеберцового нервов, достоверного ответа при стимуляции левого икроножного нерва не зарегистрировано.

По результатам обследования был установлен диагноз: компрессионно-ишемическая невропатия левого седалищного нерва, с легким парезом разгибателей и умеренным парезом сгибателей левой стопы, нейропатический болевой синдром. Сопутствующий диагноз: рак предстательной железы pT2N0M0, ст. 2. Состояние после хирургического лечения (02.2019 г. радикальная простатэктомия). Прогрессирование (05.2019 г.): МТС в левой ключице. Состояние после гормонального лечения. Клиническая группа 2. ИБС; атеросклеротический кардиосклероз Н-0. АГ 2 риск 4. Сахарный диабет тип 2, субкомпенсация. Облитерирующий атеросклероз ног (со стенозом до 50%). Амбулаторно принимал медикаментозное лечение: габагамма (до 2400 мг в сутки) и amitriptilin (50 мг в сутки), трамадол (50 мг в сутки), зопиклон (3,75 мг на ночь), периодически выполнял инъекции кеторолака.

В январе 2020 года выполнена пункционная имплантация 8-контактного электрода в заднее эпидуральное пространство спинномозгового канала на уровень Th12–Th10 – подключен наружный стимулятор, в течение 5 дней выполнялась тестовая модуляция спинного мозга с использованием различных параметров. Степень подавления болевого синдрома была признана недостаточной (по ВАШ более 5 баллов). В феврале был выполнен тест с интратекальным введением морфина (100 мкг), контроль боли был признан достаточным. На период ожидания оперативного вмешательства пациенту амбулаторно был назначен фентаниловый пластырь в концентрации 100 мкг/сутки. По результатам морфинового теста был имплантирован интратекальный катетер на уровень L1 и подкожно имплантирована, на правую боковую поверхность живота, программируемая помпа. Помпа была заправлена раствором морфина гидрохлорид с концентрацией 10 000 мкг/мл. Начальный уровень титрования был установлен на уровне 2900 мкг/сутки с возможностью двухкратного (в течение суток) болюсного введения по требованию 250 мкг за 15 минут. В течение года по просьбе пациента скорость титрования препарата увеличилась дважды и к концу года достигла 3400 мкг/сутки. Параллельно в течение 3 месяцев выполнялась замена фентанилового пластыря с более сильного (100 мкг/сут) на менее сильный (25 мкг/сутки) с последующим полным отказом от него. В настоящее время пациент оценивает интенсивность болевого синдрома на уровне 2–4 баллов по ВАШ. Болевые прорывы купируются болюсным введением морфина из помпы пациентом самостоятельно.



#### Алгоритм выбора метода контроля болевого синдрома

Algorithm for choosing a method of pain control

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Fayaz A., Croft P., Langford R., Donaldson J., Jones G. (2016) Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. *BMJ Open*; 6.
2. Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. (2006) Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*; vol. 10, pp. 287–333.
3. Basbaum A.I., Fields H.L. (1984) Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci*; vol. 7, pp. 309–38.
4. Wang J.K., Nauss L.A., Thomas J.E. (1979) Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* Feb; vol. 50(2), pp. 149–51.
5. Joshua Prager, Timothy Deer, Robert Levy (2014) *Best Practices for Intrathecal Drug Delivery for Pain Neuromodulation*, 17(4) January.
6. Jason E. Pope 1, Timothy R. (2013) Deer Ziconotide: a clinical update and pharmacologic review *Expert Opin Pharmacother*. May; vol. 14(7), pp. 957–66.
7. Matthias Winkelmüller and Wolfhard Winkelmüller (1996) *Journal of neurosurgery*, vol. 85, Issue 3 (Sep 1996), pp. 458–467
8. Vincent J. Miele 1, Kenneth O Price, Stephen Bloomfield (2006) A review of intrathecal morphine therapy related granulomas. *Eur J Pain* Apr; 10(3), pp. 251–61.
9. Bottros M., Christo P. (2014) Current perspectives on intrathecal drug delivery. *Journal of Pain Research*, 6 November, vol. 7, pp. 615–626.
10. Gorlin A., Rosenfeld D., Maloney J. (2016) Survey of pain specialists regarding conversion of high-dose intravenous to neuraxial opioids. *Journal of Pain Research*, 21 September, vol. 9, pp. 693–700.
11. Kedlaya D., Reynolds L., Waldman S. (2002) Epidural and intrathecal analgesia for cancer pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*; vol. 16(4), pp. 651–665.
12. Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. (2006) Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. May; vol. 10(4), pp. 287–333.
13. Borja Mugabure Bujedo, MD; Silvia González Santos, MD; Amaia Uría Azpiaz, MD. (2012) A review of epidural and intrathecal opioids used in the management of postoperative pain. *Journal of Opioid Management*, May/June, p.186.
14. Deer T.R., Prager J., Levy R., Rathmell J., Buchser E., Burton A., Caraway D., Cousins M., De Andres J., Diwan S. (2012) Polyanalgesic Consensus Conference 2012: Recommendations for the Management of Pain by Intrathecal (Intraspinal) Drug Delivery: Report of an Interdisciplinary Expert Panel. *Neuromodulation*, vol. 15(5), pp. 436–466.
15. Zajcev A.M., Abuzarova G.R., Kurzhupov M.I., Sarmanaeva R.R., Potapova E.A., Kirsanova O.N. (2016) Dlitel'naya intratekal'naya opioidnaya terapiya s ispol'zovaniem implantiruemykh programmiruemykh ustrojstv v lechenii rezistentnogo hronicheskogo bolevogo sindroma [Long-term intrathecal opioid therapy using implantable programmable devices in treatment of resistant chronic pain syndrome]. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena*, 4.
16. Tori Rodriguez. (2017) Updated Guidelines on Intrathecal Therapy for Pain. *Neurology Advisor*, January 19.
17. Timothy R. Deer MD, Jason E. Pope MD, Salim M. Hayek MD. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations on Intrathecal Drug Infusion Systems Best Practices and Guidelines. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, vol. 20, Issue 2.

Поступила/Received: 23.11.2020

Контакты/Contacts: biomechanic@email.su

Боженко Н.Л., Боженко М.И.

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого,  
Львов, Украина

Bozhenko N., Bozhenko M.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

## Клиническая эффективность и безопасность применения препарата ризатриптан в лечении пациентов с мигренью\*

Clinical Efficacy and Safety of Rizatriptan in the Treatment  
of Patients with Migraine

### Резюме

**Цель.** Подтверждение клинической эффективности и безопасности применения лекарственного средства ризатриптан при лечении пациентов с мигренью.

**Материалы и методы.** Проведен анализ результатов многоцентрового пострегистрационного обсервационного (неинтервенционного) открытого исследования клинической эффективности и безопасности лекарственного средства ризатриптан (РИЗОПТАН® таблетки 10 мг (ООО «Фарма Старт», Украина, компания швейцарской группы ACINO)) при лечении пациентов с мигренью. В исследовании приняли участие 717 пациентов, находившихся на лечении по поводу приступов мигрени в 35 исследовательских центрах Украины. Пациенты в течение 60 ( $\pm 7$ ) дней получали лечение исследуемым препаратом РИЗОПТАН® 10 мг. Анализ эффективности лечения приступов головной боли (мигрени) проводился по результатам анализа данных дневников пациентов. Всего в анализ включено 3012 случаев головной боли по дневникам пациентов.

**Результаты.** Через 1 час после приема ризатриптана головная боль исчезла у 42,51% пациентов, а у пациентов, у которых она еще оставалась, ее интенсивность уменьшилась с 6,3 балла по шкале ВАШ до 4,23. В течение двух часов головная боль исчезла еще у 30,13%, а у тех пациентов, у которых она еще оставалась, ее интенсивность уменьшилась с 4,23 балла по шкале ВАШ до 3,78. Наличие головной боли через 24 часа после начала приступа сопровождается существенным снижением интенсивности боли на этот период.

По оценкам исследования, хорошая переносимость наблюдалась в 98,6%. Побочные эффекты, связанные с использованием триптана, включают головокружение, ощущение тепла или жжения, сонливость, парестезии, онемение, давление или напряжение/тяжесть в груди, шее или горле. Однако они нечастые – у 29 пациентов из 717.

**Заключение.** Ризатриптан является эффективным препаратом для патогенетической abortивной терапии. Важную роль играют комплаентность, понимание действия препарата пациентом и разработка индивидуальной тактики лечения. Многоцентровое пострегистрационное

\* На правах рекламы.

обсервационное (неинтервенционное) открытое исследование клинической эффективности и безопасности лекарственного средства ризатриптан – РИЗОПТАН® таблетки 10 мг (ООО «Фарма Старт», Украина, компания швейцарской группы ACINO) при лечении пациентов с мигренью (Код исследования: RIZ-FS-Pm) подтвердило клиническую эффективность и безопасность применения данного лекарственного средства при лечении пациентов с мигренью с аурой и мигренью без ауры. Препарат эффективен при лечении боли у пациентов с умеренными и сильными мигренозными атаками и может применяться на этапе оказания первичной медицинской помощи.

**Ключевые слова:** мигрень, abortивная терапия, триптаны, ризатриптан, клиническая эффективность, безопасность.

### Abstract

**Purpose.** Confirmation of clinical efficacy and safety of rizatriptan in treatment of patients with migraine.

**Materials and methods.** The analysis of the results of a multicenter post-registration observational (non-interventional) open study of clinical efficacy and safety of rizatriptan (RIZOPTAN® tablets 10 mg, Pharma Start LLC, Ukraine, the company of ACINO group (Switzerland)) in the treatment of patients with migraine has been carried out. The study involved 717 patients, who were treated for migraine attacks in 35 research centers in Ukraine. Patients received treatment with the study drug RIZOPTAN® 10 mg for 60 ( $\pm 7$ ) days. The analysis of the effectiveness of the treatment of headache (migraine) attacks was carried out according to the results of the analysis of patients' diaries data. In total, the analysis included 3012 headache cases from patient diaries.

**Results.** One hour after taking rizatriptan, the headache disappeared in 42.51% of patients, and in those patients who still had it, its intensity decreased from 6.3 points on the VAS scale to 4.23. Within two hours, the headache disappeared in another 30.13%, and in those patients who still had it, its intensity decreased from 4.23 points on the VAS scale to 3.78. The presence of headache 24 hours after the onset of the attack is accompanied by a significant reduction of pain intensity during this period. According to the study, good tolerability was observed in 98.6% of patients. Side effects associated with the use of triptan include dizziness, feeling of heat or burning, drowsiness, paresthesia, numbness, pressure or tension/heaviness in the chest, neck or throat. However, they are infrequent – 29 patients out of 717.

**Conclusion.** Rizatriptan is an effective drug for pathogenetic abortive therapy. Compliance, patient understanding of drug action, and development of individual treatment tactics play an important role. A multicenter post-registration observational (non-interventional) open study of the clinical efficacy and safety of rizatriptan – RIZOPTAN® tablets 10 mg (Pharma Start LLC, Ukraine, the company of ACINO group (Switzerland)) – in the treatment of patients with migraine (Study code: RIZ-FS-Pm) has confirmed the clinical efficacy and safety of this drug in the treatment of patients with migraine with aura and migraine without aura. The drug is effective in the treatment of pain in patients with moderate to severe migraine attacks and can be used in the primary care phase.

**Keywords:** migraine, abortive therapy, triptans, rizatriptan, clinical efficiency, safety.

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Мигрень является третьим по распространенности заболеванием в мире (после кариеса зубов и головной боли напряжения) с глобальной распространенностью 14,7% (примерно 1 из 7 человек) [1, 2]. Хотя наиболее распространенной первичной головной болью в общей популяции является головная боль напряжения, в условиях клиники специалистам чаще всего приходится сталкиваться с таким видом первичной

головной боли, как мигрень. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, мигрень является одним из 20 заболеваний, которые больше всего ограничивают жизнедеятельность человека. Обычно приступы головной боли впервые возникают в молодом возрасте (18–50 лет). Это приводит к значительным финансовым потерям вследствие того, что страдает трудоспособное население. Кроме этого, мигрень при неправильном и неэффективном лечении может иметь грозные осложнения – мигренозный статус и мигренозный инсульт [1, 2, 6, 10]. Мигрень в три раза чаще наблюдается у женщин, чем у мужчин [23]. Это семейная болезнь, и примерно 80% всех больных мигренью имеют родственника первой степени родства, который болеет мигренью [3, 5]. Наличие у обоих родителей мигрени повышает риск ее развития у ребенка до 90%, только у матери – до 70%, только у отца – до 20% [5–7]. Также у пациентов с мигренью без ауры выявлено несколько генных полиморфизмов [5–7].

Новые технологии позволили сформулировать современные концепции, которые могут объяснить механизмы возникновения мигрени. В течение последних лет была переосмыслена патофизиология мигрени. В настоящее время нервно-сосудистая теория описывает мигрень как прежде всего нейрогенный процесс со вторичными изменениями перфузии головного мозга, связанными с нейрогенным воспалением. Люди с мигренью имеют повышенную нейрональную возбудимость в коре головного мозга, особенно в затылочной доле. Эта находка была продемонстрирована в исследованиях транскраниальной магнитной стимуляции и функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) [1, 2].

Диагностика мигрени основывается на жалобах и осмотре пациента и не требует каких-либо дополнительных обследований [24, 25, 27]. Врач должен тщательно расспросить пациента о характеристиках головной боли и сопутствующих симптомах, при этом обязательным является отсутствие каких-либо отклонений при медицинском осмотре. Очень важно уточнить у пациента, как часто и в каких количествах он принимает обезболивающие или другие лекарственные препараты в связи с головной болью. Однако определенные характеристики, признаки, выявленные при осмотре, или данные анамнеза жизни и болезни могут вызвать необходимость у врача провести нейровизуализацию или другие дополнительные обследования для исключения вторичного генеза головной боли. Эти сигналы опасности именуются «красными флажками» [1, 2].

«Красными флажками», указывающими на необходимость дальнейших дообследований, являются:

- первая и «худшая» в жизни головная боль, особенно с внезапным началом;
- новая прогрессирующая головная боль;
- усиление интенсивности, частоты, продолжительности, изменение характера приступов;
- неврологический дефицит (например, двоение, чувствительные расстройства, слабость, атаксия), изменение уровня сознания;
- усиление боли или ухудшение общего состояния при напряжении, кашле, чихании, наклоне головы, сексуальной активности;

- головной боли предшествовала травма головы, шеи или другая значительная травма, или же ее признаки – синяки, рубцы, повреждения кожных покровов;
- головная боль, сопровождается ригидностью шейных мышц и/или повышением температуры;
- неадекватный ответ на оптимальную терапию;
- онкологическое заболевание или СПИД в анамнезе, а также скомпрометированный иммунитет (прием иммуносупрессантов – цитостатиков, кортикостероидов) и др.

Обычно при мигрени не должны обнаруживаться изменения при нейровизуализации, однако иногда бывают характерные изменения на МРТ. О мигрени могут свидетельствовать три вида «клинически немых» повреждений на МРТ:

- гиперинтенсивные очаги в белом веществе (White matter lesions = WML);
- субклинические инфарктоподобные повреждения (Subclinical infarct-like lesions = ILLs);
- изменение объема серого и белого вещества (M. Ashina, 2014).

Хотя, казалось бы, диагностика мигрени довольно проста, тем не менее зачастую пациентам устанавливаются ошибочные диагнозы: ДЭП, ВСД, ТИА, ОНМК, РС. Поэтому необходимо хорошо помнить критерии диагноза.

ICHD-3 предлагает систематическую стандартизированную классификацию с четкими критериями диагностики для различных известных типов головной боли [21]. Диагностические критерии мигрени делятся на специфические и неспецифические.

Специфические критерии – мигрень без ауры:

- односторонняя локализация боли;
- пульсирующий характер боли;
- боль снижает жизненную активность больного;
- наличие хотя бы одного из следующих симптомов: тошнота, рвота, фото- и фонофобия;
- продолжительность болевой атаки – от 4 до 72 часов;
- наличие в анамнезе не менее 5 атак, клиника которых соответствует вышеупомянутым критериям.

Мигрень с аурой, включая вышеперечисленные критерии, плюс:

- ни один из симптомов ауры не длится больше часа;
- полная обратимость симптомов ауры;
- продолжительность светлого периода между аурой и началом головной боли – до 60 минут.

Неспецифическими критериями являются изменение сторон при мигренозной цефалгии, отсутствие очаговых неврологических симптомов в межприступный период, возникновение головной боли, которая отвечает вышеупомянутым критериям [1, 2–21].

Неправильная диагностика, часто сопровождающаяся недооценкой заболевания, приводит к самолечению пациента и хронизации процесса.

Как эффективно помочь пациенту с мигренью? Задача врача состоит в том, чтобы распознать мигрень, поставить правильный диагноз, назначить адекватное лечение, быстро восстановить дееспособность



пациентов и повысить качество их жизни. Существует два вида терапии, применяемой для лечения мигрени: abortивная и профилактическая. Abortивная терапия используется для лечения приступов мигрени, чтобы облегчить боль и связанные с ней симптомы мигрени. Профилактическая терапия используется для уменьшения количества приступов. Для лечения пациентов с приступами мигрени применяют препараты как с неспецифическим, так и со специфическим механизмом действия. Препараты с неспецифическим механизмом действия (анальгетики, НПВП) способны уменьшать выраженность болевого синдрома и сопутствующих симптомов не только при мигрени, но и при других болевых синдромах. Препараты со специфическим механизмом – производные эрготамина и триптаны – эффективны при мигренозной боли. Наряду с этим используют комбинированные препараты, содержащие как анальгетики неспецифического действия, кофеин, так и специфического действия (эрготамин), а также противорвотные вспомогательные средства [1, 2, 13, 26].

Триптаны – агонисты рецепторов серотонина с высоким сродством к 5-HT<sub>1B</sub> и 5-HT<sub>1D</sub> рецепторам, расположенным в сосудах и нейронах тройничного нерва [2, 11]. Вероятно, триптаны влияют на вазоконстрикцию и на путь ингибирования высвобождения CGRP и других нейропептидов из тройничного нерва [13, 17, 18, 24–27]. Они имеют хорошую биодоступность, избирательно действуют на серотониновые рецепторы сосудов бассейна наружной сонной артерии, блокируют выделение нейропептидов из окончаний тройничного нерва и предотвращают нейрогенное воспаление.

Для эффективной терапии триптанами необходимо соблюдать следующие правила:

- применять для купирования приступов;
- препараты желательно применять не позднее чем через 1 час после момента возникновения головной боли, что повышает их эффективность;
- при недостаточном эффекте можно в течение суток принять вторую таблетку триптана с интервалом 2 часа, но не более 3 таблеток в течение 48 часов.

В соответствии с актуальными на сегодня рекомендациями, триптаны относятся к препаратам с доказанной эффективностью и рекомендованы для лечения мигренозных атак.

Несмотря на широкий выбор триптанов, представленных на сегодняшний день на украинском рынке, особое внимание привлекает молекула ризатриптана.

Выбор ризатриптана базируется на данных о его эффективности не только в сравнении с плацебо, но и в сравнении с аналогичными препаратами. В клинических исследованиях эффективности различных триптанов ризатриптан оказался более эффективным, чем суматриптан, наратриптан и золмитриптан [47–49]. В перекрестном исследовании ризатриптан был эффективнее эрготамина и комбинированных препаратов с кофеином в облегчении острой мигренозной атаки [38]. Ризатриптан, как правило, хорошо переносится. Частота побочных явлений зависит от дозы. В выводах 7 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований применения препарата при острой мигренозной

головной боли отмечали специфические побочные явления в группе ризатриптана с частотой 5% и более, в том числе головокружение (5–11%), сомноленцию (4–10%), астению (2–8%), сухость во рту (2–7%), тошноту (2–6%), боль в грудной клетке (1–4%). Эти явления были проходящими, легкой и средней степени интенсивности [18, 24–27].

Преимущество применения ризатриптана было установлено на основании опросника качества жизни при мигрени [45]. Во многих исследованиях применение ризатриптана 10 мг ассоциировалось со значительным улучшением качества жизни по сравнению с плацебо [46] и было сравнимо с суматриптаном [47], золмитриптаном [48] и наратриптаном [49]. Ризатриптан имеет ряд преимуществ перед другими препаратами этой группы – он быстрее достигает максимальной концентрации в плазме по сравнению с другими триптанами, что дает преимущество в скорости купирования приступов. Ризатриптан показал эффективность при длительном применении (до 12 мес.) У пациентов с частыми мигренозными атаками имеет устойчивое действие по сравнению с другими триптанами [62, 63]. Ниже мы хотели бы представить результаты исследования эффективности и переносимости препарата РИЗОПТАН® (маркетинговая организация – ООО «Асино Украина», производственная площадка – ООО «Фарма Старт», Украина).

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Подтверждение клинической эффективности и безопасности применения лекарственного средства ризатриптан, таблетки 10 мг при лечении пациентов с мигренью.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено многоцентровое пострегистрационное обсервационное (неинтервенционное) открытое исследование клинической эффективности и безопасности лекарственного средства ризатриптан (РИЗОПТАН®, таблетки 10 мг (ООО «Фарма Старт», Украина, компания швейцарской группы ACINO)) при лечении пациентов с мигренью. В исследовании приняли участие пациенты, находившиеся на лечении по поводу приступов мигрени в 35 исследовательских центрах Украины. Пациенты в течение 60 ( $\pm 7$ ) дней получали лечение исследуемым препаратом РИЗОПТАН® 10 мг. В процессе исследования каждый пациент проходил клиничко-лабораторное обследование. Все данные, касающиеся назначения сопутствующей терапии и обследования пациентов, вносились в индивидуальную регистрационную форму больного и медицинскую карту амбулаторного больного.

Для решения поставленной задачи всего в анализ исследования были включены 717 больных с мигренью: 93 (12,97%) мужчины и 624 (87,03%) женщины; из них мигрень с аурой имели 131 (18,27%), без ауры – 586 (81,73%). Средний возраст больных составил  $39,2 \pm 10,7$  года, в том числе  $38,3 \pm 11,3$  для мужчин и  $39,6 \pm 10,5$  среди женщин. Минимальный возраст – 18 лет, максимальный – 65. Средний уровень АД на момент включения в исследование составлял: АД систолическое –  $117,2 \pm 12,5$  мм рт. ст., АД диастолическое –  $75,4 \pm 9,2$  мм рт. ст., ЧСС –  $73,0 \pm 5,8$ .

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все характеристики мигренозной боли встречались практически с одинаковой частотой и статистически значимо не отличались у больных с аурой и без ауры ( $p>0,05$ ). Не выявлено статистически значимой разницы по количеству признаков мигренозной боли у больных с аурой и без ауры  $\chi^2=1,41$ ,  $p=0,494$ .

Чаще всего аура проявлялась зрительными (74,8%) и чувствительными симптомами (47,3%), реже – нарушением речи (13,0%). Преимущественно наблюдали один признак ауры (48,9%), реже – 2 симптома (30,5%), еще реже – 3 симптома (8,4%). У 17 человек (12,2%) не указаны признаки ауры.

При мигрени с аурой существенно чаще регистрировались сопутствующие заболевания – 27,5% больных против 13,1% при мигрени без ауры ( $p=0,0001$ ). Частота выявления аллергии также была несколько выше у больных с аурой (12,2% против 7,7%), однако эта разница статистически не значима.

Частота выявления сопутствующих симптомов статистически значимо отличалась в группах больных с аурой и без ауры. Чаще всего встречались тошнота/рвота (94,2%), общая слабость (89,1%), светобоязнь (68,6%), звукобоязнь (63,1%), нарушение зрения встречалось реже (21,3%).

Чаще применяли сопутствующую терапию при мигрени без ауры (11,5%), чем при мигрени с аурой (4,3%).

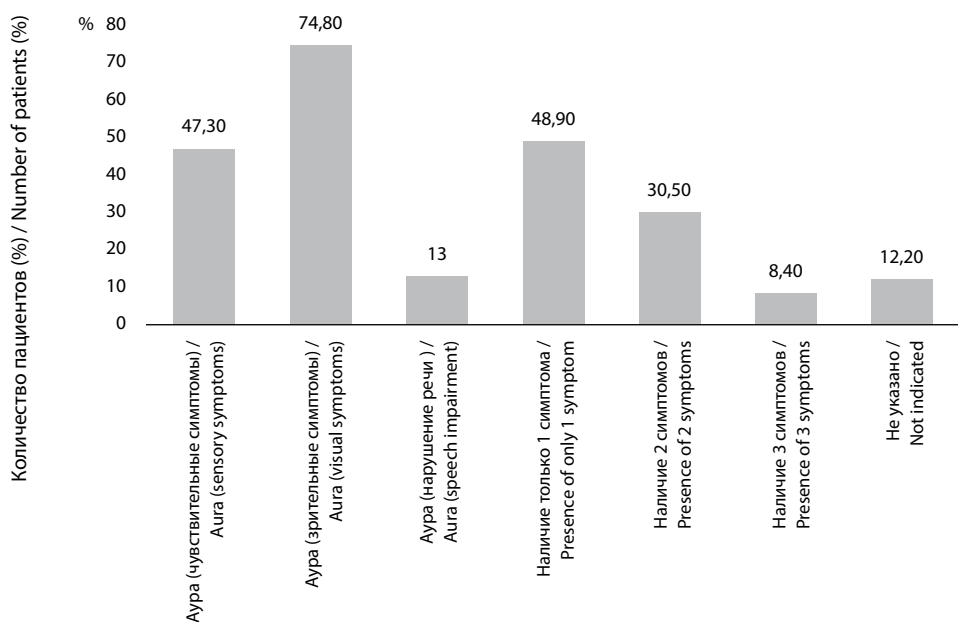


Рис. 1. Частота проявлений симптомов ауры

Fig. 1. Frequency of manifestation of aura symptoms

Анализ эффективности лечения приступов головной боли (мигрени) проводился по результатам анализа данных дневников пациентов. Всего в анализ включено 3012 случаев головной боли по дневникам пациентов.

Статистический анализ оценки эффективности базировался на применении параметрических критериев (t-test, ANOVA) для количественных характеристик и критерия Хи-квадрат Пирсона (точного критерия Фишера) для частотных распределений. Анализ проведен с использованием статистического пакета STATA 12 (лицензионный серийный номер 40120578442).

Количество приступов мигренозной боли по заполненным дневникам пациентов чаще всего составляло 5 приступов головной боли у 171 (29,18%), реже составляло 7–9 у 114 (19,45%), у 83 (14,16%) 4 приступа головной боли. Количество приступов в месяц больше у пациентов с мигренью без ауры, чем у пациентов с мигренью с аурой. Чаще встречались от 4 до 6 приступов в месяц. Редко встречались 10 и более приступов у 27 (4,61%). В целом выявлена статистически значимая разница частоты приступов мигрени в месяц – у больных с аурой  $4,4 \pm 2,1$  против  $3,8 \pm 1,6$  у больных без ауры ( $p=0,004$ ).

Чаще всего приступы начинались в 10 (439,66) и 11 (267,37) часов, как при мигрени без ауры, так и при мигрени с аурой.

Интенсивность боли в начале приступа составляла 7–9 баллов по шкале ВАШ. В целом из 365 случаев головной боли через 24 часа только 167 случаев имели отметки о наличии головной боли за все периоды (боль сохранилась в течение 24 часов). Другие 198 случаев имели оценку отсутствия головной боли на одном из этапов наблюдения, а затем его наличие через 24 часа.

Приведенные результаты свидетельствуют, что через 1 час после приема ризатриптана головная боль исчезла у 42,51% пациентов, а у тех пациентов, у которых она еще оставалась, ее интенсивность уменьшилась с 6,3 балла по шкале ВАШ до 4,23. В течение двух часов головная боль

#### Динамика наличия мигренозной головной боли по периодам наблюдения

Группы	Периоды	Частота выявления головной боли, n (%)	95% доверительный интервал (%)	Динамика (%)	P(1)	P(2)
Без ауры	Наличие головной боли в начале приступа	2454 (100)	–	–	–	
	Головная боль через 1 час после приступа	1364 (55,58)	53,6–57,6	–44,42	0,0001	0,001
	Головная боль через 2 часа после начала приступа	623 (25,39)	23,6–27,2	–30,19	0,0001	0,0001
	Наличие головной боли после приема 2 таблеток ризатриптана	275 (11,21)	10–12,4	–14,18	0,0001	0,0001
	Наличие головной боли после приема 2 таблеток ризатриптана и анальгетиков	167 (6,81)	5,8–7,8	–4,4	0,0001	0,0001
	Головная боль через 24 часа после начала приступа	266 (10,84)	9,6–12,1	+4,03	0,0001	0,0001

Окончание таблицы

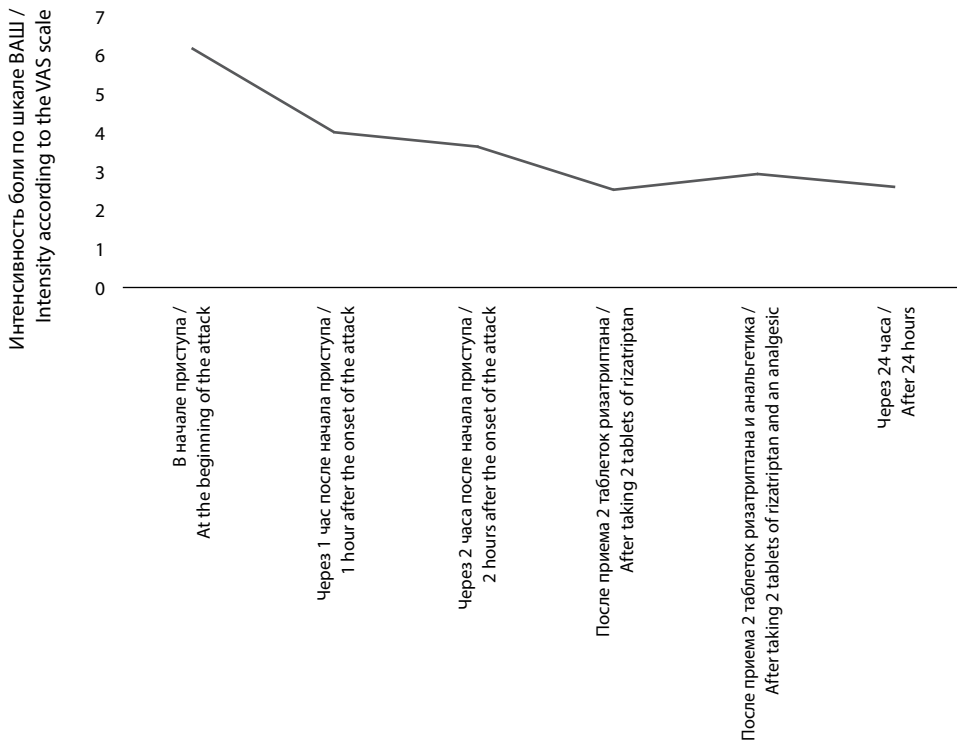
Группы	Периоды	Частота выявления головной боли, n (%)	95% доверительный интервал (%)	Динамика (%)	P(1)	P(2)
С аурой	Наличие головной боли в начале приступа	536 (100)	–		–	
	Головная боль через 1 час после приступа	355 (66,23)	62,3–70,1	–33,77	0,0001	–
	Головная боль через 2 часа после начала приступа	195 (36,38)	32,3–40,5	–29,85	0,0001	–
	Наличие головной боли после приема 2 таблеток ризатриптана	92 (17,16)	14,1–20,3	–19,22	0,0001	–
	Наличие головной боли после приема 2 таблеток ризатриптана и анальгетиков	65 (12,13)	9,4–14,8	–5,03	0,0001	–
	Головная боль через 24 часа после начала приступа	99 (18,47)	15,2–21,8	+6,34	0,004	–
Всего	Наличие головной боли в начале приступа	2990 (100)	–		–	
	Головная боль через 1 час после приступа	1719 (57,49)	55,7–59,3	–42,51	0,0001	–
	Головная боль через 2 часа после начала приступа	818 (27,36)	25,8–29	–30,13	0,0001	–
	Наличие головной боли после приема 2 таблеток ризатриптана	367 (12,27)	11,1–13,5	–15,09	0,0001	–
	Наличие головной боли после приема 2 таблеток ризатриптана и анальгетиков	232 (7,76)	6,8–8,8	–4,51	0,0001	–
	Головная боль через 24 часа после начала приступа	365 (12,21)	11–13,4	+4,45	0,0001	–

Dynamics of the presence of migraine headache by observation periods

Group	Periods	Frequency of headache, n (%)	95% Trust interval (%)	Dynamics (%)	P(1)	P(2)
Without Aura	Presence of headaches at the beginning of the attack	2454 (100)	–	–	–	
	Presence of headache 1 hour after the attack	1364 (55.58)	53.6–57.6	–44.42	0.0001	0.001
	Presence of headache 2 hours after the beginning of attack	623 (25.39)	23.6–27.2	–30.19	0.0001	0.0001
	Presence of headache after taking 2 pills of rizatriptan	275 (11.21)	10–12.4	–14.18	0.0001	0.0001
	Presence of headache after taking 2 tablets of rizatriptan and analgesics	167 (6.81)	5.8–7.8	–4.4	0.0001	0.0001
	Presence of headache 24 hours after the start of the attack	266 (10.84)	9.6–12.1	+4.03	0.0001	0.0001
With Aura	Presence of headaches at the beginning of the attack	536 (100)	–	–	–	
	Presence of headache 1 hour after the attack	355 (66.23)	62.3–70.1	–33.77	0.0001	–
	Presence of headache 2 hours after the beginning of attack	195 (36.38)	32.3–40.5	–29.85	0.0001	–
	Presence of headache after taking 2 pills of rizatriptan	92 (17.16)	14.1–20.3	–19.22	0.0001	–
	Presence of headache after taking 2 tablets of rizatriptan and analgesics	65 (12.13)	9.4–14.8	–5.03	0.0001	–
	Presence of headache 24 hours after the start of the attack	99 (18.47)	15.2–21.8	+6.34	0.004	–
Total	Presence of headaches at the beginning of the attack	2990 (100)	–	–	–	
	Presence of headache 1 hour after the attack	1719 (57.49)	55.7–59.3	–42.51	0.0001	–
	Presence of headache 2 hours after the beginning of attack	818 (27.36)	25.8–29	–30.13	0.0001	–
	Presence of headache after taking 2 pills of rizatriptan	367 (12.27)	11.1–13.5	–15.09	0.0001	–
	Presence of headache after taking 2 tablets of rizatriptan and analgesics	232 (7.76)	6.8–8.8	–4.51	0.0001	–
	Presence of headache 24 hours after the start of the attack	365 (12.21)	11–13.4	+4.45	0.0001	–

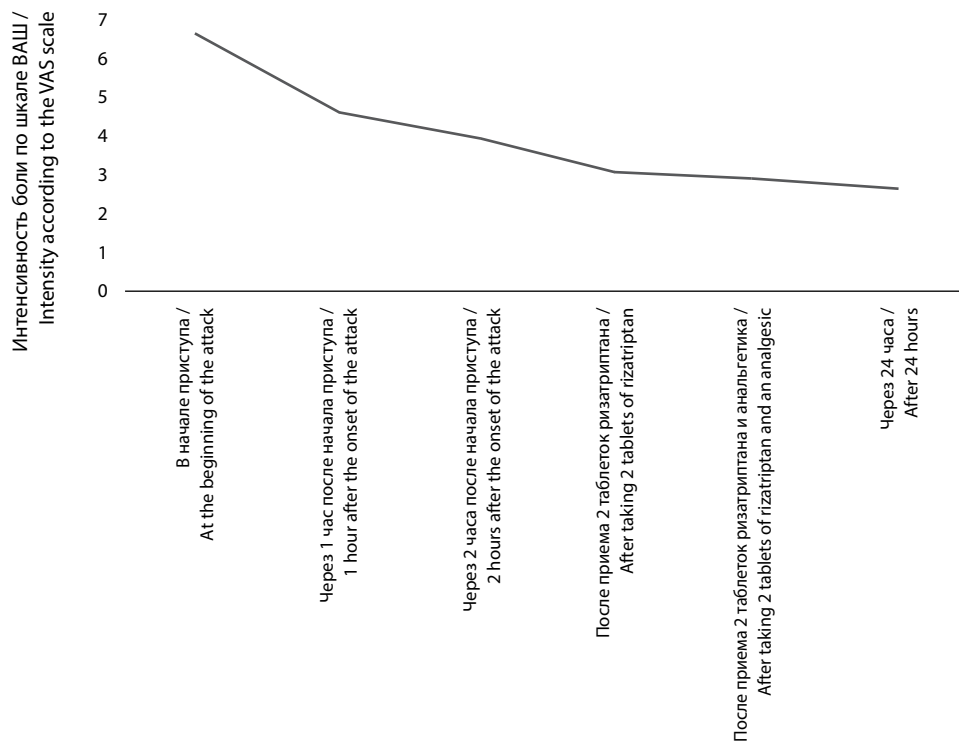
исчезла еще у 30,13%, а у тех пациентов, у которых она еще оставалась, ее интенсивность уменьшилась с 4,23 балла по шкале ВАШ до 3,78. Случаи, когда боль исчезла после 2 таблеток ризатриптана (через 2–3 часа от начала приступа), а затем появилась через 24 часа, можно трактовать как начало нового приступа мигрени. Также возможной причиной такой динамики может служить персональная необъективная оценка головной боли отдельными пациентами – при минимальных проявлениях боли (1–2 балла) они определяют как ее отсутствие (0 баллов). Особенно после длительного периода боли с приемом 2 таблеток ризатриптана и анальгетика. В дальнейшем эти случаи трактовались как восстановление боли вместо усиления боли.

Таким образом, на основе полученных в этом исследовании данных можно предположить, что через 2 часа после приема ризатриптана головная боль исчезнет у 3 из 4 пациентов, а в тех случаях, когда она удерживается, уменьшится ее интенсивность. Пациентам, у которых боль сохраняется в течение 2 часов после приема 1 таблетки ризатриптана, рекомендуется принять вторую таблетку ризатриптана. Прием 2-й таблетки обусловил снижение частоты головной боли с 27,36% до 12,27%, то есть у большей части пациентов, у которых удерживалась боль после двух часов после приема первой таблетки ризатриптана, боль исчезла после приема второй таблетки.



**Рис. 2. Средние балльные оценки интенсивности головной боли для разных периодов наблюдения и их динамика у пациентов с мигренью без ауры**

Fig. 2. Average scores of headache intensity for different periods of observation and their dynamics in patients with migraine without aura



**Рис. 3. Средние балльные оценки интенсивности головной боли для разных периодов наблюдения и динамика у пациентов с мигренью с аурой**

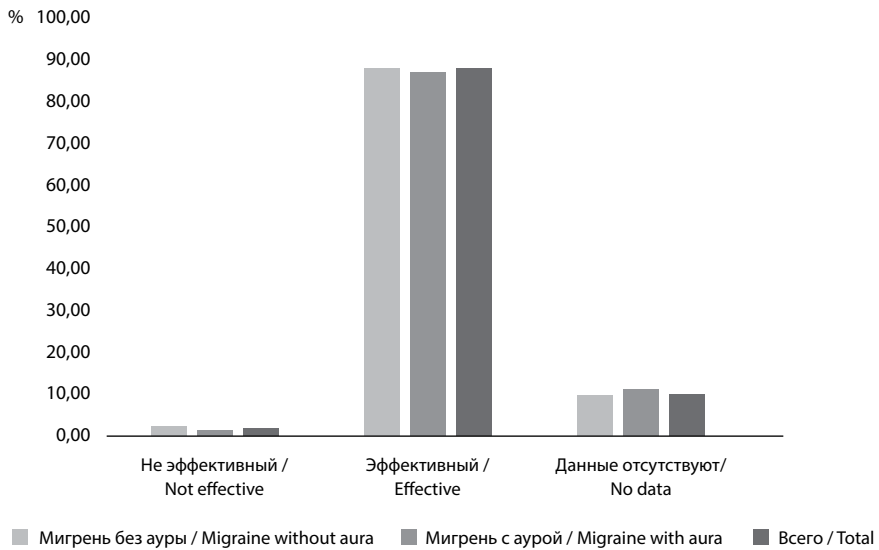
Fig. 3. Average scores of headache intensity for different periods of observation and their dynamics in patients with migraine with aura

Результаты свидетельствуют, что наличие головной боли через 24 часа после начала приступа сопровождается существенным снижением интенсивности боли на этот период (шкала ВАШ) – преимущественно в 1–3 балла, что очень важно для улучшения качества жизни этих пациентов. В целом разница по интенсивности головной боли по периодам наблюдения и его динамика статистически значима –  $p < 0,0001$  (ANOVA).

Частота применения профилактической терапии составляет 650 из 2990 (21,74%) случаев. Это преимущественно пациенты с хронической мигренью. Применение ризатриптана возможно при лечении больных с хронической мигренью, однако следует обращать внимание пациента, что прием ризатриптана рекомендован не чаще чем 9 раз в месяц. При частом применении возможно возникновение абзусной головной боли.

По оценкам исследования, хорошая переносимость наблюдалась в 98,6% (95% ДИ: 96,7–99,4%). Побочные эффекты, связанные с использованием триптана, согласно модели этого исследования, включают головокружение, ощущение тепла или жжения, сонливость, парестезии, онемение, давление или напряжение/тяжесть в груди, шее или горле.





**Рис. 4. Общая оценка эффективности лечения ризатриптаном по результатам исследования (все больные)**

**Fig. 4. Overall evaluation of the effectiveness of rizatriptan treatment according to the results of the study (all patients)**

Однако они нечастые – у 29 пациентов из 717, несерьезные, не угрожающие жизни, предсказуемые. Лишь один случай (ощущение отечности в горле, покраснение лица, затруднение дыхания) из 29 требует большего внимания, поскольку может быть проявлением аллергической реакции.

В целом большинство пациентов и врачей довольны результатами лечения. Обобщенная оценка эффективности лечения врачом по результатам исследования продемонстрировала, что только 2,17% (95% ДИ: 1,1–3,3%) считали лечения неэффективным.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Головная боль была и остается одной из самых частых жалоб пациентов. За последние годы улучшилось понимание патогенеза головной боли и возможности ее терапии, поэтому владение актуальной информацией крайне важно для квалифицированной помощи пациенту с головной болью. Мигрень, несмотря на то, что ее критерии диагностики кажутся простыми и четкими, требует от врача индивидуального подхода к лечению каждого пациента, основываясь на данных доказательной медицины, а от пациента – комплаенса с назначениями врача.

Многоцентровое пострегистрационное обсервационное (неинтервенционное) открытое исследование клинической эффективности и безопасности лекарственного средства РИЗОПТАН® таблетки 10 мг (ООО «Фарма Старт», Украина, компания швейцарской группы «Асино») при лечении пациентов с мигренью (Код исследования: RIZ-FS-Pm) подтвердило клиническую эффективность и безопасность применения

данного лекарственного средства при лечении пациентов с мигренью с аурой и мигренью без ауры. Препарат эффективен при лечении боли у пациентов с умеренными и сильными мигренозными атаками и может применяться на этапе оказания первичной медицинской помощи.

Также следует заметить несколько большую эффективность препарата у больных мигренью без ауры по сравнению с больными мигренью с аурой на всех этапах исследования.

По оценкам исследователей хорошая переносимость наблюдалась у 98,6% пациентов. Это свидетельствует о том, что препарат является достаточно безопасным. Действующее вещество препарата имеет значительную доказательную базу, а его эффективность была продемонстрирована результатами многих исследований, в том числе и данного. Ризатриптан может быть рекомендован для применения не только неврологам, но и терапевтам и семейным врачам для лечения пациентов с мигренозной головной болью. При этом важно помнить, что терапевтическая ниша ризатриптана – неотложная терапия мигренозной боли (абортивная терапия).

Для повышения эффективности терапии при разработке стратегии лечения мигрени необходимо учитывать много факторов, которые позволяют достичь успеха в лечении. Важным является выявление коморбидных с мигренью нарушений, учет наличия которых при назначении терапии может повысить ее эффективность. Важна также оценка степени адаптации пациента, адекватная оценка эффективности терапии и реалистичность ожиданий пациента. При этом важную роль играют комплаентность, понимание действия препарата пациентом и разработка индивидуальной тактики лечения. Залогом успешного лечения является индивидуальный подход к каждому пациенту.

UA-RIZO-PIM-122020-065

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Bozhenko M.I., Negrich T.I., Bozhenko N.L., Negrich N.O. (2019) Golovnij bil' [Headache]. *Navchal'nij posibnik*. K.: Vidavnichij dim Medkniga, 48 p.
2. Bozhenko N.L. (2016) Migren': deyakі aspekti patogenezu, diagnostiki ta likuvannya – Liki Ukraїni [Migraine: some aspects of pathogenesis, diagnostics and treatment – drugs of Ukraine]. *Medicine of Ukraine*, no 4 (200), pp. 50–57
3. The Global Burden of Disease: 2004 Update/ World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization. URL: [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf) (accessed: 5.03.2019).
4. Diamond S., Cady R.K., Diamond M.L., Waltham M.A. (2015) *Headache and Migraine Biology and Management*. Elsevier, 334 p.
5. Friedman D. Ten Things That You and Your Patients with Migraine Should Know/ American Headache Society. Published 2018. URL: [https://americanheadachesociety.org/wp-content/uploads/2018/05/Deborah\\_Friedman\\_Top\\_10\\_Things\\_that\\_you\\_and\\_Your\\_Patients\\_with\\_Migraine\\_Should\\_Know-1.pdf](https://americanheadachesociety.org/wp-content/uploads/2018/05/Deborah_Friedman_Top_10_Things_that_you_and_Your_Patients_with_Migraine_Should_Know-1.pdf). (accessed: 5.03.2019).
6. Headache disorders/ World Health Organization. Published April 8, 2016. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>. (accessed: 5.03.2019).
7. (2018) The International Classification of Headache Disorders. 3rd edition. *Cephalalgia*, vol. 38, pp. 1–211.
8. Gryglas A., Smigiel R. (2017) Migraine and Stroke: What's the Link? What to Do? *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, vol. 17, no 3, pp. 22.
9. Kurt T., Winter A.C., Eliassen A.H. (2016) Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. *BMJ*, vol. 353, pp. i2610.
10. Migraine and Stroke: Reducing Your Risk/ American Migraine Foundation. URL: <https://americanmigrainefoundation.org/resource-library/migraine-stroke-reducing-risk/> (accessed: 5.03.2019).
11. Kissoon N.R., Cutrer F.M. (2017) Aura and Other Neurologic Dysfunction in or with Migraine. *Headache*, vol. 57, no 7, pp. 1179–1194.
12. Chan J.K.Y., Considine N.S. (2014) Negative Affectivity, Emotion Regulation, and Coping in Migraine and Probable Migraine: A New Zealand Case-Control Study. *Int. J. Behav. Med.*, vol. 21, no 5, pp. 851–860.
13. Ferrante E., Tassorelli C., Rossi P. (2011) Focus on the management of thunderclap headache: from nosography to treatment. *J. Headache Pain.*, vol. 12, no 2, pp. 251–258.
14. Mannix L.K., Chandurkar R.S., Rybicki L.A. (1999) Effect of Guided Imagery on Quality of Life for Patients With Chronic Tension-Type Headache. *Headache*, vol. 39, no 5, pp. 326–334.
15. Meyer B., Keller A., Wöhlbier H. (2016) Progressive muscle relaxation reduces migraine frequency and normalizes amplitudes of contingent negative variation (CNV). *J. Headache Pain.*, vol. 17, pp. 37.
16. Silberstein S.D. (2015) Preventive migraine treatment. *Continuum (Minneapolis)*. *Headache*, vol. 21, no 4, pp. 973–989.

17. Silberstein S.D., Holland S., Freitag F. (2012) Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*, vol. 78, no 17, pp. 1337–1345.
18. Marmura M.J., Silberstein S.D., Schwedt T.J. (2015) The acute treatment of migraine in adults: The American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*, vol. 55, no 1, pp. 3–20.
19. Starling A.J., Tepper S.J., Marmura M.J. (2018) A multicenter, prospective, single arm, open label, observational study of sTMS for migraine prevention (ESPOUSE Study). *Cephalalgia*, vol. 38, no 6, pp. 1038–1048.
20. Chou D.E., Gross G.J., Casadei C.H., Yurakh M.S. (2017) External trigeminal nerve stimulation for the acute treatment of migraine: Open-label trial on safety and efficacy. *Neuromodulation*, vol. 20, no 7, pp. 678–683.
21. (2018) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *Cephalalgia*, vol. 38, no 1, pp. 1–211.
22. Steiner T.J., Stovner L.J., Birbeck G.L. (2013) Migraine: the seventh disabler. *J. Headache Pain*, vol. 14, pp. 1.
23. Atlas of headache disorders and resources in the world/ World Health Organization. 2011. URL: [https://www.who.int/mental\\_health/management/atlas\\_headache\\_disorders/en/](https://www.who.int/mental_health/management/atlas_headache_disorders/en/) (accessed: 5.03.2019).
24. Oros M.M., Glavac'kih H.S. (2018) Osoblivosti epidemiologij migreni ta її vpliv na taktiku likuvannya [Peculiarities of epidemiology of migraine and its influence on the treatment tactics]. *Ukrains'kij medicnij chasopis*, no 1, pp. 59–63.
25. Headaches in over 12s: diagnosis and management: clinical guideline [CG150]. Published date: September 2012. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg150> (accessed: 5.03.2019).
26. (2019) The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice/ American Headache Society. *Headache*, vol. 59, no 1, pp. 1–18.
27. (2018) Pharmacological management of migraine. Edinburgh: SIGN, no 155, 52 p.
28. Puledda F., Shields K. (2018) Non-pharmacological approaches for migraine. *Neurotherapeutics*, vol. 15, no 2, pp. 336–345.
29. Harris P., Loveman E., Clegg A. (2015) Systematic review of cognitive behavioural therapy for the management of headaches and migraines in adults. *Br. J. Pain*, vol. 9, no 4, pp. 213–224.
30. Holroyd K.A., Penzien D.B. (1994) Psychosocial interventions in the management of recurrent headache disorders. 1: Overview and effectiveness. *Behav. Med.*, vol. 20, no 2, pp. 53–63.
31. Cousins S., Ridsdale L., Goldstein L.H. (2015) A pilot study of cognitive behavioural therapy and relaxation for migraine headache: A randomised controlled trial. *J. Neurol.*, vol. 262, no 12, pp. 2764–2772.
32. Bendtsen L., Zakrzewska J.M., Abbott J. (2019) European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *Eur. J. Neurol.*, vol. 26, no 6, pp. 831–849.
33. Kaufman M.J., Hartig P., Hoffman B.J. (1995) Serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor stimulates cyclic GMP formation in choroid plexus. *J. Neurochem.*, 64, pp. 199.
34. Martin G.R. (1994) Vascular receptors for 5-Hydroxytryptamine: Distribution, function, and classification. *Pharmacol. Ther.*, 62, pp. 283.
35. Martin G.R., Bolfo M.L., Giles H. (1992) Inhibition of endothelium-dependent vasorelaxation by arginine analogues: A pharmacological analysis of agonist- and tissue-dependence. *Br. J. Pharmacol.*, 105, pp. 643.
36. Wei E.P., Moskowitz M.A., Boccalini P. (1992) Calcitonin gene-related peptide mediates nitroglycerine and sodium nitroprusside vasodilation in feline cerebral arterioles. *Circ Res.*, vol. 70, pp. 1313.
37. Adelman J.U., Lipton R.B., Ferrari M.D. (2001) Comparison of rizatriptan and other triptans on stringent measures of efficacy. *Neurology*, vol. 57, pp. 1377–1383.
38. Christie S., Gobel H., Mateos V. (2003) Rizatriptan-Ergotamine/Caffeine Preference Study Group Crossover comparison of efficacy and preference for rizatriptan 10 mg versus ergotamine/caffeine in migraine. *Eur Neurol*, vol. 49, pp. 20–29.
39. Ferrari M.D., Roon K.I., Lipton R.B., Goadsby P.J. (2002) Oral triptans in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia*, vol. 22, pp. 633–658.
40. Visser W.H., Terwindt G. M., Reines S. A. (1996) Rizatriptan vs sumatriptan in the acute treatment of migraine. A placebo-controlled, dose-ranging study. Dutch/US Rizatriptan Study Group. *Arch Neurol*, 53, pp. 1132–7.
41. Bomhof M., Paz J., Legg N. (1999) Comparison of rizatriptan 10 mg vs naratriptan 2.5 mg in migraine. *Eur Neurol*, 42, pp. 173–9.
42. Pascual J., Bussone G., Hernandez J.F. (2001) Comparison of preference for rizatriptan 10-mg wafer vs sumatriptan 50-mg tablet in migraine. *Eur Neurol*, 45, pp. 275–83.
43. Christie S., Gobel H., Mateos V. (2003) Crossover comparison of efficacy and preference for rizatriptan 10 mg vs ergotamine/caffeine in migraine. *Eur Neurol*, 49, pp. 20–9.
44. Kolodny A., Polis A., Battisti W. P. (2004) Comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg tablets and sumatriptan 25 mg and 50 mg tablets. *Cephalalgia*, 24, pp. 540–6.
45. Santanello N.C., Hartmaier S.L., Epstein R.S. (1995) Validation of a new quality of life questionnaire for acute migraine headache. *Headache*, 35, pp. 330–7.
46. Santanello N.C., Polis A.B., Hartmaier S.L. (1997) Improvement in migraine-specific quality of life in a clinical trial of rizatriptan. *Cephalalgia*.
47. Goldstein J., Ryan R., Jiang K. (1998) Crossover comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg vs sumatriptan 25 mg and 50 mg in migraine. Rizatriptan Protocol 046 Study Group. *Headache*, 38, pp. 737–47.
48. Pascual J., Vega P., Diener H. C. (2000) Comparison of rizatriptan 10 mg vs zolmitriptan 2.5 mg in the acute treatment of migraine. Rizatriptan-Zolmitriptan Study Group. *Cephalalgia*, 20, pp. 455–61.
49. Santanello N. C., Polis A. B., Hartmaier S. L. (1997) Improvement in migraine-specific quality of life in a clinical trial of rizatriptan. *Cephalalgia*, 17, pp. 867–72.
50. Block G. A., Goldstein J., Polis A. (1998) Efficacy and safety of rizatriptan Multicenter Study Groups. *Headache*, 38, pp. 764–71.
51. Cady R., Crawford G., Ahrens S. (2001) Long-term efficacy and tolerability of rizatriptan wafers in migraine [online]. *Med Gen Med*, 3(4).
52. Malhotra, Neres G. (2002) *Marketingovye issledovaniya. Prakticheskoe rukovodstvo* [Marketing studies. Practical guide], 3-e izdanie: Per. s angl. M.: Izdatel'skij dom "Vil'yams", 960 p. (in Russian)
53. Conover W.J., Iman R.L. (1981). Rank transformations as a bridge between parametric and nonparametric statistics. *American Statistician*, 35, 124–129.
54. Conover W.J., Iman R.L. (1982) Analysis of covariance using the rank transformation. *Biometrics*, 38, pp. 715–724.
55. Steiner T.J. (2013) Migraine: the seventh disabler. *The Journal of Headache and Pain*, 14, pp. 1.
56. World Health Organization. Atlas of headache disorders and resources in the world 2011.
57. Piza V., Agresta A., Agresta A. (2012) Migraine and Genetic Polymorphism: An Overview. *Open Neurol J*; 6, pp. 65–70.
58. Diamond S., Cady R.K., Diamond M.L., Green M.W., Martin V.T. (2015) *Headache and Migraine Biology and Management*. Waltham, MA: Elsevier.
59. Neurological Disorders Collaborator Group. (2017) Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Neurology*, 17 Sept.

Поступила/Received: 02.11.2020

Контакты/Contacts: dr.natalya.bozhenko@gmail.com, dr.bozhenko@gmail.com

Дельва М.Ю.<sup>1</sup>, Хаустова Е.А.<sup>2</sup>, Зайченко А.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава, Украина

<sup>2</sup> Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Delva M.<sup>1</sup>, Khaustova O.<sup>2</sup>, Zaychenko G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

<sup>2</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

## Теория и практика применения прегабалина: взгляд невролога, психиатра и клинического фармаколога

Theory and Practice of Pregabalin Use: Expert Opinion  
from Neurologist, Psychiatrist and Clinical Pharmacologist

---

### Резюме

Прегабалин, изначально созданный для лечения эпилепсии, сегодня признан эффективным средством для лечения нейропатической боли и тревожных расстройств. Он является препаратом первой линии в лечении боли при диабетической полинейропатии, постгерпетической невралгии, фибромиалгии, центральной боли после спинальной травмы, а также генерализованного тревожного расстройства. Накапливаются сведения о его эффективности в лечении других болевых синдромов (например, боли в нижней части спины) и тревожных расстройств (например, социальной фобии, тревоги на фоне других психических и соматических заболеваний, в том числе COVID-19). Учитывая быстроту наступления эффекта, хорошую переносимость, а также отсутствие значимых взаимодействий с другими лекарственными средствами, применение прегабалина в качестве монотерапии либо в комбинации с другими препаратами имеет клиническую и экономическую целесообразность. Из огромного разнообразия генериков прегабалина внимания заслуживает Неогабин® (Acino, Швейцария), один из немногих прегабалинов, имеющих доказанную биоэквивалентность оригинальному препарату, что подтверждает его качество и безопасность.

**Ключевые слова:** нейропатическая боль, тревога, прегабалин.

---

### Abstract

Originally developed for the treatment of epilepsy, pregabalin is now recognized as an effective medicine for neuropathic pain and anxiety disorders. It is a first-line drug in the treatment of pain in diabetic polyneuropathy, postherpetic neuralgia, fibromyalgia, central pain after spinal trauma, and generalized anxiety disorder. There is accumulating evidence of its effectiveness in the treatment of other pain syndromes (for example, lower back pain) and anxiety disorders (for example, social phobia, anxiety associated with other mental and physical diseases, including COVID-19). Due to the rapidity of the effect onset, good tolerance, and the absence of significant drug interactions, the use of pregabalin as monotherapy or in combination with other drugs has clinical and economic feasibility. Among the huge variety of pregabalin generics, Neogabin® (Acino, Switzerland) deserves

special attention, as it is one of the few pregabalins that has a proven bioequivalence to the original drug, which confirms its quality and safety.

**Keywords:** neuropathic pain, anxiety, pregabalin.

---

Ритм жизни современного человека, агрессивность и стрессогенность среды его обитания, социальная напряженность, природные и техногенные катастрофы приносят человеку страдания и делают боль и тревогу неизменными спутниками в его жизни.

Боль и тревога – комплексные ощущения, вовлекающие эмоциональную, когнитивную, сенсорную, вегетативную сферы жизни человека, определяющие его самочувствие и поведение. Эволюционно боль и тревога имеют важное адаптивное значение. Тревога включает в себе неприятное напряжение, беспокойное предчувствие отрицательных событий на основе предшествующего негативного опыта. Ее цель – предотвратить участие человека в потенциально вредных и опасных событиях, мобилизовать физические и психические силы организма для определения и устранения потенциальной угрозы. Боль предупреждает о повреждении тканей, способствует избеганию опасных ситуаций, сохранению жизни.

Однако как только сигнальная функция истощается, тревога и боль сами по себе превращаются в повреждающие факторы, которые вызывают дезадаптацию, страдание и целый ряд сопутствующих состояний, чем значительно ухудшают качество жизни человека.

Боль и тревога имеют высокую коморбидность и взаимопотенцируют друг друга. Боль вызывает тревогу и другие ментальные расстройства, определяемые как «вторичный болевой аффект» [1]. Тревога, в свою очередь, утяжеляет эмоциональный аспект боли, увеличивает ее интенсивность, длительность, способствует неэффективности лечебных мероприятий и хронизации боли. Таким образом, замыкается порочный круг, где вторичный болевой аффект усиливает боль, боль подпитывает беспокойство, которое усиливает вторичный болевой аффект. Клинический опыт и результаты многочисленных научных изысканий подтверждают взаимосвязь между болью и тревогой.

Высокая коморбидность боли и тревоги, а также положительная корреляционная связь между ними делает очевидным предположение о существовании общих нейроанатомических субстратов в системе модуляции боли и тревоги, среди которых – миндалина, околотоводное серое вещество, энторинальная кора гиппокампа, передняя поясная кора, передняя часть островка, медиальная префронтальная кора [2]. На биохимическом уровне оба состояния сопровождаются высвобождением возбуждающих медиаторов – глутамата, моноаминов, приводящих к развитию и поддержанию боли и тревоги.

В лечении пациентов, страдающих от хронической боли, такое родство тревоги и боли имеет колоссальные последствия. У пациента с хронической болью и персистирующим тревожным расстройством практически невозможно определить первопричинность одной из этих проблем [2]. В лечении хронической боли пациенты с коморбидными

ментальными расстройствами, в том числе тревогой, чувствуют себя более инвалидизированными и хуже реагируют на реабилитацию [3]. В лечении тревоги используются анксиолитики, которые способны облегчать болевые синдромы [4].

Для лечения ноцицептивной боли «золотым стандартом» являются нестероидные противовоспалительные средства, в лечении нейропатической боли используются антиконвульсанты – лиганды альфа 2-кальциевых каналов, натриевых каналов, антидепрессанты, местные анестетики, опиоиды. Хронические болевые синдромы часто включают в себя ноцицептивные и невропатические механизмы, что должно учитываться в выборе лечебной тактики.

Прегабалин – лиганд альфа 2-δ-кальциевых каналов, изначально созданный для лечения эпилепсии, сегодня признан эффективным средством для лечения нейропатической боли и тревожных расстройств. Учитывая широкий круг специалистов, которые сталкиваются с вышеуказанными состояниями, в данной публикации мы хотели бы обобщить имеющиеся данные об эффективности прегабалина в терапии нейропатической боли и тревожных расстройств. Также мы хотели бы представить экспертное мнение трех специалистов в таких областях, как неврология, психиатрия и клиническая фармакология, касательно теории и практики использования прегабалина.



Дельва Михаил Юрьевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой нервных болезней с курсом нейрохирургии и генетики Украинской медицинской стоматологической академии, Полтава, Украина

## ■ ПРЕГАБАЛИН В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-НЕВРОПАТОЛОГА

Нейропатическая боль (НБ) – особый вид боли, возникает вследствие поражения или заболевания соматосенсорной системы.

**Актуальность проблемы.** НБ является актуальной проблемой современного общества: согласно эпидемиологическим исследованиям, в общей популяции частота НБ составляет 7–10% [5–7]. Более того, в последнее время наблюдается неуклонный рост показателей распространенности НБ, что связано с целым комплексом разнообразных факторов: старением населения, увеличением заболеваемости сахарным диабетом и распространенности ожирения, увеличением частоты применения химиотерапевтических методов лечения при онкологической патологии, диализных методов лечения при почечной недостаточности и т. д. [6].

**Феноменология.** Особенностью НБ является довольно большое разнообразие ее клинических проявлений, которые с течением времени могут даже отличаться у одного и того же пациента [8]. Пациенты описывают НБ разными терминами: стреляющая, пронизывающая, жгучая, покалывающая, давящая, тупая, колющая, зудящая, ощущение шпилек или иголок, ощущение удара током. НБ может быть как спонтанной, так и стимул-индуцированной – в виде аллодинии (боль при воздействии неболевых раздражителей) и гипералгезии (чрезмерная реакция на болевые раздражители). Кроме самой боли, феномен НБ в большинстве случаев сопровождается и другими сопутствующими проявлениями – симптомами раздражения (парестезии, дизестезии), а со временем – симптомами недостаточности (гипестезия разных видов чувствительности) афферентных функций.

**Классификация.** В зависимости от пораженного отдела нервной системы НБ разделяют на центральную, периферическую и смешанную [9]. Периферическая НБ преимущественно возникает при поражении миелиновых Аδ- и немиелинизированных С-волокон [10]. Центральная НБ – результат дисфункции ноцицептивных и антиноцицептивных структур головного и спинного мозга [11].

**Патогенез.** Механизмы развития НБ являются мультифакторными, взаимоотношающимися и до сегодняшнего дня не до конца изученными.

Повреждение периферической нервной системы сопровождается нарушением экспрессии натриевых, калиевых и кальциевых каналов ноцицептивных нейронов (что ведет к спонтанным эктопическим разрядам в нервных волокнах), патологической пролиферацией и коллатеральным спраутингом симпатических нейронов (что ведет к развитию симпатически поддерживаемой боли), нарушенной эфептической передачей импульсов на аксоны ноцицептивных нейронов [12].

Определяющую роль в механизмах НБ играет феномен сенситизации – гипервозбудимости и снижения порога активации ноцицептивной системы на разных ее уровнях. Периферическая сенситизация заключается в повышении чувствительности ноцицепторов к воздействию повреждающих стимулов под действием разнообразных воспалительных субстанций (гистамина, серотонина, простагландинов, лейкотриенов, цитокинов, брадикинина) [13]. Центральная сенситизация в большинстве случаев возникает вследствие вторичной функциональной реорганизации нейронов спинного и головного мозга под действием усиленной периферической ноцицептивной афферентации, а также вследствие дисфункции нисходящих антиноцицептивных систем и представляет собой повышение ответа ноцицептивных систем на нормальные или подпороговые афферентные стимулы [14, 15].

**Диагностика.** На сегодняшний день в рутинной клинической практике разработано множество скрининговых инструментов для выявления НБ, которые базируются на опросниках или комбинации последних с простыми клиническими тестами. Каждая шкала характеризует НБ по наличию позитивных (спонтанная боль, гипералгезия, парестезии, дизестезии, аллодиния) и негативных (гипестезия) симптомов. Согласно систематическому обзору, посвященному оценке скринирующих инструментов НБ, наиболее валидными среди них признаны Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN4), painDETECT Questionnaire и Standardized Evaluation of Pain, чувствительность и специфичность которых в диагностике НБ составляет 80% и выше [16].

НБ может возникать при самых различных заболеваниях и поражениях нервной системы: генетических (болезнь Фабри, Шарко – Мари), метаболических (сахарный диабет (СД), фуникулярный миелоз, почечная и печеночная недостаточность), травматических (постампутационный синдром), цереброваскулярных (синдром Дежерина – Русси), онкологических (компрессионные повреждения различных отделов нервной системы), демиелинизирующих (рассеянный склероз, острый рассеянный энцефаломиелит), инфекционных (вирус иммунодефицита человека, болезнь Лайма), токсических (побочные эффекты химиотерапевтического лечения). Однако в повседневной клинической практике



НБ наиболее часто встречается при неврологических осложнениях СД и при боли в нижней части спины (БНЧС).

**Хроническая дистальная симметричная сенсорная полиневропатия.** У пациентов с СД показатели встречаемости НБ составляют 10–26% [17]. В свою очередь, при СД в 90% случаев НБ возникает вследствие хронической дистальной симметричной сенсорной полиневропатии (ХДССП) [17]. При ХДССП НБ является одним из основополагающих симптомов: она может быть как первым проявлением заболевания [18, 19], так и непосредственной причиной, заставляющей пациентов обратиться за медицинской помощью [20].

ХДССП дебютирует поражением пальцев ног (так как вначале поражаются наиболее длинные нервные волокна) с последующим распространением на стопы, а далее в проксимальном направлении. Когда поражение поднимается до середины голеней, начинают страдать пальцы рук. Типичными жалобами пациентов с НБ при ХДССП являются покалывание и онемение в стопах и голенях, усиливающиеся в ночное время, на фоне которых могут возникать стреляющие, пульсирующие и жгучие боли. У части пациентов отмечается аллодиния в стопах (боль при контакте с носками, обувью, постельными принадлежностями). Важно отметить, что интенсивность НБ не коррелирует с клинической тяжестью ХДССП [18]. Со временем при ХДССП развиваются симптомы выпадения чувствительных функций: снижается температурная и болевая чувствительность, а в тяжелых случаях – глубокая чувствительность в стопах.

**Прегабалин в лечении НБ при ХДССП.** В связи с комплексной патогенетической основой феномена НБ, ее лечение до сегодняшнего дня остается сложной задачей. Медицинские специалисты чаще всего сталкиваются с проблемой купирования НБ у пациентов с ХДССП и БНЧС.

Согласно пяти наибольшим международным клиническим руководствам, прегабалин является препаратом первой линии в лечении НБ у пациентов с ХДССП [28–32].

Сравнительный метаанализ результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ) разных препаратов в лечении НБ при ХДССП показал, что прегабалин наиболее эффективен в коррекции болевого синдрома [30].

Метаанализ результатов 9 рандомизированных клинических исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности прегабалина в купировании НБ при ХДССП, с участием более 2 тысяч пациентов продемонстрировал, что эффекты прегабалина развиваются уже через 2–3 суток терапии, имеют устойчивый характер и продолжают весь период приема препарата. У двух третей пациентов прием прегабалина был ассоциирован со снижением интенсивности болевого синдрома на 50% и более, а также с достоверным улучшением показателей качества сна и качества жизни [34].

Систематический обзор 7 РКИ с участием более 9 тысяч пациентов, посвященных эффективности и безопасности прегабалина в суточной дозе 75–600 мг, выявил достоверно более высокую эффективность препарата по сравнению с плацебо в уменьшении интенсивности спонтанной и индуцированной (аллодинии, гипералгезии) боли, в нормализации показателей качества сна и качества жизни пациентов [35].

Необходимо отметить, что эффективность прегабалина в купировании НБ у пациентов с ХДССП является дозозависимой, чем объясняется недостаточный эффект препарата при назначении его неоптимальных дозировок. Так, в РКИ с участием 338 пациентов с НБ на фоне ХДССП прегабалин в суточной дозировке 150 мг не отличался по эффективности от плацебо. При применении прегабалина в суточной дозе 300 и 600 мг уже через неделю фиксировались достоверно более выраженное снижение болевого синдрома – снижение боли на 50% и более у 48% пациентов в подгруппе 600 мг, у 45% в подгруппе 300 мг и у 18% – в подгруппе плацебо, а также достоверное улучшение показателей качества сна [36].

В РКИ с участием 246 пациентов при дозе прегабалина 600 мг достоверно чаще отмечалось снижение интенсивности болевого синдрома на 50% и более по сравнению с подгруппой плацебо (у 39% и 15% пациентов соответственно), тогда как при суточной дозе прегабалина 150 мг показатели эффективности препарата были сопоставимы с показателями в подгруппе плацебо [37].

В другом РКИ с участием 395 пациентов только при приеме прегабалина в суточной дозе 600 мг (но не 300 мг и 150 мг) показано достоверно более частое снижение интенсивности боли на 50% и более по сравнению с подгруппой плацебо (46% и 30% соответственно) [38].

Важным является тот факт, что обезболивающие эффекты прегабалина не истощаются при длительном приеме препарата пациентами с ХДССП. Например, в РКИ прием прегабалина в суточной дозе 600 мг уже через неделю сопровождался достоверно более частым снижением интенсивности боли на 50% и более по сравнению с плацебо (35,6% против 21,5% соответственно) и продолжался весь последующий период открытой фазы исследования (более 1 года) [39, 40].

**Комбинированная терапия НБ при ХДССП.** В рекомендациях Американской диабетической ассоциации в качестве первой линии в симптоматической терапии НБ у пациентов с ХДССП наряду с прегабалином указывается дулоксетин (уровень доказательности А) [41].

Согласно кокрановскому обзору, который включал 5 РКИ с вовлечением 1655 пациентов, применение дулоксетина при НБ у пациентов с ХДССП на протяжении 12 недель в различных суточных дозах сопровождалось достоверным увеличением вероятности снижения интенсивности боли на 50% и более в 1,53 раза (95% доверительный интервал, 1,21–1,92) в сравнении с плацебо. Причем достоверные результаты фиксировались при приеме дулоксетина в суточных дозах 40, 60 и 120 мг (которые визуально не отличались между собой), тогда как эффекты препарата в суточной дозе 20 мг были сопоставимы с эффектами плацебо [32].

Разные механизмы действия прегабалина и дулоксетина могут обеспечивать более высокую клиническую эффективность их комбинации при коррекции НБ у пациентов с ХДССП в сравнении с увеличением доз при монотерапии. Эта гипотеза была положена в основу международного рандомизированного двойного слепого исследования COMBO-DN, в котором 804 пациента без терапевтического ответа на прегабалин в дозе 300 мг в сутки или дулоксетин в дозе 60 мг в сутки были

рандомизированы для получения комбинированной терапии прегабалином/дулоксетином (300/60 мг в сутки) или монотерапии этими препаратами в более высоких дозах (600 мг и 120 мг в сутки соответственно). Через 8 недель в группе комбинированного приема препаратов наблюдалась четкая тенденция к более частому уменьшению боли на 50% и более, по сравнению со сводными показателями в группах монотерапии прегабалином и дулоксетином (52,1% против 39,3%) на фоне сопоставимого профиля безопасности [42]. Исходя из вышесказанного, сделан вывод о целесообразности дополнительного назначения дулоксетина у пациентов с НБ на фоне ХДССП при недостаточном эффекте монотерапии прегабалином.

**Боль в нижней части спины.** Второй по частоте причиной НБ после ХДССП является БНЧС, а именно – ее хронический вариант (длительностью 12 недель и более) [21]. В индустриально развитых странах БНЧС, по общемировой оценке, входит в первую десятку состояний по показателям нетрудоспособности [24].

Хроническая БНЧС в большинстве случаев является смешанной с одновременным присутствием в различных соотношениях ноцицептивного и нейропатического компонентов. Систематический обзор исследований по хронической БНЧС показал, что нейропатический компонент в структуре болевого синдрома у таких пациентов присутствует в среднем в 36,6% случаев, варьируя от 16,7% до 54,4%, в зависимости от методологии исследований и инструментов оценки НБ [25]. Наличие нейропатического компонента боли и его выраженность у пациентов с БНЧС зависит от многих факторов: конституциональных, неврологических, ортопедических, коморбидных, психоземotionalных и т. д. Так, согласно шкале DN4, при БНЧС частота встречаемости НБ составляет 8% у пациентов с болью в пределах поясничной области, 15% – у пациентов с болью, иррадиирующей в бедро, 39% – у пациентов с болью, иррадиирующей ниже колена, без неврологической симптоматики и 80% – у пациентов с болью, иррадиирующей в стопу соответственно пораженному нервному корешку [26].

Как правило, у пациентов с хронической БНЧС нейропатический компонент боли возникает вследствие хронической ноцицептивной афферентации при раздражении болевых рецепторов в дегенерированном межпозвонковом диске и других структурах опорно-двигательного аппарата под действием механических факторов и (или) провоспалительных медиаторов [26], что способствует процессам периферической, а после – и центральной сенситизации (длительность хронической боли прямо коррелирует с выраженностью в ее структуре нейропатического компонента) [27]. Кроме того, компрессия нервных корешков и поражение задних столбов спинного мозга способствуют развитию очагов эктопической импульсации [26].

Именно наличие нейропатического компонента боли у пациентов с хронической БНЧС способствует их социальной дезадаптации, нарушает качество жизни, приводит к развитию тревожно-депрессивных расстройств, инсомнии, значительно повышает расходы на лечение [22, 23], поэтому активный поиск и выделение нейропатического компонента боли при хронической БНЧС является рациональным с позиции выбора оптимальной фармакотерапии у этой группы пациентов.

### **Прегабалин в лечении хронической боли в нижней части спины.**

В последние годы в научной литературе появились свидетельства эффективности прегабалина в лечении БНЧС. В исследовании с участием 3787 пациентов с БНЧС с нейропатическим компонентом применение прегабалина в гибких суточных дозировках (150–600 мг) в течение 6 недель в 80% случаев сопровождалось снижением интенсивности боли на 50% и более [44].

Прием прегабалина пациентами старше 65 лет с хронической БНЧС (32 наблюдения) в суточной дозе 75 мг на протяжении 4 недель в 75% случаев сопровождался снижением интенсивности боли [45]. В продолжении этого же исследования показаны сопоставимый обезболивающий эффект прегабалина с опиоидами у вышеупомянутой группы пациентов, а также более высокая эффективность прегабалина, по сравнению с опиоидами, в отношении именно нейропатического компонента хронической БНЧС [46].

Восьминедельное применение прегабалина в суточной дозировке 25–300 мг при хронической БНЧС с нейропатическим компонентом уже через 4 недели терапии сопровождалось достоверно более частым снижением интенсивности боли на 50% и более по сравнению со стандартной терапией (39,2% против 20,0%), а также с достоверным улучшением показателей качества сна и качества жизни пациентов [47].

Добавление прегабалина к стандартной терапии пациентов с рефрактерной хронической БНЧС (длительность больше 6 месяцев на фоне проводимого лечения) ассоциировалось с достоверно более частым снижением интенсивности боли на 50% и более (61,6% против 37,7%) и с достоверно меньшим количеством дней нетрудоспособности (27,8 против 34,6) по сравнению с группой пациентов, не получавших прегабалин [48].

Таким образом, на сегодняшний день прегабалин является препаратом выбора в купировании НБ при наиболее часто встречающихся нозологиях (ХДССП и БНЧС), сопровождающихся этим феноменом.

### **■ ПРЕГАБАЛИН В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПСИХИАТРА**

Тревожные расстройства, включая паническое расстройство с агорафобией или без нее, генерализованное тревожное расстройство (ГТР), социальное тревожное расстройство (СТР), специфические фобии и тревожное расстройство разлуки являются наиболее распространенными психическими расстройствами и связаны с огромными затратами на медицинское обслуживание и большим бременем болезней. Согласно крупным опросам населения, до 33,7% населения страдают каким-либо тревожным расстройством в течение жизни [49].

Согласно результатам эпидемиологических исследований, во многих странах тревожные расстройства более распространены, чем аффективные расстройства и расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ (ПАВ) [50, 51]. Систематические обзоры и метаанализы подтвердили различия в распространенности тревожных расстройств во всем мире, подчеркнули, что существует значительная неопределенность в оценках, и предположили, что текущая глобальная распространенность тревожных расстройств составляет 7,3% (4,8–10,9%) [52, 53] со значительным ее увеличением в странах с низким



Хаустова Елена Александровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской психологии, психосоматической медицины и психотерапии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

и средним доходом, затронутых конфликтом в последние 10 лет [54]. Так, в постконфликтных условиях 22,1% населения страдает депрессией, тревожным расстройством, посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР), биполярным расстройством или шизофренией, а 9,1% населения имеет умеренное или тяжелое психическое расстройство в любой момент времени. Средняя точечная распространенность с поправкой на коморбидность, стандартизованная по возрасту, составила 13,0% для легких форм депрессии, тревоги, ПТСР и 4,0% для умеренных форм, средняя частота тяжелых расстройств (шизофрения, биполярное расстройство, тяжелая депрессия, тревога и ПТСР) с поправкой на коморбидность и стандартизованное по возрасту значение составляла 5,1% [54]. Различия в показателях распространенности, обнаруженные в разных странах и культурах, могут быть связаны с различиями в методологии, а не с культурными факторами. Кроме того, относительно к конфликтам оценки распространенности ГТР в течение жизни были выше в развитых, чем в развивающихся странах, но в обеих группах стран распространенность снижалась с увеличением продолжительности заболевания (от 7,5%, до 3% для развитых стран и от 2,7% до 1,2% для развивающихся стран от 1 месяца до 1 года соответственно). Вместе с тем клинический профиль ГТР (возраст начала, тяжесть или постоянство симптомов, сопутствующие заболевания, нарушения) одинаков во всем мире, независимо от продолжительности [55].

В отличие от генерализованной тревоги, СТР демонстрирует зависимость «доза – реакция» между количеством страхов и стойкостью и тяжестью заболевания, сопутствующей патологией и лечением. Для пациентов с пороговыми тревожными расстройствами появляется все больше свидетельств экономической эффективности лечения.

Высокая коморбидность обнаруживается среди тревожных расстройств и между тревожными расстройствами и другими психическими расстройствами, соответственно. Эти расстройства связаны со значительной степенью инвалидизации, высокой степенью обращаемости за медицинской помощью и огромным экономическим бременем для общества. Тревожные расстройства чаще встречаются у женщин. В среднем возрасте их распространенность наиболее высока [51, 53, 55].

В 2020 г. мир стал свидетелем событий, связанных с быстрым распространением нового коронавируса. Н.А. Nasrallah, главный редактор журнала «Современная психиатрия» (Current Psychiatry), отметил, что «вирусная пандемия вызвала параллельную эпидемию тревоги» [56]. Вспышка COVID-19 действительно повлекла за собой появление новых психиатрических симптомов (прежде всего тревоги) у лиц, не имевших ранее психических расстройств; ухудшение состояния тех, кто уже страдал такими заболеваниями, дистресс у сиделок пациентов с психическими и соматическими болезнями. К тому же пандемия COVID-19 предсказуемо обусловила появление массовых психологических реакций, таких как напряжение, тревога и страх, потеря ориентиров и планов на будущее, что также способствовало увеличению общего количества клинически выраженных тревожных расстройств [57].

Эпидемиологические исследования могут помочь в планировании программ лечения и профилактики, а также могут помочь нам лучше

понять этиологию этих заболеваний. Несмотря на то, что существуют эффективные психологические и фармакологические методы лечения тревожных расстройств, многие люди, страдающие этим заболеванием, не обращаются за лечением в медицинские службы, а среди тех, кто пользуется этими услугами, высокий процент не имеет правильного диагноза или не получает адекватное лечение [58].

**Прегабалин в терапии генерализованного тревожного расстройства.** Стандарты доказательной медицины, приведенные в международных клинических рекомендациях, для психофармакотерапии тревожных расстройств в качестве первой линии рекомендуют селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) и прегабалин [59, 60]. Так, согласно рекомендациям Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (World Federation of Societies of Biological Psychiatry, WFSBP), прегабалин вместе с СИОЗС и СИОЗСН является препаратом первого выбора при ГТР [61]. В клиническом руководстве по терапии тревожных расстройств для взрослых Национальной службы здравоохранения Великобритании отдельно отмечается, что прегабалин может назначаться при отсутствии терапевтического ответа на СИОЗС/СИОЗСН или как первая линия терапии, особенно у пациентов с интеллектуальной недостаточностью [62].

По результатам восьми рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований прегабалин доказал значительную эффективность при ГТР [63–70]. Критерием эффективности терапии является снижение суммарного балла оценки тревоги по шкале Гамильтона (HAM-A) на 50% и более по сравнению с первоначальной. Степень выраженности ГТР во всех этих исследованиях была среднего или высокого уровня (23–27 баллов по HAM-A). Диапазон доз прегабалина составил 150–600 мг/сут.

Прегабалин показал значительно большую эффективность по сравнению с плацебо во всех клинических исследованиях, за исключением дозы 150 мг/сут, при приеме которой в одном исследовании различие между эффектами препарата и плацебо не достигло степени достоверности [64]. В конце исследования снижение общего балла шкалы HAM-A в группе прегабалина составило 9,24–14,7 балла, в то время как в группе плацебо 6,82–11,7 балла. Клинический эффект прегабалина достигал статистически значимого отличия от плацебо уже на 1-й неделе терапии [67].

Анализ эффективности прегабалина в различных дозах (средняя доза 270 мг/сут) у 177 пациентов пожилого возраста с ГТР (возраст старше 65 лет, средний балл HAM-A  $27 \pm 4,8$ ) продемонстрировал его значительное преимущество перед плацебо: снижение общего балла HAM-A в группе прегабалина составило  $12,8 \pm 0,7$ , в группе плацебо –  $10,7 \pm 0,9$  [70]. Разница между группами становилась достоверной к концу 2-й недели лечения, и прегабалин превосходил плацебо прежде всего по психическим, но не соматическим симптомам HAM-A ( $-7$  и  $-5,6$  соответственно;  $p=0,044$ ).

Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований не выявил различия между различными дозами прегабалина в диапазоне 200–600 мг/сут, хотя 150 мг ассоциируется с более медленным началом

действия препарата [73]. В одном исследовании сравнивались как низкие (150 мг), так и более высокие дозы (200–600 мг) прегабалина. Оказалось, что 150 мг прегабалина статистически достоверно не превышали плацебо, за исключением пункта «инсомния», в то время как увеличение дозы от 300 до 600 мг/сут не коррелировало с увеличением уровня терапевтического ответа. Авторы предположили, что прегабалин достигает плато в дозе 300 мг/сут, и дальнейшее ее увеличение может быть нецелесообразным [74].

Противорецидивная эффективность прегабалина оценивалась в 6-месячном плацебо-контролируемом исследовании 624 пациентов с ГТР, в котором был получен первоначальный клинический терапевтический ответ при использовании фиксированной дозы прегабалина (450 мг/сут). Было показано, что прегабалин статистически достоверно превосходил плацебо по продлению периода без приступов тревоги ( $p < 0,0001$ ). К концу исследования через 6 месяцев рецидив развился у 42% пациентов из группы прегабалина и у 65% пациентов из группы плацебо [69].

О скорости наступления клинически значимого эффекта прегабалина при ГТР свидетельствуют результаты одного большого плацебо-контролируемого исследования: прегабалин уже к 4-му дню терапии превосходил венлафаксин и плацебо по редукции симптоматики [68]. Было показано, что клиническое улучшение в течение первых 2 недель лечения прегабалином увеличивает вероятность клинического терапевтического ответа в 5,3 раза, в то время как лишь 1/4 пациентов, у которых к концу 2-й недели не было положительных сдвигов в состоянии, ответили на терапию прегабалином в дальнейшем [72].

Ряд исследований говорит о способности прегабалина действовать одновременно на соматические и психические симптомы тревоги. В частности, результаты сводного анализа свидетельствуют о том, что прегабалин улучшает показатели шести из семи психических симптомов (за исключением когнитивных нарушений) и всех семи соматических пунктов шкалы HAM-A [74]. Вторичный анализ клинических данных свидетельствует о том, что прегабалин эффективен в отношении снижения тяжести кардиоваскулярных, респираторных, мышечных и гастроинтестинальных симптомов в структуре ГТР [74].

Многие пациенты с тревожными расстройствами часто жалуются на бессонницу и другие нарушения сна. Анализ клинических данных показал, что 54% пациентов с сопутствующей инсомнией средней или тяжелой степени отметили значительное улучшение сна при приеме прегабалина в дозах 300–600 мг в сутки [67]. Прегабалин оказался эффективнее плацебо и венлафаксина по редукции инсомнии как у молодых [63], так и у пожилых пациентов [70].

Кроме влияния на основные симптомы ГТР, прегабалин способен редуцировать симптоматику коморбидных ГТР депрессивных состояний легкой и средней степени тяжести [75]. Более того, следующий вторичный (post-hoc) анализ более тяжелых депрессивных состояний (HAM-D  $\geq 15$ ) позволил сделать вывод, что прегабалин в дозе 150–600 мг/сут эффективен при депрессивных синдромах различной степени тяжести (от легких до тяжелых). Сравнение прегабалина (300–600 мг/сут) и венлафаксина (75–225 мг/сут) при ГТР показало, что оба препарата



статистически достоверно ( $p=0,018$ ) превосходили плацебо по редукции общего балла по шкале Гамильтона для оценки депрессии HAM-D [68].

Также было сделано прямое сравнение эффективности прегабалина с венлафаксином, лоразепамом и алпразоломом соответственно [63, 65, 68]. Ни в одном из этих исследований не было показано значимого преимущества препарата сравнения над прегабалином. Более того, средняя доза прегабалина (в среднем 424 мг/сут) оказалась эффективнее фиксированной дозы венлафаксина (75 мг/сут) уже к 4-му дню лечения [68].

Было проведено интересное исследование по изменению терапевтической тактики, когда пациенты с ГТР не ответили на препараты 1-й линии. В исследовании пациенты с ГТР, не ответившие на терапию алпразоломом, были рандомизированы на 2 группы – те, которые получают прегабалин или плацебо соответственно. Оказалось, что в группе прегабалина наблюдалось статистически более значимое снижение общего балла шкалы HAM-A и уровня выбытия из исследования по сравнению с плацебо [71].

Вторичный анализ клинических исследований говорит о преимуществах использования прегабалина над СИОЗС и СИОЗСН с точки зрения экономической эффективности у пациентов с ГТР, рефрактерным к приему бензодиазепинов [82]. Кроме того, в ходе 6-месячного исследования пациентов с хроническим ГТР было показано, что назначение прегабалина оказалось экономически более выгодным, чем использование любого антидепрессанта или бензодиаземина [82]. Краткая характеристика доступных РКИ по эффективности прегабалина при ГТР представлена в табл. 1 [59].

**Таблица 1**  
**Исследования, оценивавшие эффективность прегабалина для ГТР [59, модиф.]**

Исследование	К-во пациентов, длительность	Группы	Конечные точки	Основные результаты
Pande A.C. et al. (2003)	276, 4 недели	Прегабалин 150 мг/сутки Прегабалин 600 мг/сутки Лоразепам 6 мг/сутки Плацебо	HAM-A	Достоверное улучшение для всех групп активной терапии в сравнении с плацебо (–9,2, –10,3, –12,0 и –6,8 балла соответственно)
Feltner D.E. et al. (2003)	271, 4 недели	Прегабалин 50 мг/сутки Прегабалин 200 мг/сутки Лоразепам 2 мг/сутки Плацебо	HAM-A	Достоверное улучшение для всех групп в сравнении плацебо. Частота побочных эффектов: прегабалин < лоразепам
Rickels K. et al. (2005)	454, 4 недели	Прегабалин 300 мг/сутки Прегабалин 450 мг/сутки Прегабалин 600 мг/сутки Алпразолом 1,5 мг/сутки Плацебо	HAM-A	Достоверное улучшение для всех групп в сравнении с плацебо (–12,2, –11,0, –11,8, –10,9 и –8,4 балла соответственно). Прегабалин 300 мг наиболее эффективен в лечении соматических симптомов
Pohl R.B. et al. (2005)	341, 6 недель	Прегабалин 200 мг/сутки Прегабалин 400 мг/сутки Прегабалин 450 мг/сутки Плацебо	HAM-A	Достоверное улучшение в сравнении с плацебо. Отсутствие различий в эффективности между режимом приема 2 и 3 раза в сутки

Окончание таблицы 1

Исследование	К-во пациентов, длительность	Группы	Конечные точки	Основные результаты
Montgomery S.A. et al. (2006)	421, 6 недель	Прегабалин 400 мг/сутки Прегабалин 600 мг/сутки Венлафаксин 75 мг/сутки Плацебо	HAM-A	Достоверное улучшение при активной терапии в сравнении с плацебо. Более быстрое начало действия у прегабалина в сравнении с венлафаксином
Montgomery S. et al. (2008)	273, 8 недель	Прегабалин в гибких дозах (150–600 мг/сутки) Плацебо	HAM-A	Достоверное улучшение в сравнении с плацебо. Достоверное улучшение отдельно для эмоционального и соматического компонента тревоги
Kasper S. et al. (2009)	374, 8 недель	Прегабалин 300–600 мг Венлафаксин 75–225 мг Плацебо	HAM-A	Достоверное улучшение в сравнении с плацебо (–11,7 балла) для прегабалина (–14,5 балла), но недостоверное – для венлафаксина (–12,0 балла)

**Table 1**  
**Studies evaluating the effectiveness of pregabalin for GAD [59, modified]**

Study	Number of patients, duration	Groups	End points	Main results
Pande A.C. et al. (2003)	276, 4 weeks	Pregabalin 150 mg/day Pregabalin 600 mg/day Lorazepam 6 mg/day Placebo	HAM-A	Significant improvement for all active treatment groups compared with placebo (–9.2, –10.3, –12.0 and –6.8 points, respectively)
Feltner D.E. et al. (2003)	271, 4 weeks	Pregabalin 50 mg/day Pregabalin 200 mg/day Lorazepam 2 mg/day Placebo	HAM-A	Significant improvement for all groups compared to placebo. Frequency of side effects: pregabalin < lorazepam
Rickels K. et al. (2005)	454, 4 weeks	Pregabalin 300 mg/day Pregabalin 450 mg/day Pregabalin 600 mg/day Alprazolam 1.5 mg/day Placebo	HAM-A	Significant improvement in all groups compared with placebo (–12.2, –11.0, –11.8, –10.9 and –8.4 points, respectively). Pregabalin 300 mg is the most effective in treating physical symptoms
Pohl R.B. et al. (2005)	341, 6 weeks	Pregabalin 200 mg/day Pregabalin 400 mg/day Pregabalin 450 mg/day Placebo	HAM-A	Significant improvement over placebo. No difference in efficacy between 2 and 3 times a day
Montgomery S.A. et al. (2006)	421, 6 weeks	Pregabalin 400 mg/day Pregabalin 600 mg/day Venlafaxine 75 mg/day Placebo	HAM-A	Significant improvement with active therapy compared to placebo. Faster onset of action with pregabalin compared to venlafaxine
Montgomery S. et al. (2008)	273, 8 weeks	Flexible doses of pregabalin (150–600 mg/day) Placebo	HAM-A	Significant improvement over placebo. Significant improvement separately for the emotional and somatic components of anxiety
Kasper S. et al. (2009)	374, 8 weeks	Pregabalin 300–600 mg Venlafaxine 75–225 mg Placebo	HAM-A	Significant improvement versus placebo (–11.7 points) for pregabalin (–14.5 points), but not significant for venlafaxine (–12.0 points)

Побочные эффекты, связанные с приемом прегабалина при ГТР, в большинстве работ оцениваются как легкие. Наиболее частыми побочными эффектами были следующие [84]: сонливость (9,1–50% в группе прегабалина и 2,3–14% в группе плацебо), головокружение (10–49% и 5,8–50% соответственно), сухость во рту (4,5–27% и 2–10,4%

соответственно) и головная боль (7,2–21,4% и 9–13% соответственно). У пожилых пациентов головокружение встречалось в 20,3%, а сонливость – в 13% случаев [68, 70]. Интенсивность и частота побочных эффектов в большинстве случаев зависят от дозы препарата [76], встречаются преимущественно в течение 1-й недели лечения и существенно уменьшаются на 3-й неделе терапии. Значительная прибавка массы тела (от 7% и более) встречалась только у 4% пациентов, принимающих прегабалин [77], и чаще у лиц, принимавших более 300 мг [78]. Обзор 42 случаев передозировки прегабалином свидетельствует о том, что серьезные осложнения встречаются редко [79].

Быстрое прекращение приема прегабалина, особенно в высоких дозах, может сопровождаться возникновением синдрома отмены в виде усиления тревоги, беспокойства, раздражительности, нервозности, инсомнии и рецидивом основных симптомов ГТР [76]. В то же время отмена прегабалина сопровождается значительно более низким риском развития синдрома отмены, чем лоразепам [80]. Более того, в литературе встречаются данные о целесообразности использования прегабалина для облегчения проявления синдрома отмены бензодиазепинов [71, 80]. Так, в одном исследовании было показано, что 51,4% пациентов, принимавших прегабалин после постепенной отмены бензодиазепинов, в дальнейшем удалось полностью избавиться от их приема (в группе плацебо этот показатель был равен 37%). Также было показано, что прием прегабалина может облегчить проявление алкогольного абстинентного синдрома и способствует удлинению периода воздержания от алкоголя [81].

**Прегабалин и другие тревожные расстройства.** Среди других тревожных расстройств, для которых терапия прегабалином имеет серьезную доказательную базу, следует отметить социальную фобию. Исследование Pande A.C. и соавторов (2004), в котором приняли участие 135 пациентов, проходивших лечение прегабалином в дозах 150 мг/сутки и 600 мг/сутки в течение 10 недель, и группа плацебо, продемонстрировало достоверную эффективность по Шкале социальной тревоги Либовитца (Liebowitz Social Anxiety Scale, LSAS) и Краткой шкале социальной фобии (Brief Social Phobia Scale, BSPS) только большей дозы препарата – 600 мг/сут. Причем наибольшие различия с плацебо получили по подшкалам общего страха, избегания, социального страха и социального избегания шкалы LSAS. Наиболее частыми нежелательными явлениями у прегабалина, как и в других РКИ, были сонливость и головокружение. Тяжелых побочных эффектов не регистрировали [85].

Подтверждение действенности прегабалина при социальной фобии получила исследовательская группа под руководством Greist J.H. (2011). В этом РКИ пациентов, соответствующих критериям для этого расстройства по DSM-IV, пролечили препаратом (450 мг/сутки) курсом в 10 недель, после чего распределили на 2 группы с дальнейшим приемом прегабалина или его заменой на плацебо с длительностью приема 26 недель. Полученные учеными результаты были сходны с таковыми в предыдущей работе: достоверное улучшение по шкале LSAS как по общему баллу, так и для отдельных подшкал. Кроме того, авторы использовали Опросник страха Маркса (Marks Fear Questionnaire, MFQ), согласно которому также регистрировали достоверное улучшение в подшкалах

общей фобии и социальной фобии. В сравнении с плацебо при использовании прегабалина чаще отмечали головокружение (11,3% в группе активной терапии и 4,1% у плацебо) и инфекционные заболевания (21,3% и 16,4% соответственно) [86].

Длительную эффективность прегабалина при ГТР, социальной фобии и паническом расстройстве оценивали Montgomery S. и соавторы (2013). В исследовании приняли участие 528 пациентов, которые принимали препарат в гибких дозировках (150–600 мг/сутки) на протяжении 1 года. После терапии пациентов обследовали при помощи шкалы клинической глобальной оценки тяжести заболевания (Clinical Global Impression of Severity, CGI-S). По ее результатам участников относили к тем, кто ответил на терапию (>2 баллов) и не ответил на терапию (≤2 баллов). Дизайн исследования не предполагал наличия контрольной группы. При сравнении с исходной симптоматикой у пациентов отмечали достоверное улучшение. Наиболее частым нежелательным явлением на фоне терапии было головокружение, которое возникло у 12,5% пациентов. Сонливость, набор веса, головную боль и инсомнию регистрировали у 7,6%, 5,5%, 5,3% и 4,7% выборки соответственно [87].

В систематическом обзоре Kawalec P. с соавт. (2014) было отмечено, что прегабалин в дозах 450 и 600 мг/сутки является эффективным и безопасным препаратом выбора для лечения социальной фобии. В частности, он может использоваться при непереносимости СИОЗС, как дополнительный препарат при лечении СИОЗС или когнитивно-поведенческой терапии [88].

При других тревожных состояниях эффективность прегабалина изучалась не так детально, однако следует отдельно отметить те состояния, при которых его использование может быть целесообразно:

1. Предоперационная тревога. Ghai A. и соавторы (2012) получили хорошие результаты в контексте снижения тревоги (визуально-аналоговая шкала, VAS) и седации у пациентов, которым предстояло пройти операционное вмешательство [89]. Другое проспективное рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование проводилось у 34 пациентов, перенесших плановую абдоминальную гистерэктомию. Прегабалин 150 мг или плацебо (контрольная группа) давали пациентам за 12 часов и 1 час до операции. Шкала тревожности STAI-I (State-Trait Anxiety Inventory – I) была применена к пациентам во время предоперационного осмотра и за 1 час до операции. Было обнаружено, что показатели STAI-I значительно различались между группами прегабалина и плацебо как на фазе премедикации, так и на постмедикационной фазе. Данные САД (среднее артериальное давление) были ниже в группе прегабалина на 30, 40 и 75-й минуте операции и на 1-й минуте после операции ( $p < 0,05$ ). Послеоперационный уровень боли был ниже в группе прегабалина. Дополнительное применение анальгетиков и потребление морфина были ниже в группе прегабалина, за исключением 1-й и 30-й минут. Когда обе группы исследовали на предмет побочных эффектов, частота побочных эффектов в контрольной группе составила 29%, а в группе с прегабалином – 10%. В этом исследовании был сделан вывод о том, что прием прегабалина за 12 и 1 час до операции снижает уровень предоперационной тревожности, обеспечивает послеоперационную анальгезию и уменьшает побочные эффекты

за счет уменьшения приема анальгетиков. Однако авторы отмечают, что для рутинного использования прегабалина в премедикации необходимы дальнейшие исследования с различными дозами и большими размерами выборки [90].

2. Инсомния, вызванная тревогой. По данным, полученным на здоровых добровольцах, прегабалин способен изменять архитектуру сна, увеличивая долю восстановительного сна (3-я и 4-я фаза сна) [91, 92]. Кроме того, отмечали увеличение общего времени сна и эффективности сна по Опроснику оценки сна (Leeds Sleep Evaluation Questionnaire, LSEQ). В целом улучшение сна регистрировали во многих исследованиях с выборкой пациентов с ГТР, фибромиалгией и нейропатической болью. По мнению ученых, этот эффект характерен для пациентов с повышенным уровнем тревоги [93].
3. Тревога у пациентов с депрессией. Согласно имеющимся данным, прегабалин имеет некоторые преимущества перед бензодиазепинами в качестве дополнительной терапии при депрессии у пациентов с высоким уровнем тревоги. В частности, анксиолитический эффект при такой терапии наступает быстрее [94]. Кроме того, препарат также снижает интенсивность симптомов депрессии [95].
4. Тревога у пациентов с рядом других психических и соматических состояний. Прегабалин не только снижает интенсивность основного симптомокомплекса при фокальной эпилепсии, нейропатической боли и фибромиалгии, но и достоверно снижает тревогу и депрессию, которые часто сопровождают указанные состояния [96, 97]. Это делает прегабалин препаратом первой линии терапии для пациентов с этими заболеваниями, что подтверждается рядом клинических руководств.
5. Тревога у пациентов с COVID-19. Согласно практическим клиническим рекомендациям группы экспертов в области консультационной психиатрии для стационарных пациентов с COVID-19 с психическими расстройствами, прегабалин может использоваться в общей схеме терапии для купирования тревоги, так как при его применении практически отсутствует клинический риск взаимодействия с препаратами терапии COVID-19 [98].

Часть исследований и обзоров по применению прегабалина при различных тревожных расстройствах представлена в табл. 2.

Прегабалин имеет отличный от других психотропных средств механизм действия (подавляет нейрональные кальциевые каналы) и доказал свою эффективность в рамках острой и противорецидивной терапии лиц с тревожными расстройствами, в том числе в качестве монотерапии. Он приводит к снижению тяжести соматических и психических симптомов тревоги, улучшению сна и редукции сопутствующих депрессивных состояний. Также к его преимуществам (по сравнению с антидепрессантами) можно отнести скорость наступления эффекта, отсутствие сексуальных нарушений и значимых взаимодействий с другими лекарственными препаратами [83]. Кроме того, прегабалин можно использовать в качестве препарата 2-й линии терапии ГТР при недостаточной эффективности СИОЗС или СИОЗН: или вместе с антидепрессантом, или после его отмены. Дозы прегабалина, одобренные для лечения ГТР, составляют 150–600 мг/сут.

**Таблица 2****Исследования, оценивавшие эффективность и безопасность прегабалина при различных тревожных расстройствах [59]**

Исследование	Состояние	К-во пациентов, длительность	Группы	Конечные точки	Основные результаты
Pande A.C. et al. (2004)	Социальная фобия	135, 10 недель	Прегабалин 150 мг/сутки Прегабалин 600 мг/сутки Плацебо	LSAS BSPS	Достоверная эффективность для прегабалина 600 мг/сутки (по обоим шкалам)
Greist J.H. et al. (2011)	Социальная фобия	153, 10 недель + 26 недель	Прегабалин 450 мг/сутки Плацебо	LSAS MFQ	Достоверное улучшение в сравнении с плацебо
Montgomery S. et al. (2013)	ГТР, социальная фобия, паническое расстройство	528, 1 год	Прегабалин 150–600 мг/сутки	CGI-S	Достоверное улучшение в сравнении с исходными значениями при хорошей переносимости
Ghai A. et al. (2012)	Предоперационная тревога	90, прием до операционного вмешательства	Прегабалин 300 мг однокр. Габапентин 900 мг однокр. Плацебо	VAS	Достоверное снижение тревоги, седация
Polat S.B. et al. (2019)	Пред- и послеоперационная тревога, боль	34, прием за 12 часов и 1 час до операции	Прегабалин 150 мг Плацебо	STAI-I	Достоверно снижает уровень предоперационной тревожности, обеспечивает послеоперационную анальгезию и уменьшает количество побочных эффектов за счет уменьшения доз анальгетиков
Hindmarch I. et al. (2005)	Сон (здоровые добровольцы)	24, 3 суток	Прегабалин 150 мг/сутки Алпразолам 1 мг/сутки Плацебо	Архитектоника сна LSEQ	Достоверное удлинение 3-й и 4-й фазы сна, общего времени сна и качества сна в группе прегабалина
Karaiskos D. et al. (2013)	Депрессия + ГТР	94, 12 недель	Антидепрессанты или антидепрессанты + прегабалин 225 мг/сутки	HDRS HAM-A	Достоверное снижение тревоги и симптомов депрессии в группе прегабалина
Anmella G. et al. (2020)	Стационарные пациенты с COVID-19 с психическими расстройствами	Анализ клинических случаев	Прегабалин	Практические клинические рекомендации группы экспертов в области консультационной психиатрии	Низкий/отсутствует клинический риск взаимодействия с препаратами терапии COVID-19

**Table 2**  
**Studies evaluating the efficacy and safety of pregabalin in various anxiety disorders [59]**

Study	Condition	Number of patients, duration	Groups	End points	Main results
Pande A.C. et al. (2004)	Social phobia	135, 10 weeks	Pregabalin 150 mg/day Pregabalin 600 mg/day Placebo	LSAS BSPS	Reliable efficacy for pregabalin 600 mg/day (on both scales)
Greist J.H. et al. (2011)	Social phobia	153, 10 weeks + 26 weeks	Pregabalin 450 mg/day Placebo	LSAS MFQ	Significant improvement over placebo
Montgomery S. et al. (2013)	GAD, social phobia, panic disorder	528, 1 year	Pregabalin 150–600 mg/day	CGI-S	Significant improvement from baseline with good tolerance
Ghai A. et al. (2012)	Preoperative anxiety	90, received before surgery	Pregabalin 300 mg single dose Gabapentin 900 mg single dose Placebo	VAS	Reliable anxiety reduction, sedation
Polat S.B. et al. (2019)	Pre- and postoperative anxiety, pain	34, received 12 hours and 1 hour before surgery	Pregabalin 150 mg Placebo	STAI-I	Reliably reduces the level of preoperative anxiety, provides postoperative analgesia and reduces the number of side effects by reducing the doses of analgesics
Hindmarch I. et al. (2005)	Sleep (healthy volunteers)	24, 3 days	Pregabalin 150 mg/day Alprazolam 1 mg/day Placebo	Sleep architectonics LSEQ	Significant lengthening of the 3rd and 4th sleep phases, total sleep time and sleep quality in the pregabalin group
Karaïskos D. et al. (2013)	Depression + GAD	94, 12 weeks	Antidepressants or Antidepressants + Pregabalin 225 mg/day	HDRS HAM-A	Significant reduction of anxiety and depression symptoms in the pregabalin group
Anmella G. et al. (2020)	Inpatients with COVID-19 with mental health problems	Analysis of clinical cases	Pregabalin	Practical clinical guidelines of a group of experts in counseling psychiatry	Low / no clinical risk of interactions with COVID-19 therapies

При назначении прегабалина следует помнить о возможном риске синдрома отмены и развития зависимости у лиц со злоупотреблением ПАВ в анамнезе [99]. Были проанализированы опубликованные в PubMed и ScienceDirect исследования 118 случаев злоупотребления или зависимости от прегабалина. Средний возраст составил 33 года, 67% случаев – мужчины. Средняя суточная доза прегабалина составила 2,9 грамма. В большинстве случаев имела место полинаркомания и присутствовали психиатрические диагнозы, помимо расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ. Почти все пациенты испытали симптомы отмены после прекращения приема прегабалина. Авторы пришли к заключению, что мужской пол, психиатрический анамнез и/или наркомания, включая опиоидную зависимость, могут быть потенциальными факторами риска для развития аддиктивного поведения, связанного с прегабалином. Они отметили, что на основании результатов тематических исследований и ограниченного числа исследований продолжаются дискуссии о вызывающем привыкание потенциале прегабалина. Однако доказательств мало, и окончательной оценки возможности злоупотребления и зависимости от прегабалина на сегодняшний день нет.



Таким образом, лечение любого патологического состояния, согласно современным представлениям, следует проводить по принципу индивидуальности и центрированности на пациенте. Соответственно, перед назначением терапии следует тщательно взвесить все ее преимущества и возможные риски с учетом каждого конкретного случая (включая коморбидные соматические заболевания, генез тревоги, успешность предыдущей терапии, повышенный риск для определенных состояний). Прегабалин обладает уникальным механизмом действия, отличающим его от других анксиолитиков при хорошей переносимости, что позволяет назначать его как в качестве основного лечения (ГТР, социальная фобия), так и в том случае, когда стандартные препараты не могут снять тревогу, привести к значимым клиническим улучшениям или плохо переносятся пациентом.



Зайченко Анна Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

## ■ ПРЕГАБАЛИН В ПРАКТИКЕ КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА

**Механизм действия.** Механизм действия прегабалина достаточно изучен. Прегабалин является структурным аналогом гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), но не взаимодействует с ГАМК-рецепторами А и В подтипов, не превращается в ГАМК и не влияет на метаболизм этого медиатора. Считается, что анксиолитический, анальгетический и другие терапевтические эффекты прегабалина реализуются за счет его селективного связывания с  $\alpha 2\text{-}\delta$ -субъединицами потенциал-зависимых кальциевых каналов на пресинаптических мембранах перевозбужденных нейронов. Ограничение поступления в клетку кальция приводит к блокаде высвобождения некоторых медиаторов возбуждающего типа, в частности глутамата и моноаминов, участвующих в механизмах формирования боли и патологической тревоги.

**Показания.** Прегабалин широко используется для лечения нейропатической боли (НБ), генерализованного тревожного расстройства (ГТР), фибромиалгии (ФМ) и других заболеваний, в частности парциальных припадков, во всем мире и одобрен к применению в 120 странах (табл. 3).

Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) утвердило прегабалин в качестве первой линии терапии НБ. Было проведено несколько клинических испытаний, которые показали эффективность и безопасность применения прегабалина в лечении диабетического полинейропатического болевого синдрома (ДПНБС). Анализируя результаты этих испытаний, можно утверждать, что применение прегабалина ведет к значительному, быстрому и длительному облегчению боли, ассоциированной с диабетической полинейропатией (ДПН) [100].

В кокрановском обзоре приведены доказательства высокого качества, свидетельствующие, что у 1 из 10 людей с сильными или умеренными болями, связанными с ФМ, в течение 12–26 недель наблюдается значительное снижение боли на треть или наполовину [101]. По данным рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований прегабалин продемонстрировал анальгезирующее

**Таблица 3**

**Основные показания к применению прегабалина в разных регионах мира**

Основные показания к применению	Регионы мира
Нейропатическая боль, связанная с диабетической полинейропатией, повреждением спинного мозга, постгерпетической невралгией; фибромиалгия; дополнительная терапия парциальных припадков у взрослых	США
Центральная и периферическая нейропатическая боль, дополнительная терапия парциальных припадков (с/без вторичной генерализации); генерализованное тревожное расстройство у взрослых	Страны ЕС
Нейропатическая боль, фибромиалгия	Япония

**Table 3**

**Main indications for the use of pregabalin in different regions of the world**

Main indications for use	Regions of the world
Neuropathic pain associated with diabetic polyneuropathy, spinal cord injury, postherpetic neuralgia; fibromyalgia; adjunctive therapy for partial seizures in adults	USA
Central and peripheral neuropathic pain, adjunctive therapy for partial seizures (with/without secondary generalization); generalized anxiety disorder in adults	EU countries
Neuropathic pain, fibromyalgia	Japan

действие у пациентов с НБ, включая исследования пациентов с ПНП, постгерпетической невралгией, нейропатической болью при поражениях спинного мозга, болевым синдромом в результате травмы и болью мультигенеза. Системный метаанализ фармакологических вмешательств при НБ свидетельствует, что в 18 из 25 исследований получены положительные результаты при применении прегабалина. В частности, в 15 исследованиях продемонстрировано статистически значимое, по сравнению с плацебо, снижение интенсивности боли на 50% [102].

**Фармакокинетика.** При пероральном приеме прегабалин быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, поступает в кровоток и беспрепятственно проникает через гематоэнцефалический барьер. В рекомендованном диапазоне доз (150–600 мг/сут, разделенных на два или три приема) прегабалин демонстрирует линейную дозозависимую фармакокинетику. Нет необходимости контролировать концентрацию препарата в плазме крови. Препарат почти не метаболизируется в печени, не связывается с белками плазмы крови и не метаболизируется с участием ферментов цитохрома P450, поэтому риски его взаимодействия с другими лекарственными средствами практически отсутствуют. Прегабалин выводится почками в неизмененном виде, поэтому у пациентов с заболеваниями почек необходима коррекция дозы.

**Генерики прегабалина.** На фармацевтическом рынке Украины представлено 15 генерических версий прегабалина. Хорошо известно, что генерики отечественного производства в ценовом аспекте доступнее оригинального препарата, чаще имеют более широкую представленность в аптеках, особенно в случае перебоев в снабжении импортными лекарственными средствами. О качестве, эффективности и безопасности генерических версий прегабалина, их сопоставимости

по лечебному действию можно говорить в условиях проведения исследований по изучению фармацевтической, фармакокинетической (син. биоэквивалентности) и терапевтической эквивалентности.

По определению FDA, лекарственные препараты считают фармацевтическими эквивалентами, если они не отличаются по составу активных ингредиентов, имеют одинаковую лекарственную форму и способ введения. Однако фармацевтический эквивалент может отличаться от оригинала по таким характеристикам, как пространственная конфигурация молекулы, состав оптических изомеров в субстанции, состав вспомогательных веществ в лекарственной форме, срок хранения и тому подобное. Один из главных методов подтверждения фармацевтической эквивалентности – тест на растворимость [103, 104].

Оценка биоэквивалентности препарата – основной вид медико-биологического контроля генерических лекарственных средств (ЛС), которые не отличаются лекарственной формой и составом действующих веществ от соответствующих оригинальных ЛС. Биоэквивалентность – это эквивалентность воспроизводимого ЛС оригинальному ЛС по фармакокинетическим параметрам. То есть биоэквивалентными признают два препарата, если в равных экспериментальных условиях они имеют одинаковую степень и скорость всасывания, распределения и выведения из организма. Исследование биоэквивалентности обычно проводят на 18–24 здоровых добровольцах в соответствии с требованиями GCP (good clinical practice, надлежащей клинической практики). Дискуссии относительно преимуществ и недостатков генерических препаратов до сих пор носят спорный характер. Крупномасштабные клинические обзоры литературы доказывают сравнимую клиническую эффективность оригинальных и генерических препаратов в условиях их доказанной эквивалентности [105, 106]. Итак, лекарственные препараты, назначаемые для фармакологической коррекции нейропатической боли, должны соответствовать указанным требованиям и быть безопасными [107].

Учитывая вышесказанное, препарат Неогабин, который производится на украинской производственной площадке фармацевтической компании Acino (Швейцария), имеющей европейский сертификат GMP (good manufacturing practice, надлежащей производственной практики), является генерическим прегабалином, хорошо известен врачам, широко используется в неврологической и психиатрической практике, имеет доказательства биоэквивалентности, полученные при изучении его фармакокинетических особенностей по сравнению с оригинальным лекарственным препаратом Лирика® (Pfizer, США).

Данные о биоэквивалентности представлены в справочном издании «Rx-index. Справочник эквивалентности лекарственных средств», который является аналогом американского справочника Orange book с шифром B1.1. Это означает, что указанное лекарственное средство является препаратом, взаимозаменяемость которого доказана путем проведения исследования *in vivo* биоэквивалентности с оригинальным лекарственным средством. К слову, несмотря на разнообразие генерических прегабалинов, представленных на украинском рынке, данные о биоэквивалентности представлены только для двух торговых марок.

Суммируя данные о терапевтической, фармакокинетической эквивалентности Неогабина, можно сделать выводы касательно его подтвержденного качества и биоэквивалентности оригинальному прегабалину, а также целесообразности его использования в медицинской практике.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

UA-NEOG-PUB-112020-055

## ■ ЛИТЕРАТУРА

- Price D.D. (2000) Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*. 288(5472): 1769-72. doi: 10.1126/science.288.5472.1769.
- Wiech K., Tracey I. (2009) The influence of negative emotions on pain: behavioral effects and neural mechanisms. *Neuroimage*. 47(3): 987-94. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.05.059.
- Dersh J., Polatin P.B., Gatchel R.J. (2002) Chronic pain and psychopathology: research findings and theoretical considerations. *Psychosom Med*. 64(5): 773-86. doi: 10.1097/01.psy.0000024232.11538.54.
- Dellemijn P., Fields H.L. (1994) Do benzodiazepines have a role in chronic pain management? *Pain* 57(2): 137-52. doi: 10.1016/0304-3959(94)90217-8
- Torrance N., Smith B.H., Bennett M.I. et al. (2006) The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain*. 7(4): 281-9.
- Bouhassira D., Lantéri-Minet M., Attal N. et al. (2008) Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 136: S380-7. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.08.013>
- Attal N., Bouhassira D., Baron R. (2018) Diagnosis and assessment of neuropathic pain through questionnaires. *Lancet Neurol*. 17: 456-66. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30071-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30071-1)
- Moulin D., Boulanger A., Williamson O.D. (2014) Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 19: 328-35. <https://doi.org/10.1155/2014/754693>
- Themistocleous A.C., Ramirez J.D., Shillo P.R. et al. (2016) The Pain in Neuropathy Study (PiNS): a cross-sectional observational study determining the somatosensory phenotype of painful and painless diabetic neuropathy. *Pain* 157:1 132-1145. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001190>.
- Vollert J., Magerl W., Baron R. et al. (2018) Pathophysiological mechanisms of neuropathic pain: comparison of sensory phenotypes in patients and human surrogate pain models. *Pain* 159: 1090-1102. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001190>.
- Finnerup N.B., Haroutounian S., Kamerman P. et al. (2016) Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*, 157: 1599-606.
- Meacham K., Shepherd A., Mohapatra D.P. et al. (2017) Neuropathic pain: central vs. peripheral mechanisms. *Current pain and headache reports*, 21(6), 28.
- Mendell J.R., Sahenk Z. (2003) Clinical Practice. Painful Sensory Neuropathy. *N Engl J Med*. 348: 1243-55.
- Wei Si-Qi, Zhuo-Ying Tao, Yang Xue et al. (2020) Peripheral Sensitization. *Peripheral Nerve Disorders and Treatment*, 131. doi: 10.5772/intechopen.90319.
- Loeser J.D., Treede R.D. (2008) The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain* 137: 473-7. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.04.025>
- Haroutounian S., Nikolajsen L., Bendtsen T.F. et al. (2014) Primary afferent input critical for maintaining spontaneous pain in peripheral neuropathy. *Pain* 155: 1272-9. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.03.022>
- Mathieson S., Maher C.G., Terwee C.B. et al. (2015) Neuropathic pain screening questionnaires have limited measurement properties. A systematic review. *J Clin Epidemiol* 68: 957-66. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.03.010>
- Tesfaye S., Boulton A.J., Dickenson A.H. (2013) Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes Care*. 36(9): 2456-65.
- Abbott C.A., Malik R.A., van Ross E.R. et al. (2011) Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care*, 34: 2220-4.
- Sorensen L., Molyneaux L., Yue D.K. (2006) The Relationship among Pain, Sensory Loss, and Small Nerve Fibers in Diabetes. *Diabetes Care*. 29: 883-7.
- Tesfaye S., Chaturvedi N., Eaton S.E. et al. (2005) Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 352:341-50 [PMID: 15673800 DOI:10.1056/NEJMoa032782]
- Becker A., Held H., Redaelli M. et al. (2010) Low back pain in primary care: costs of care and prediction of future health care utilization. *Spine (Phila Pa 1976)*. 35(18): 1714-20.
- Kesikburun B., Tezel N., Gülgönül N. et al. (2018) Impact of Neuropathic Pain on Health-Related Quality of Life and Disability in Patients with Chronic Low Back Pain. *Türk Osteoporoz Dergisi/* 24(3): 73.
- Mehra M., Hill K., Nicholl D. et al. (2012) The burden of chronic low back pain with and without a neuropathic component: A healthcare resource use and cost analysis. *J Med Econ* 15: 245-52.

25. Vos T, Flaxman A.D, Naghavi M. et al. (2012) Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380(9859): 2163–96.
26. Fishbain, D.A., Cole B, Lewis J.E. et al. (2014) What is the evidence that neuropathic pain is present in chronic low back pain and soft tissue syndromes? An evidence-based structured review. *Pain Med.* 15(1): 4–16.
27. Baron R., Binder A., Attal N. et al. (2016) Neuropathic low back pain in clinical practice. *Eur J Pain* 20(6): 861–73.
28. Arendt-Nielsen L., Morlion B., Perrot S. et al. (2018) Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *EJP* 22(2): 216–41.
29. Handelsman Y., Bloomgarden Z.T., Grunberger G. et al. (2015) American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology-Clinical Practice Guidelines for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan–2015–executive summary. *Endocr Pract.* 21(4): 413–37.
30. Attal N., Cruccu G., Baron R. et al. (2010) EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 17(9): 1113–e88.
31. Bril V., England J., Franklin G.M. et al. (2011) Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology.* 76(20): 1758–65.
32. Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L. et al. (2017) Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 40(1): 136–54.
33. NICE. (2017) Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings.
34. Snedecor S.J., Sudharshan L., Cappelleri J.C. et al. (2014) Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain practice.* 14: 167–84.
35. Zhang S.S., Wu Z., Zhang L.C. et al. (2015) Efficacy and safety of pregabalin for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 59(2): 147–59.
36. Freeman R., Durso-Decruz E., Emir B. (2008) Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care* 31: 1448–54.
37. Lesser H., Sharma U., LaMoreaux L. et al. (2004) Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology.* 63(11): 2104–10.
38. Freynhagen R., Strojek K., Griesing T. et al. (2005) Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain.* 115(3): 254–63.
39. Tolle T., Freynhagen R., Versavel M. et al. (2008) Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: a randomized, double-blind study. *Eur J Pain.* 12(2): 203–13.
40. Satoh J., Yagihashi S., Baba M. et al. (2011) Efficacy and safety of pregabalin for treating neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy: A 14 week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetic Medicine.* 28(1): 109–16.
41. Satoh J., Yagihashi S., Baba M. et al. (2011) Efficacy and safety evaluation of pregabalin treatment over 52 weeks in patients with diabetic neuropathic pain extended after a double-blind placebo-controlled trial. *J. Diabetes Investig.* 2(6): 457–63.
42. Lunn M.P., Hughes R.A., Wiffen P.J. (2014) Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *The Cochrane database of systematic reviews.* (CD007115).
43. Tesfaye S., Wilhelm S., Lledo A. et al. (2013) Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The “COMBO-DN study” – a multinational, randomized, double-blind, parallel group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain.* 154(12): 2616–25.
44. R Toelle T., Varvara R., Nimour M. et al. (2012) Pregabalin in neuropathic pain related to DPN, cancer and back pain: analysis of a 6-week observational study. *The Open Pain Journal.* 5(1).
45. Sakai Y. (2015) Neuropathic pain in elderly patients with chronic low back pain and effects of pregabalin: a preliminary study. *Asian spine journal* 9(2): 254.
46. Sakai Y., Ito K., Hida T. et al. (2015) Pharmacological management of chronic low back pain in older patients: a randomized controlled trial of the effect of pregabalin and opioid administration. *Eur. Spine J.* 24(6): 1309–17.
47. Taguchi, T., Igarashi A., Watt S. et al. (2015) Effectiveness of pregabalin for the treatment of chronic low back pain with accompanying lower limb pain (neuropathic component): a non-interventional study in Japan. *J. Pain Res.* 8 (487).
48. Morera-Dominguez C., Ceberio-Balda F., Flórez-García M. et al. (2010). A Cost-Consequence Analysis of Pregabalin versus Usual Care in the Symptomatic Treatment of Refractory Low Back Pain. *Clin. Drug Investig.* 30(8): 517–31.
49. Dark T., Flynn H.A., Rust G. et al. (2017) Epidemiology of emergency department visits for anxiety in the United States: 2009–2011. *Psychiatric services.* 1;68(3): 238–44.
50. Demyttenaere K., Bruffaerts R., Posada-Villa J. et al. (2004) Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA.* 291(21): 2581–90.
51. Kessler R.C., Ruscio A.M., Shear K. et al. (2010) Epidemiology of anxiety disorders. *Curr Topics Behav Neurosci.* 2: 21–35.
52. Baxter A.J., Vos T., Scott K.M. et al. (2014) The regional distribution of anxiety disorders: implications for the Global Burden of Disease Study 2010. *Int J Methods Psychiatr Res.* 23(4): 422–38.
53. Baxter A.J., Scott K.M., Vos T. (2013) Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychol Med.* 43(5): 897–910.
54. Charlson F., van Ommeren M., Flaxman A. et al. (2019) New WHO prevalence estimates of mental disorders in conflict settings: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet.* 394(10194): 240–8.
55. CHaban O. (2019) *Praktichna psihosomatika: diagnostichni shkali: navch. posib. 2-ge vid., vipr. i dopov.* [Practical psychosomatics: diagnostic scales: tutorial, 2<sup>nd</sup> edition]. K.: Medkniga, 111 p. 106–8.
56. Nasrallah H. (2020) The cataclysmic COVID-19 pandemic: This Changes Everything! *Current Psychiatry.* 1;19(5): 7–10.
57. CHaban O., Haustova O. (2020) Psihichne zdorov'ya v period pandemii COVID-19 (osoblivosti psihologichnoi krizi, trivogi, strahu ta trivoznih rozladiv) [Mental health in the period of COVID-19 pandemic (features of psychological crisis, anxiety, fear and anxiety disorders)]. *NeiroNews.* 3(114): 26–36.

58. Haustova O. (2019) Psihosomatichni maski trivogi [Psychosomatic masks of anxiety]. *Ukrains'kij medichnij chasopis*, 4 (1): 53–60.
59. Clark D.M. (2011) Implementing NICE guidelines for the psychological treatment of depression and anxiety disorders: the IAPT experience. *Int. Rev. Psychiatry*. 1:23(4): 318–27.
60. Haustova E., Bezsheiko V. (2015) Novye misheni v lekarstvennoy terapii trevoznykh rasstroistv: obzor preimushchestv i nedostatkov pregabalina [New targets in the drug therapy of anxiety disorders: overview of advantages and disadvantages of pregabalin]. *NeiroNews*, 1: 1–8.
61. Bandelow B., Sher L., Bunevicius R. (2012) WFSBP Task Force on Mental Disorders in Primary Care, WFSBP Task Force on Anxiety Disorders, OCD and PTSD. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psych Clin Pract*.16(2): 77–84.
62. SH CP 91 Anxiety Treatment Guidelines (For people over the age of 18 years; Version: 4). Last reviewed: December 19, 2018. *NHS Choices* [www.nhs.uk/conditions/Anxiety](http://www.nhs.uk/conditions/Anxiety)
63. Pande A.C., Crockett J.G., Feltner D.E. et al. (2003) Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *Am. J. Psychiatry*.160: 533–40.
64. Feltner D.E., Crockett J.G., Dubovsky S.J. et al. (2003) A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 23(3): 240–9.
65. Rickels K., Pollack M. H., Feltner D. E. et al. (2005) Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch. Gen. Psychiatry*. 62(9): 1022–30.
66. Pohl R.B., Feltner D.E., Fieve R.R. et al. (2005) Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. *J. Clin. Psychopharmacol.* 25(2): 151–8.
67. Montgomery S. A., Tobias K., Zornberg G.L. et al. (2006) Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J. Clin. Psychiatry*. 67(5): 771–82.
68. Kasper S., Herman B., Nivoli G. et al. (2009) Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 8-week trial. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 24(2): 87–96.
69. Feltner D., Wittchen H., Kavoussi R. et al. (2008) Long-term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 23: 18–28.
70. Montgomery S., Chatamra K., Pauer L. et al. (2008) Efficacy and safety of pregabalin in elderly people with generalised anxiety disorder. *Br J Psychiat.* 193: 38–94.
71. Hadley S.J., Mandel F.S., Schweizer E. (2012) Switching from long-term benzodiazepine therapy to pregabalin in patients with generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol.* 26(4): 461–70.
72. Baldwin D.S., Schweizer E., Xu Y. et al. (2012) Does early improvement predict endpoint response in patients with generalized anxiety disorder (GAD) treated with pregabalin or venlafaxine XR? *Eur Neuropsychopharmacol* 22(2): 137–42.
73. Bech P. (2007) Dose-response relationship of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. A pooled analysis of four placebo-controlled trials. *Pharmacopsychiat* 40(4): 163–8.
74. Lydiard R.B., Rickels K., Herman B. et al. (2010) Comparative efficacy of pregabalin and benzodiazepines in treating the psychic and somatic symptoms of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 13(2): 229–41.
75. Stein D.J., Baldwin D.S., Baldinetti F. et al. (2008) Efficacy of pregabalin in depressive symptoms associated with generalized anxiety disorder: a pooled analysis of 6 studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 18(6): 422–30.
76. Tassone D.M., Boyce E., Guyer J. et al. (2007) Pregabalin: a novel gaminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures, and anxiety disorders. *Clin Ther* 29(1): 26–48.
77. Baldwin D.S., Ajel K. (2007) The role of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder. *Neuropsychiat Dis Treat* 3(2): 185–91.
78. Ogawa S., Satoh J., Arakawa A. et al. (2012) Pregabalin treatment for peripheral neuropathic pain: a review of safety data from randomized controlled trials conducted in Japan and in the west. *Drug Saf* 35(10): 793–806.
79. Sjoberg G., Feychting K. (2010) Pregabalin overdose in adults and adolescents – experience in Sweden. *Clin Toxicol* 48(3): 282.
80. Oulis P., Masdrakis V.G., Karakatsanis N.A. et al. (2008) Pregabalin in the discontinuation of long-term benzodiazepine use: a case-series. *Int Clin Psychopharm* 23(2): 110–2.
81. Guglielmo R., Martinotti G., Clerici M. et al. (2012) Pregabalin for alcohol dependence: a critical review of the literature. *Adv Ther* 29(11): 947–57.
82. De Salas-Cansado M., Olivares J.M. et al. (2012) Pregabalin vs. SSRIs and SNRIs in benzodiazepine-refractory outpatients with generalized anxiety disorder: a post hoc cost-effectiveness analysis in usual medical practice in Spain. *Clin Outcomes Res* 4: 157–68.
83. Baldwin D.S., Ajel K., Masdrakis V. (2013) Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: update. *Neuropsychiatric Dis Treatment* 9: 883–92.
84. Bandelow B., Wedekind D., Leon T. (2007) Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: a novel pharmacologic intervention. *Expert Rev Neurother* 7(7): 769–81.
85. Pande A.C., Feltner D.E., Jefferson J.W. et al. (2004) Efficacy of the Novel Anxiolytic Pregabalin in Social Anxiety Disorder: A Placebo-Controlled, Multicenter Study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 24(2): 141–9.
86. Greist J.H., Liu-Dumav M., Schweizer E. et al. (2011) Efficacy of pregabalin in preventing relapse in patients with generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 26-week study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 26(5): 243–51.
87. Montgomery S., Emir B., Haswell H. et al. (2013) Long-term treatment of anxiety disorders with pregabalin: a 1 year open-label study of safety and tolerability. *Curr. Med. Res. Opin.* 29(10): 1223–30.
88. Kawalec P., Cierniak A., Pilc A. et al. (2014) Pregabalin for treatment of social anxiety disorder. *Expert Opin Investig Drugs*. 24(4): 585–94. doi: 10.1517/13543784.2014.979283.
89. Ghai A., Gupta M., Rana N. et al. (2012) The effect of pregabalin and gabapentin on preoperative anxiety and sedation: a double-blind study. *Anaesth. Pain Intensive Care*. 16(3): 257–61.
90. Polat S.B., Kol I.Ö., Avci O. et al. (2019) Evaluation of Preoperative Anxiolytic and Postoperative Analgesic Effects of Pregabalin Premedication. *Türkiye Klinikleri. Tıp Bilimleri Dergisi*. 39(1): 9–18.

91. Hindmarch I., Dawson J., Stanley N. (2005) A double-blind study in healthy volunteers to assess the effects on sleep of pregabalin compared with alprazolam and placebo. *Sleep*. 28: 187–93.
92. Barbanoj M.J., Clos S., Romero S. et al. (2005) Sleep Laboratory Study on Single and Repeated Dose Effects of Paroxetine, Alprazolam and Their Combination in Healthy Young Volunteers. *Neuropsychobiology*. 51: 134–47.
93. Holsboer-Trachsler E., Prieto R. (2013) Effects of pregabalin on sleep in generalized anxiety disorder. *IJNP*. 16(4): 925–36.
94. Anderson C., George D., Quante A. (2014) Pregabalin in acute treatment of anxious depression: A case series. *Psychiatry Research*. 215(1): 246–8.
95. Karaiskos D., Pappa D., Tzavellas E. et al. (2013) Pregabalin augmentation of antidepressants in older patients with comorbid depression and generalized anxiety disorder—an open-label study. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 28(1): 100–5.
96. Beyenburg S., Mitchell A.J., Schmidt D. et al. (2005) Anxiety in patients with epilepsy: Systematic review and suggestions for clinical management. *Epilepsy&Behavior*. 7(2): 161–71.
97. Arnold L.M., Crofford L.J., Martin S.A. et al. (2007) The Effect of Anxiety and Depression on Improvements in Pain in a Randomized, Controlled Trial of Pregabalin for Treatment of Fibromyalgia. *Pain Medicine*. 8(8): 633–8.
98. Anmella G., Arbelo N., Fico G. et al. (2020) COVID-19 in patients with psychiatric disorders: real-world clinical recommendations from an expert team in consultation-liaison psychiatry. *J. Affect Disord*. 1(274): 1062–7. doi: 10.1016/j.jad.2020.05.149
99. Roche S., Blaise M. (2020) Pregabalin and risk of addiction: A new care issue? *Encephale*. 46(5): 372–381. French. doi: 10.1016/j.encep.2020.02.008.
100. Parsons B. Li C., Emir B., Vinik A.I. et al. (2018) The efficacy of pregabalin for treating pain associated with diabetic peripheral neuropathy in subjects with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *J Curr Med Res Opin*. 34 (11): 2015–22. doi: 10.1080/03007995.2018.1509304
101. Derry S., Cording M., Wiffen P.J. et al. (2016) Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 9. Art. No.: CD011790. doi: 10.1002 / 14651858.CD011790.pub2
102. Frampton J.E. (2014) Pregabalin: A Review of its Use in Adults with Generalized Anxiety Disorder. *CNS Drugs* 28: 835–54.
103. Toverud E.L., Hartmann K., Håkonsen H. (2015) A Systematic Review of Physicians and Pharmacists; Perspectives on Generic Drug Use: What are the Global Challenges? *Appl Health Econ Health Policy*. 13 Suppl 1(Suppl 1): S35–45. doi: 10.1007/s40258-014-0145-2.
104. Dunne S., Shannon B., Dunne C. et al. (2013) A review of the differences and similarities between generic drugs and their originator counterparts, including economic benefits associated with usage of generic medicines, using Ireland as a case study. *BMC Pharmacol Toxicol* 14:1 10.1186/2050-6511-14-1.
105. Manzoli L., Flacco M.E., Bocchia S. et al. (2016) Generic versus brand-name drugs used in cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol*. 31(4): 351–68. doi: 10.1007/s10654-015-0104-8.
106. Unnanuntana A., Jarusriwanna A., Songcharoen P. (2017) Randomized clinical trial comparing efficacy and safety of brand versus generic alendronate (Bonmax®) for osteoporosis treatment. *PLoS One*. 12(7): e0180325. doi: 10.1371/journal.pone.0180325
107. Fraeyman J., Peeters L., Van Hal G. et al. (2015) Consumer Choice Between Common Generic and Brand Medicines in a Country with a Small Generic Market. *JMCP* 21(4): 288–96.

Поступила/Received: 06.11.2020

Контакты/Contacts: mdelwa@gmail.com, anna.zajchenko@gmail.com, 7974247@gmail.com



Лихачев С.А., Мирзоян А.Р., Белая С.А., Куликова С.Л.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Likhachev S., Mirzoyan A., Belaja S., Kulikova S.

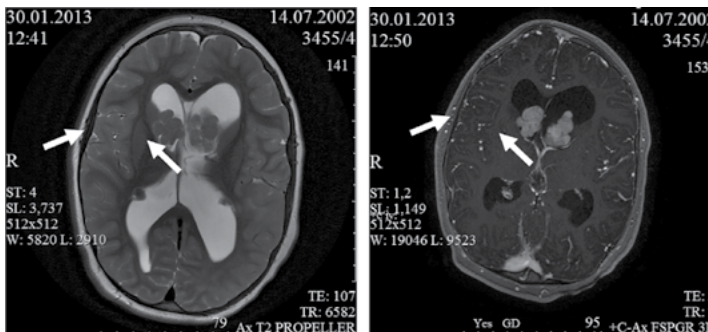
Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

## Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома при туберозном склерозном комплексе

Subependymal Giant Cell Astrocytoma  
in Tuberous Sclerosis Complex

Туберозный склероз (туберозный склерозный комплекс, болезнь Бурневилля – Прингла, ТСК) – наследственное аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное мутацией в гене TSC1 (OMIM 605284) или TSC2 (OMIM 191092), представляющее собой факотомоз с характерными гамартомами ЦНС, сердца, почек, легких, костной системы, а также специфическим поражением глаз и кожи. Характерным поражением головного мозга при ТСК являются туберы (у 80–100% пациентов с ТСК), субэпендимальные узелки (25–33%) и субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома (СЭГА) (15–20%). Туберы располагаются кортикально, но могут встречаться и в других местах, например, в мозжечке. Субэпендимальные узелки расположены рядом с хвостатым ядром, прилежащим к боковым желудочкам, а также рядом с отверстием Монро.

В 2012 г. международная группа экспертов дала определение для СЭГА как образование каудоталамической борозды размером >1 см или субэпендимальное образование с доказанным ростом независимо от размера. СЭГА редко возникают после 25 лет, в связи с чем нейровизуализация у пациентов с ТСК до 25 лет должна проводиться ежегодно. Лечение СЭГА хирургическое, также могут использоваться ингибиторы mTOR.



**В передних рогах боковых желудочков выявляются образования, накапливающие контраст: справа 24×20 мм, слева 34×26 мм**

In the anterior horns of the lateral ventricles, the formations that accumulate contrast are detected: on the right 24×20 mm, on the left 34×26 mm

---

Чернуха Т.Н., Макавичик А.А., Сидорович Э.К., Лихачев С.А., Забродец Г.В., Наumenко Д.В.  
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Charnukha T., Makavchik A., Sidorovich E., Likhachev S., Zabrodets G., Naumenko D.  
Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

## Концентрический склероз Бало: диссоциация клинических симптомов и нейровизуализационной картины

Balo Concentric Sclerosis: Dissociation of Clinical Symptoms  
and Neuroimaging Findings

Концентрический склероз Бало – редкое демиелинизирующее заболевание, впервые описанное в 1927 г. венгерским патологом Josef Balo.

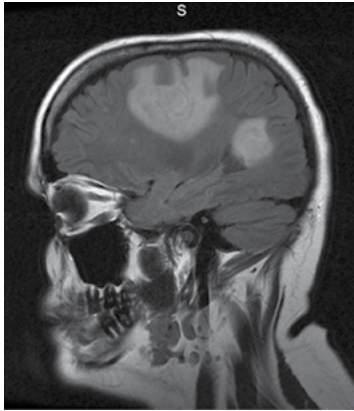
Пациентка С., 1977 г. р., предъявляла жалобы на онемение 1–3 пальцев левой кисти, верхнего края левого уха и левой половины шеи, головную боль преимущественно в левой половине головы, забывчивость.

Заболела в июне 2020 г., когда предположительно после переохлаждения появилась стреляющая боль в затылке слева. Проходила курс лечения – витамины группы В, трициклические антидепрессанты, седативные препараты – с незначительным улучшением. Спустя несколько недель появились тянущие ощущения в левой нижней половине лица, легкая асимметрия лица слева; через несколько недель присоединилась давящая головная боль, онемение в 1–3 пальцах левой руки, левом ухе.

В неврологическом статусе: сознание ясное, ориентирована правильно, адекватна. Тест MMSE 30 баллов. ЧН: зрачки D=S, нистагма нет, движения глазных яблок в полном объеме, ослаблена конвергенция ОУ, носогубные складки слегка асимметричны слева, язык по средней линии, глоточный рефлекс вызывается, мягкое небо подвижно при фокации, речь не изменена. РОА нет. Сила в конечностях – 5 баллов. Гипотрофий нет. Мышечный тонус в конечностях не изменен. Сухожильно-периостальные рефлексy на руках D=S, средней живости, коленные и ахилловы S>D. Подошвенные рефлексy снижены, четких патологических рефлексов нет. В позе Ромберга устойчива. Пальценосовую пробу выполняет с мимопопаданием слева, коленно-пяточную пробу выполняет хорошо. Гипестезия в области 1–3 пальцев левой кисти, симптом Тинеля отрицательный. Суставно-мышечная чувствительность не нарушена. Менингеальных знаков нет. Функции тазовых органов не нарушены. Походка в норме.

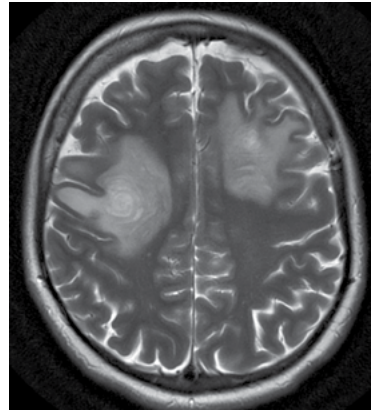
При проведении МРТ головного мозга с контрастным усилением были выявлены обширные участки повышения сигнала на T2ВИ со сложным паттерном в зоне поражения, расположенные юкстакортикально

с обеих сторон с поражением дугообразных волокон. При контрастном усилении определялось неоднородное накопление контрастного вещества в описанных участках по циркулярному типу. В шейном отделе спинного мозга определялись такого же характера очаги, накапливающие контрастное вещество. Заключение: МРТ-картина демиелинизирующего процесса в головном и шейном отделе спинного мозга



**Рис. 1. МРТ головного мозга в режиме T2 Flair**

Fig. 1. MRI of the brain in T2 Flair mode



**Рис. 2. МРТ головного мозга в режиме T2**

Fig. 2. MRI of the brain in T2 mode



**Рис. 3. МРТ спинного мозга в режиме T2**

Fig. 3. MRI of the spinal cord in T2 mode

(концентрический склероз Бало), активная фаза. МРТ головного и спинного мозга пациентки С. представлены на рис. 1–3. Анализ крови на аквапорин 4 – отрицательный.

Концентрический склероз Бало с левосторонней пирамидной недостаточностью, сенсорными нарушениями в левой руке, легкими координаторными нарушениями, стадия экзацербации. На фоне пульс-терапии метилпреднизолоном состояние улучшилось – прошло онемение левой кисти и уха, исчезла головная боль, улучшилась координация.

Данный случай представляет интерес из-за диссоциации клинических симптомов болезни и данных нейровизуализации, а также нетипичным для концентрического склероза Бало расположением очага в спинном мозге. Пациентка нуждается в дальнейшем наблюдении.

# ОФОРМИТЕ ПОДПИСКУ НА ПЕЧАТНЫЕ ИЗДАНИЯ

«Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа», «Психиатрия, психотерапия и клиническая психология»,  
«Евразийский онкологический журнал», «Педиатрия. Восточная Европа», «Офтальмология. Восточная Европа»,  
«Дерматовенерология. Косметология», «Клиническая инфектология и паразитология», «Неврология и нейрохирургия.  
Восточная Европа», «Оториноларингология. Восточная Европа», «Рецепт», «Репродуктивное здоровье. Восточная  
Европа», «Кардиология в Беларуси», «Лабораторная диагностика. Восточная Европа»,  
«Хирургия. Восточная Европа», «Стоматология. Эстетика. Инновации»



## ЧИТАЕМ С УДОВОЛЬСТВИЕМ – БЕЗ WI-FI, БЕЗ ТРАФИКА, БЕЗ ПОДЗАРЯДКИ

220049, РБ, г. Минск, ул. Кнорина, 17  
тел. 017-322-16-85  
моб. +375-44-591-00-51  
e-mail: [podpiska@recipe.by](mailto:podpiska@recipe.by)  
[www.recipe.by](http://www.recipe.by)





**КОГДА У ВАС ЕСТЬ ШАНС – ИСПОЛЬЗУЙТЕ ЕГО!**

# СТРОЦИТ



(Цитиколин 500 мг №30)

**Контролирует повреждение...  
возвращает надежду**

- ➡ Значительно улучшает восстановление функций у пациентов с острым ишемическим инсультом<sup>1</sup>
- ➡ Ускоряет процесс восстановления, а также снижает выраженность последствий ЧМТ<sup>2</sup>
- ➡ Повышает уровень внимания и сознания<sup>3</sup>
- ➡ Оказывает благоприятное действие при когнитивных и неврологических нарушениях<sup>4</sup>
- ➡ Оказывает профилактическое нейропротекторное действие



Пер. уд. МЗ РБ №10441/15/16 от 03.12.2015 г.

На правах рекламы. Лекарственный препарат. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Имеются особые условия по применению во время беременности.

**Производитель:** Sun Pharmaceutical Industries Ltd, Индия  
В Республике Беларусь 220113, г. Минск, ул. Мележа, д.1, офис 1118  
Тел./факс: (017) 364-54-57  
e-mail: [minsk-office@sunpharma.org](mailto:minsk-office@sunpharma.org)  
[www.sunpharma.com](http://www.sunpharma.com)

1. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2009; 31(3):171-176  
3. Meth Find Clin Pharmacol 1997; 19(3): 201-210

2. Journal of the Neurological Sciences 1991; 103: p. 15-18  
4. Clinical Interventions in Aging 2013; 8 131-137

