

АЛЪМАНАХ

КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

— 48 (1) • 2020 —

Ретроспективный анализ эффективности и переносимости лечения эверолимусом фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом

Характерные морфологические признаки поражения головного мозга при хронической HCV-инфекции, выявляемые на аутопсийном материале

Продепрессивный эффект леводопы в модели 6-OHDA-индуцированного гемипаркинсонизма у крыс

Взаимосвязь механизмов сна и эпилептогенеза

Роботизированная механотерапия: возможность применения экзоскелета для нижних конечностей у пациентов с нарушением функции ходьбы при рассеянном склерозе

Оценка тревожности и болевого синдрома у пациентов с пояснично-крестцовой радикулопатией в раннем реабилитационном периоде после микродискэктомии при применении различных реабилитационных программ

Клиническая гетерогенность хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии: трудности диагностики

Решение проблемы вождения автомобильного транспорта при эпилепсии – путем либерализации или ужесточения допуска?

ТЕМА НОМЕРА:

НЕВРОЛОГИЯ

АЛМАНАХ

КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал

Издается с 1998 г.

Периодичность – 8 выпусков в год

Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 48 • № 1 • 2020

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Семенов Дмитрий Юрьевич, д-р мед. наук, проф., директор ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, проф., заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Почетный член редколлегии: **Палеев Николай Романович**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Баркан Ариель, д-р мед. наук, профессор, медицинский факультет, отдел метаболизма, эндокринологии и диабета отделения нейрохирургии Мичиганского университета, содиректор Центра нейроэндокринологии и заболеваний гипофиза Мичиганского университета (Энн-Арбор, США)

Белюсова Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии и гепатологии, зав. кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук, руководитель Центра новых хирургических технологий ФГБУ «ННИИП им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск, Россия)

Брагин Анатолий Григорьевич, д-р биол. наук, научный сотрудник Центра по эпилепсии, отделение неврологии Калифорнийского университета (Лос-Анджелес, США)

Бухфельдер Михаэль, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения нейрохирургии Университетской клиники г. Эрланген (Эрланген, Германия)

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)

Вольфенбюттель Брюс, д-р мед. наук, профессор, руководитель Департамента эндокринологии Университетского медицинского центра Гронингена (Гронинген, Нидерланды)

Голухова Елена Зеликовна, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения неинвазивной аритмологии ФГБУ «ННПЦСХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (Москва, Россия)

Густина Андреа, д-р мед. наук, президент Европейского общества эндокринологов, профессор кафедры эндокринологии, Университет Вита Салюте Сан-Раффаэле (Милан, Италия)

Давыдов Михаил Михайлович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, зав. хирургическим торакальным отделением НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Де Херт Стефан, д-р мед. наук, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии, профессор кафедры анестезиологии и периперативной медицины Гентского университета (Гент, Бельгия)

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук, руководитель 3-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России (Москва, Россия)

Киров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России (Архангельск, Россия)

Научный редактор выпуска

Котов Алексей Сергеевич, д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Литвинов Рустем Игоревич, д-р мед. наук, профессор, старший исследователь отдела клеточной биологии и биологии развития медицинского факультета Пенсильванского университета (Филадельфия, США)

Лобзин Юрий Владимирович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург, Россия)

Майр Йоханнес, д-р мед. наук, профессор, консультант по детской хирургии отделения детской хирургии Педиатрической клиники Университета Базеля (Базель, Швейцария)

Мельниченко Галина Афанасьевна, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Мурешану Дафин Ф., д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой и клиникой неврологии медицинского факультета Медико-фармацевтического университета г. Клуж-Напока (Клуж-Напока, Румыния)

Наймарк Олег Борисович, д-р физ.-мат. наук, профессор, зав. лабораторией физических основ прочности ИМСС УрО РАН – филиал ФИЦ УрО РАН (Пермь, Россия)

Нероев Владимир Владимирович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России (Москва, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук, зав. отделением анестезиологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор, генеральный директор ФГБУ ФНЦРИ им. Г.А. Альбрехта Минтруда России (Санкт-Петербург, Россия)

Райниш Уолтер, д-р мед. наук, отделение гастроэнтерологии и гепатологии отдела внутренних болезней № 3 Венского медицинского университета (Вена, Австрия)

Романко Юрий Сергеевич, д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины Сеченовского университета (Москва, Россия)

Шахова Наталия Михайловна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биофотоники, отдел радиофизических методов в медицине, отделение нелинейной динамики и оптики, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр ИФФ РАН» (Нижегород, Россия)

Шишацкая Екатерина Игоревна, профессор РАН, д-р биол. наук, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории хемоавтотрофного биосинтеза Института биофизики Сибирского отделения Российской академии наук – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН (Красноярск, Россия)

Ян Чи, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения челюстно-лицевой хирургии Шанхайского 9-го народного госпиталя, Шанхайский университет Цзяо Тун (Шанхай, Китай)

Содержание

Оригинальные статьи

Григорьева А.В., Дорофеева М.Ю., Перминов В.С.,
Белосова Е.Д.

**Ретроспективный анализ эффективности
и переносимости лечения эверолимусом
фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной
с туберозным склерозом** 1

Геворкян А.А., Котов С.В., Лиждвой В.Ю.

**Роботизированная механотерапия: возможность
применения экзоскелета для нижних конечностей
у пациентов с нарушением функции ходьбы при
рассеянном склерозе** 7

Блохина В.Н., Меликян Э.Г.

**Оценка тревожности и болевого синдрома
у пациентов с пояснично-крестцовой
радикулопатией в раннем реабилитационном
периоде после микродискэктомии при применении
различных реабилитационных программ** 13

Каримова О.С., Морозова А.Ю., Зоркина Я.А.,
Зубков Е.А., Ушакова В.М., Абрамова О.В., Чехонин В.П.

**Продепрессивный эффект леводопы в модели
6-OHDA-индуцированного гемипаркинсонизма
у крыс** 22

Майбогин А.М.

**Характерные морфологические признаки
поражения головного мозга при хронической
НСV-инфекции, выявляемые на аутопсийном
материале** 34

Обзор

Кожокару А.Б., Власов П.Н., Орлова А.С.

Взаимосвязь механизмов сна и эпилептогенеза 44

Ризванова А.С., Гришина Д.А., Супонева Н.А.

**Клиническая гетерогенность хронической
воспалительной демиелинизирующей
полинейропатии: трудности диагностики** 56

Точка зрения

Пономарева И.В., Герцен А.П., Лапина М.Н.,
Шерман М.А.

**Решение проблемы вождения автомобильного
транспорта при эпилепсии – путем либерализации
или ужесточения допуска?** 65

Белова Ю.А.

**Комментарий к статье «Решение проблемы
вождения автомобильного транспорта при
эпилепсии – путем либерализации
или ужесточения допуска?»** 73

Подписной индекс 81988

Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в системе

Российского индекса научного цитирования

(РИНЦ): www.elibrary.ru

© 2019 ГБУЗ МО МОНИКИ

им. М.Ф. Владимирского

www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)

ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» входит
в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные
научные результаты диссертаций на соискание
ученой степени кандидата наук, на соискание
ученой степени доктора наук (Перечень ВАК).

Шифры научных специальностей:

14.01.02 – Эндокринология (медицинские науки)

14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские
науки)

14.01.05 – Кардиология (медицинские науки)

14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки)

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия
(медицинские науки)

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных публикаций.

Полная или частичная перепечатка или размно-
жение каким-либо способом статей и иллюстра-
ций допускается только с письменного разреше-
ния редакции.

Адрес редакции:

129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8

Тел.: +7 (495) 688 32 41

E-mail: o_papara@monikiweb.ru

www.almclinmed.ru

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 48 • Number 1 • 2020

EDITOR-IN-CHIEF

Dmitriy Yu. Semenov, MD, PhD, Professor, Director of MONIKI
(Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor

Anton V. Molochkov, MD, PhD, Prof., Deputy Director on Science
and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

Science Editor

Alexey S. Kotov, MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty,
MONIKI (Moscow, Russia)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Honourable Member: **Nikolay R. Paleev**, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor,
Head of Chair of Therapy, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Ariel L. Barkan, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery, Department of Medicine,
Division of Metabolism, Endocrinology and Diabetes, Department of Neurosurgery, Co-director of
Pituitary and Neurosurgery Center, University of Michigan (Ann Arbor, USA)

Elena A. Belousova, MD, PhD, Professor, Head of Department of Gastroenterology and Hepatology,
Head of Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Alexandr V. Bogachev-Prokophiev, MD, PhD, Head of Center of the New Surgical Technologies
of NMRC named after E.N. Meshalkin (Novosibirsk, Russia)

Anatol J. Bragin, PhD, Epilepsy Center, Department of Neurology, University of California (Los
Angeles, USA)

Michael Buchfelder, MD, PhD, Professor, Head of Department of Neurosurgery, University Hospital
Erlangen (Erlangen, Germany)

Yury A. Vasyuk, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical Functional Diagnostics, MSUMD
(Moscow, Russia)

Bruce H.R. Wolffenbuttel, MD, PhD, Professor of Endocrinology and Metabolism, Head of
Department of Endocrinology, University Medical Center Groningen (Groningen, Netherlands)

Elena Z. Golukhova, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Department of Non-
Invasive Arrhythmology, BSCCS (Moscow, Russia)

Andrea Giustina, MD, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology,
Vita-Salute San Raffaele University (Milan, Italy)

Mikhail M. Davydov, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Head of Department of Thoracic
Surgery, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin RCRC (Moscow, Russia)

Stefan De Hert, MD, PhD, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of
Anaesthesiology and Perioperative Medicine, Ghent University (Gent, Belgium)

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD, Head of the 3rd Department of Neurology, Research Center of
Neurology (Moscow, Russia)

Oksana M. Drapkina, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of NMRCPM
(Moscow, Russia)

Mikhail Yu. Kirov, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Anesthesiology and Intensive Care
Medicine, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

Nikolay E. Kushlinskii, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Clinical
Biochemistry Laboratory, N.N. Blokhin RCRC (Moscow, Russia)

Rustem I. Litvinov, MD, PhD, Professor, Senior Research Investigator, Department of Cell and
Developmental Biology, School of Medicine, University of Pennsylvania (Philadelphia, USA)

Yurii V. Lobzin, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Scientific and Clinical
Center of Children's Infections (Saint Petersburg, Russia)

Johannes Mayr, MD, Professor of Pediatric Surgery, Department of Pediatric Surgery, University
Children's Hospital Basel (Basel, Switzerland)

Galina A. Mel'nichenko, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Institut of
Clinical Endocrinology, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia)

Dafin F. Muresanu, MD, PhD, MBA, FANA, Professor, Chairman of the Neurosciences Department,
Faculty of Medicine, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca (Cluj-Napoca,
Romania)

Oleg B. Naimark, ScD in Phys.-Math., Professor, Head of Laboratory of Physical Foundation of
Strength, Institute of Continuous Media Mechanics of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences
(Perm, Russia)

Vladimir V. Neroev, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Helmholtz
Research Institute of Eye Diseases (Moscow, Russia)

Alexey M. Ovezov, MD, PhD, Head of Department of Anaesthesiology, Head of Chair of
Anaesthesiology and Reanimatology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Gennadiy N. Ponomarenko, MD, PhD, Professor, General Director of Federal Research Center of
Prosthetics and Rehabilitation of the Disabled named after G.A. Albrecht, Ministry of Labour and Social
Protection (Saint Petersburg, Russia)

Walter Reinisch, MD, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal
Medicine III, Medical University of Vienna (Vienna, Austria)

Yury S. Romanko, MD, PhD, Professor, Chair of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Institut
of Clinical Medicine, Sechenov University (Moscow, Russia)

Natalia M. Shakhova, MD, PhD, Leading Research Fellow, Biophotonics Laboratory, IAP RAS
(Nizhny Novgorod, Russia)

Ekaterina I. Shishatskaya, Professor of Russ. Acad. Sci., ScD in Biology, PhD, Leading Research
Fellow, Laboratory of Chemoautotrophic Biosynthesis, Biophysics Institute of the Siberian Branch of the
RAS (Krasnoyarsk, Russia)

Chi Yang, DDS, PhD, Professor, Head of Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shanghai Ninth
People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University (Shanghai, PRC)

TOPIC OF THE ISSUE:

NEUROLOGY

Almanac of Clinical Medicine.
2020; 48 (1)

Content

Articles

*A.V. Grigoryeva, M.Yu. Dorofeeva, V.S. Perminov,
E.D. Belousova*

A retrospective analysis of the efficacy and tolerability of treatment with everolimus in treatment-refractory epilepsy associated with tuberous sclerosis 1

A.A. Gevorkyan, S.V. Kotov, V.Yu. Lizhdvov

Robotic mechanotherapy: the possibility to use an exoskeleton for lower limb rehabilitation in patients with multiple sclerosis and impaired walking function 7

V.N. Blokhina, E.G. Melikyan

Assessment of anxiety and pain in patients with lumbosacral radiculopathy at the early stage of rehabilitation with various rehabilitation programs after microdiscectomy 13

*O.S. Karimova, A.Yu. Morozova, Ya.A. Zorkina,
E.A. Zubkov, V.M. Ushakova, O.V. Abramova,
V.P. Chekhonin*

The pro-depressive effect of levodopa in a 6-OHDA-induced hemiparkinsonism rat model 22

A.M. Maybogin

Characteristic morphological signs of the brain damage during chronic hepatitis C virus infection identified in autopsy samples 34

Review Article

A.B. Kozhokaru, P.N. Vlasov, A.S. Orlova

The relationship of sleep mechanisms and epileptogenesis 44

A.S. Rizvanova, D.A. Grishina, N.A. Suponeva

Clinical heterogeneity of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: diagnostic challenges 56

Point of View

I.V. Ponomareva, A.P. Gerzen, M.N. Lapina, M.A. Sherman

To solve the problem of driving a car in epilepsy: by liberalization or by tightening the license? 65

Yu.A. Belova

Comment on «To solve the problem of driving a car in epilepsy: by liberalization or by tightening the license?» 73

Subscription index 81988
in the united Pressa Rossii catalogue

The journal is indexed by Russian Index of Scientific
Citation (RISC): www.elibrary.ru

© 2019 MONIKI
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications. Registration certificate ПИ № ФС77-34730 was issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is included in the List of leading referred journals, recommended by VAK (Higher Attestation Committee) for publication of scientific results of dissertations for the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible for claims made in the advertisements published in the journal.

All articles published in this journal are protected by copyright, which covers the exclusive rights to reproduce and distribute the article. No material published in this journal may be reproduced photographically or stored on microfilm, in electronic data base, on video discs, etc., without first obtaining written permission from the publisher (respective of the copyright owner if other than MONIKI).

Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,
61/2-8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_parpara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru



Оригинальная статья

Ретроспективный анализ эффективности и переносимости лечения эверолимусом фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом

Григорьева А.В.¹ • Дорофеева М.Ю.¹ • Перминов В.С.¹ • Белоусова Е.Д.¹

Григорьева Антонина Васильевна – мл. науч. сотр. отдела психоневрологии и эпилептологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5669-9699>

✉ 123181, г. Москва, ул. Исаковского, 29/3–8, Российская Федерация.
Тел.: +7 (903) 762 08 15.
E-mail: ton.grigorjewa2010@yandex.ru

Дорофеева Марина Юрьевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отдела психоневрологии и эпилептологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7879-315X>

Перминов Владислав Степанович – канд. мед. наук, заведующий психоневрологическим отделением № 1¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5393-1851>

Белоусова Елена Дмитриевна – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела психоневрологии и эпилептологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3594-6974>

¹ ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 125412, г. Москва, ул. Талдомская, 2, Российская Федерация

Обоснование. Туберозный склероз (ТС) представляет собой аутосомно-доминантное мультисистемное заболевание, характеризующееся гамартомами многих органов. Фармакорезистентная эпилепсия (ФЭ) встречается у 60% пациентов с ТС. Результаты исследования EXIST-3 показали эффективность терапии ФЭ ингибитором mTOR эверолимусом у больных ТС. В Российской Федерации препарат одобрен с 2017 г. для лечения ФЭ, ассоциированной с ТС, у пациентов старше 2 лет. **Цель** – оценить эффективность эверолимуса для лечения фармакорезистентных судорог, опосредованных с комплексом ТС. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных медицинской документации – историй болезни 89 пациентов с ТС, госпитализированных с ФЭ в отделение психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева с ноября 2016 по декабрь 2018 года. Пациенты были распределены в 3 группы в зависимости от показания, по которому получали эверолимус: 1) ФЭ – 17 пациентов, 2) субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома диаметром более 1 см в сочетании с ФЭ (ФЭ+СЭГА) – 64, 3) почечная ангиомиолипома более 3 см в диаметре в сочетании с ФЭ (ФЭ+АМЛ) – 8. Средний возраст составил 7,9 года (от 2 до 34 лет). Мужчин было 45 (50,6%), женщин – 44 (49,4%). Продолжительность

терапии составила от 6 месяцев до 5 лет. Доза препарата – 8 мг/м². Фокальная эпилепсия преобладала над эпилептическими спазмами: 60 (67,4%) и 29 (32,6%) человек соответственно. **Результаты.** Процент респондеров в группе ФЭ составил 9/17 (52,9%), в группе ФЭ+СЭГА – 16/64 (25%), в группе ФЭ+АМЛ – 4/8 (50%). Наиболее частым нежелательным явлением был стоматит (от легкой до умеренной степени) – 40,5%. **Заключение.** Эверолимус представляется новым важным препаратом для лечения рефрактерной эпилепсии у пациентов с ТС. Лечение эверолимусом безопасно и хорошо переносится.

Ключевые слова: фармакорезистентная эпилепсия, туберозный склероз, эверолимус

Для цитирования: Григорьева АВ, Дорофеева МЮ, Перминов ВС, Белоусова ЕД. Ретроспективный анализ эффективности и переносимости лечения эверолимусом фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом. Альманах клинической медицины. 2020;48(1):1–6. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-003.

Поступила 02.09.2019; доработана 13.01.2020; принята к публикации 30.01.2020; опубликована онлайн 06.02.2020

Туберозный склероз (ТС) – генетически детерминированное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся полисистемным поражением. Основным клиническим признаком заболевания считается возникновение доброкачественных опухолей (гамарт) в любой системе органов. Заболеваемость оценивается как 1 на 6000 новорожденных. Болезнь затрагивает более

1 млн по всему миру [1, 2]. Механизм патогенеза ТС состоит в мутациях в генах *TSC1* и *TSC2* с потерей их функции и вызванной этим патологической активацией киназы mTOR (англ. mammalian target of rapamycin – мишень рапамицина млекопитающих). Киназа выступает ключевым регулятором роста и пролиферации клеток. Повышение ее активности приводит к aberrантным связям аксонов и дендритов, увеличению размеров



нейронов, снижению миелинизации и возникновению синаптической дисфункции [3, 4]. Избыточная активация mTOR играет ключевую роль в патогенезе не только ТС, но и различных злокачественных новообразований [4].

Эпилепсия – наиболее распространенный неврологический симптом ТС, развивающийся у 80–90% больных [5]. У пациентов с ТС эпилепсия часто бывает тяжелой и фармакорезистентной. Отмечается также высокий процент рецидивов приступов на фоне терапии [6].

Примерно 60% пациентов становятся невосприимчивыми к обычным противосудорожным препаратам, что актуализирует разработку более эффективных методов лечения [7]. Раннее начало приступов и их фармакорезистентность определяют прогноз интеллектуального развития пациентов с ТС, то есть способствуют развитию умственной отсталости и расстройств аутистического спектра [7].

В экспериментальных моделях ТС ингибитор mTOR рапамицин продемонстрировал хороший противоопухолевый эффект [8]. Применение рапамицина и его производного эверолимуса приводило к нормализации размеров клеток головного мозга. Был также обнаружен противосудорожный эффект [9, 10]. Ингибиторы mTOR улучшали синаптическую функцию, миелинизацию и поведенческий дефицит, включая функции обучения, памяти и аутистические свойства [11–14]. В 2007 г. была инициирована I–II фаза клинических испытаний ингибитора mTOR эверолимуса при субэпендимальных гигантоклеточных астроцитомах (СЭГА), ассоциированных с ТС. Первое исследование носило название EXIST-1 (англ. Examining everolimus in a Study of TSC – исследование эверолимуса при ТС), второе (EXIST-2, 2017 год) было посвящено лечению эверолимусом ангиомиолипом почек (АМЛ). При проведении двух вышеуказанных исследований наряду с уменьшением размеров СЭГА и АМЛ почек было выявлено положительное влияние эверолимуса на снижение частоты эпилептических приступов [15]. Именно поэтому было инициировано исследование эффективности эверолимуса в качестве дополнительной терапии эпилептических приступов у пациентов с ТС, получившее название EXIST-3 [16, 17]. Результаты исследования EXIST-3 показали, что эверолимус приводит к статистически и клинически значимому снижению числа эпилептических приступов у пациентов с ТС. Основываясь на положительных результатах этого исследования, Европейская медицинская ассоциация (ЕМА) зарегистрировала

эверолимус в качестве вспомогательного средства для лечения фармакорезистентной эпилепсии (ФЭ), ассоциированной с ТС.

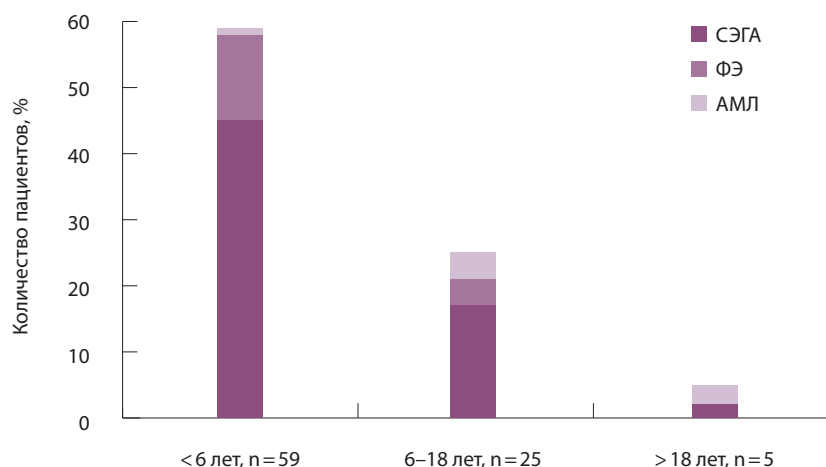
В Российской Федерации эверолимус был зарегистрирован в 2012 г. в качестве лечения СЭГА и АМЛ, ассоциированных с ТС. А с 2017 г. эверолимус стал применяться при ФЭ, ассоциированной с ТС, у пациентов старше 2 лет. Наше учреждение принимало участие во всех трех международных исследованиях эффективности эверолимуса и является референсным центром по оказанию помощи детям с ТС. В этой связи представляется интересным обобщение нашего опыта применения эверолимуса в условиях обычной клинической практики при ФЭ у пациентов с ТС.

Материал и методы

Исследование носило открытый наблюдательный ретроспективный характер. Проанализированы данные медицинской документации за период с ноября 2016 по декабрь 2018 г. – 89 историй болезни пациентов с эпилепсией, ассоциированной с ТС, получавших эверолимус и наблюдавшихся в отделении психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Большей части пациентов с ФЭ эверолимус назначался по показанию прогрессирования опухолей (СЭГА и АМЛ). С учетом этого пациенты были разделены на 3 группы: 64 пациента составили группу СЭГА, 8 – АМЛ, 17 препарат назначался по показанию ФЭ. Распределение пациентов по возрастным группам и показаниям к применению эверолимуса показано на рисунке. Среди пациентов мальчиков было 45, девочек – 44.

Фармакорезистентность эпилепсии оценивалась в соответствии с общепризнанными критериями резистентности (P. Kwan и M.J. Brodie), сформулированными как невозможность достичь контроля над приступами при использовании двух «адекватных» схем применения противосудорожных препаратов в качестве монотерапии или комбинации [10]. В случае эпилепсии при ТС установление ее резистентности должно проводиться в кратчайшие сроки после диагностики эпилепсии. Это обусловлено тем, что эпилептические приступы резистентны к антиэпилептической терапии у трети больных ТС.

Эверолимус назначался как дополнение к уже применяемой противосудорожной терапии, при этом в течение периода наблюдения состав и дозы препаратов не менялись. В целом пациенты получали от одного до трех противосудорожных препаратов. В группе ФЭ 58,8% пациентов



Показания к назначению эверолимуса в разных возрастных группах; АМЛ – ангиомиолипома, СЭГА – субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома, ФЭ – фармакорезистентная эпилепсия

получали комбинацию из трех противосудорожных препаратов. Эверолимус назначался из расчета средней терапевтической дозы – 8 мг/м². Средний возраст назначения препарата в группе ФЭ – 5 лет. Возраст пациентов варьировал от 2 до 38 лет. Назначение эверолимуса преобладало в возрастном диапазоне до 6 лет – n = 59 (66,3%). Демографические характеристики пациентов и данные по эпилепсии приведены в табл. 1.

Оценка эффективности терапии проводилась через 12 месяцев с момента назначения

эверолимуса. К пациентам, ответившим на терапию эверолимусом, относились те, у кого прекращались эпилептические приступы или их частота сокращалась на 50% и более. Дополнительно анализировали процент пациентов с полным прекращением приступов, а также со снижением частоты приступов менее чем на 50%. Число приступов определяли по дневникам приступов, которые вели родители ребенка. При невозможности очного визита допускался «телефонный визит». В этом случае переносимость препарата оценивали на основании активных жалоб пациентов и их родителей.

Все пациенты и/или их законные представители (родители несовершеннолетних) подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку данных выполняли в программе Microsoft Excel 2019 для Windows. Проводили анализ эффективности, переносимости, побочных действий терапии, а также сравнение групп процента респондеров. Для переменных рассчитывали абсолютные (n) и относительные (%) частоты.

Результаты

Эффективность эверолимуса

В общей группе пациентов процент респондеров составил 29/89 (32,5%). При этом полное прекращение приступов отмечалось у 11/89 (12,3%),

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика пациентов с туберозным склерозом и эпилепсией, получавших эверолимус (n = 89)

Характеристика	Группы		
	ФЭ, n = 17 (19,1%)	СЭГА, n = 64 (71,9%)	АМЛ, n = 8 (9%)
Женский пол, абс. (%)	10 (58,8)	30 (46,9)	5 (62,5)
Мужской пол, абс. (%)	7 (41,2)	34 (53,1)	3 (37,5)
Младше 6 лет, абс. (%)	13 (76,5)	45 (70,3)	1 (12,5)
Старше 6 лет, абс. (%)	4 (23,5)	19 (29,7)	7 (87,5)
Медиана дебюта эпилепсии, мес. (лет)	4,7	18,45 (1,5)	36,8 (3,1)
Фокальные приступы, абс. (%)	9 (52,9)	44 (68,8)	7 (87,5)
Эпилептические спазмы, абс. (%)	8 (47,1)	20 (31,2)	1 (12,5)
Количество сопутствующих ПЭП, абс. (%)			
1	1 (5,9)	17 (26,6)	3 (37,5)
2	5 (29,4)	23 (35,9)	4 (50)
3	10 (58,8)	19 (29,7)	1 (12,5)
4	1 (5,9)	5 (7,8)	0

АМЛ – ангиомиолипома, ПЭП – противосудорожный препарат, СЭГА – субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома, ФЭ – фармакорезистентная эпилепсия

**Таблица 2.** Эффективность эверолимуса в лечении эпилепсии при туберозном склерозе в разных группах исследования, абс. (%)

Эффективность	Группа			Всего (n = 89)
	ФЭ (n = 17)	СЭГА (n = 64)	АМЛ (n = 8)	
Отсутствие приступов (100%)	3 (17,6)	7 (11)	1 (12,5)	11 (12,3)
Снижение числа приступов на 50% и более	6 (35,3)	9 (14)	3 (37,5)	18 (20,2)
Снижение числа приступов менее 50%	3 (17,6)	9 (14)	1 (12,5)	13 (14,6)
Без эффекта	5 (29,5)	39 (61)	3 (37,5)	47 (52,8)

АМЛ – ангиомиолипома, ПЭП – противосудорожный препарат, СЭГА – субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома, ФЭ – фармакорезистентная эпилепсия

сокращение числа приступов на 50% и более – у 18/89 (20,2%). Число приступов не сокращалось или сокращалось менее чем на 50% у 47/89 (52,8%) и 13/89 (14,6%) соответственно. Данные по эффективности препарата в отдельных группах исследования приведены в табл. 2.

Переносимость эверолимуса

Большинство пациентов, получавших эверолимус, испытали хотя бы один побочный эффект. Наиболее частым из них и основной причиной кратковременного снижения дозы или прерывания приема препарата был стоматит – у 36/89 (40,5%). Зарегистрированы также побочные проявления, такие как повышение трансаминаз и температуры, бронхит, диарея, нарушение менструального цикла, сыпь на руках,

протеинурия (табл. 3). Большая часть побочных эффектов имела легкую или среднюю степень тяжести, они купировались либо снижением дозы, либо коротким перерывом в приеме препарата и не требовали дополнительного лечения. Развитие побочных эффектов наиболее часто происходило в первый год приема препарата. Далее, с каждым годом лечения, частота их развития снижалась.

Наиболее неблагоприятные события отмечались у двоих пациентов в связи с развитием пневмонии (2,2%). На короткое время препарат был отменен, после излечения от воспалительного заболевания прием эверолимуса восстановлен. У 9 (10,1%) пациентов побочных эффектов, связанных с приемом препарата, не зарегистрировано.

Обсуждение и заключение

Туберозный склероз является мультисистемным заболеванием. Эверолимус – препарат, воздействующий на основное патогенетическое звено, соответственно, он может оказывать позитивное влияние на разные опухоли и разные системы органов у одного пациента: кожу, сердце, почки и др. Назначая препарат по показанию опухолей головного мозга или почек, мы можем получить положительный эффект в отношении эпилепсии, что и доказывает наше исследование. Применение эверолимуса позволило добиться исчезновения приступов у 11 (12,3%) пациентов, при этом процент респондеров по назначению АМЛ составил 50%, а СЭГА – лишь 25%. Дозы препаратов при АМЛ и СЭГА разные, возможно, в этом причина разного уровня респондеров. Доза препарата по показанию АМЛ составляет 10 мг в сутки, в отличие от СЭГА, назначается из расчета средней терапевтической дозы – 8 мг/м².

В исследовании EXIST-3, в которое вошли 366 пациентов, терапия эверолимусом также

Таблица 3. Частота побочных эффектов эверолимуса (n = 89)

Побочный эффект	Частота, абс. (%)
Стоматит	36 (40,5)
Частые острые респираторные вирусные инфекции	21 (23,6)
Повышение трансаминаз	4 (4,5)
Повышение температуры	4 (4,5)
Хронический бронхит	4 (4,5)
Диарея	3 (3,5)
Нарушение менструального цикла	2 (2,2)
Пневмония	2 (2,2)
Сыпь на руках	2 (2,2)
Протеинурия	2 (2,2)
Побочные эффекты отсутствовали	9 (10,1)



проводилась в течение 2 лет. При этом 117 из них получали низкие дозы препарата (от 3 до 7 нг/мл), 130 – «высокие» дозы (от 9 до 15 нг/мл), 119 пациентов получали плацебо [14]. Отсутствие приступов к концу второго года отмечалось у 11,1%. В нашем исследовании прекращение приступов было примерно у такого же процента пациентов – 11/89 (12,3%).

В EXIST-3 процент респондеров составляет 51,1%, в нашем исследовании – 52,9%.

В нашем исследовании, как и в EXIST-3, среди побочных явлений преобладал стоматит (40,5%). Процент развития пневмонии в нашей работе был 2,2%, в EXIST-3 – 1,7%.

Таким образом, в открытом наблюдательном ретроспективном исследовании с участием российских пациентов с эпилепсией и ТС была продемонстрирована существенная польза непрерывного применения эверолимуса в течение 2 лет. Несмотря на общеизвестные ограничения дизайна открытых наблюдательных исследований (особенно ретроспективных), наше исследование

подтверждает целесообразность лечения резистентных судорог при ТС ингибитором mTOR. Нам представляется важным и факт дополнительной противосудорожной эффективности эверолимуса у пациентов с опухолями головного мозга и почек. К сожалению, вопрос о длительности приема препарата остается открытым. Мы до сих пор не знаем, в течение какого периода продолжать терапию в случаях наличия ремиссии по приступам, каков процент рецидивов после отмены эверолимуса. Необходимы дальнейшие исследования, результаты которых позволят ответить на эти вопросы.

Выводы

- Эверолимус существенно расширяет возможности врача в лечении фармакорезистентной эпилепсии при ТС.
- Назначая эверолимус по другим показаниям (СЭГА, АМЛ), мы можем получить дополнительную эффективность в виде облегчения течения эпилепсии. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

А.В. Григорьева – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; М.Ю. Дорофеева – анализ результатов, редактирование рукописи; В.С. Перминов – получение данных для анализа, работа над текстом;

Е.Д. Белоусова – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Белоусова ЕД, Дорофеева МЮ, Пивоварова АМ, Катышева ОВ. Диагностика tuberous sclerosis. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(10): 89–95. doi: 10.17116/jnevro201511510189-95. [Belousova ED, Dorofeeva MYu, Pivovarov AM, Katusheva OV. [Diagnosis of tuberous sclerosis complex]. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2015;115(10):89–95. Russian. doi: 10.17116/jnevro201511510189-95.]
2. Franz DN, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R, Curatolo P, de Vries PJ, Dlugos DJ, Voi M, Fan J, Vauray A, Pelov D, French JA. Everolimus for treatment-refractory seizures in TSC: Extension of a randomized controlled trial. Neurol Clin Pract. 2018;8(5):412–20. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000514.
3. Li M, Zhou Y, Chen C, Yang T, Zhou S, Chen S, Wu Y, Cui Y. Efficacy and safety of mTOR inhibitors (rapamycin and its analogues) for tuberous sclerosis complex: a meta-analysis. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):39. doi: 10.1186/s13023-019-1012-x.
4. Franz DN, Capal JK. mTOR inhibitors in the pharmacologic management of tuberous sclerosis complex and their potential role in other rare neurodevelopmental disorders. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):51. doi: 10.1186/s13023-017-0596-2.
5. Overwater IE, Rietman AB, van Eeghen AM, de Wit MCY. Everolimus for the treatment of refractory seizures associated with tuberous sclerosis complex (TSC): current perspectives. Ther Clin Risk Manag. 2019;15:951–5. doi: 10.2147/TCRM.S145630.
6. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. Lancet Neurol. 2015;14(7): 733–45. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00069-1.
7. Overwater IE, Bindels-de Heus K, Rietman AB, Ten Hoopen LW, Vergouwe Y, Moll HA, de Wit MC. Epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: Chance of remission and response to antiepileptic drugs. Epilepsia. 2015;56(8):1239–45. doi: 10.1111/epi.13050.
8. Lipton JO, Sahin M. The neurology of mTOR. Neuron. 2014;84(2):275–91. doi: 10.1016/j.neuron.2014.09.034.
9. Wong M. A critical review of mTOR inhibitors and epilepsy: from basic science to clinical trials. Expert Rev Neurother. 2013;13(6):657–69. doi: 10.1586/ern.13.48.
10. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med. 2000;342(5): 314–9. doi: 10.1056/NEJM200002033420503.
11. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. Epilepsia. 2010;51(7):1236–41. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02474.x.
12. Curatolo P. Mechanistic target of rapamycin (mTOR) in tuberous sclerosis complex-associated epilepsy. Pediatr Neurol. 2015;52(3):281–9. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.028.
13. Stafstrom CE, Hagerman PJ, Pessah IN. Pathophysiology of epilepsy in autism spectrum disorders. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies [Internet]. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. Available



from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98169/>.

14. Krueger DA, Care MM, Holland K, Agricola K, Tudor C, Mangeshkar P, Wilson KA, Byars A, Sahmoud T, Franz DN. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1801–11. doi: 10.1056/NEJMoa1001671.
15. Wang S, Fallah A. Optimal management of seizures associated with tuberous sclerosis complex: current and emerging options. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:2021–30. doi: 10.2147/NDT.S51789.
16. French JA, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R, Curatolo P, de Vries PJ, Dlugos DJ, Berkowitz N, Voi M, Peyrard S, Pelov D, Franz DN. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2016;388(10056):2153–63. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31419-2.
17. Krueger DA, Wilfong AA, Holland-Bouley K, Anderson AE, Agricola K, Tudor C, Mays M, Lopez CM, Kim MO, Franz DN. Everolimus treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol*. 2013;74(5):679–87. doi: 10.1002/ana.23960.

A retrospective analysis of the efficacy and tolerability of treatment with everolimus in treatment-refractory epilepsy associated with tuberous sclerosis

A.V. Grigoryeva¹ • M.Yu. Dorofeeva¹ • V.S. Perminov¹ • E.D. Belousova¹

Rationale: Tuberous sclerosis complex (TSC) is an autosomal dominant multisystem disorder characterized by multiple multi-organ hamartomas. Medically refractory epilepsy (MRE) occurs in up to 60% of TSC patients. The results of the EXIST-3 study have shown the efficacy of MRE treatment with an mTOR inhibitor everolimus. In the Russian Federation, the drug has been approved since 2017 for the treatment of TSC-associated MRE in patients above 2 years of age. **Aim:** To assess the efficacy of everolimus for treatment of medically refractory seizures associated with TSC. **Materials and methods:** We retrospectively analyzed medical files from 89 patients with TSC who had been admitted with MRE to the Department of Psychoneurology and Epileptology, Research and Clinical Institute for Pediatrics (Moscow, Russia) from November 2016 to December 2018. The patients were divided into three groups depending on their indications for everolimus: 1) 17 patients received with MRE; 2) 64 patients with MRE and subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) of > 1 cm in diameter; 3) 8 patients with MRE and renal angiomyolipoma (AML) of > 3 cm in diameter. Their median age was 7.9 year (range, from 2 to 34 years). There were 45 (50.6%) male and

44 (49.4%) female patients. Their treatment lasted from 6 months to 5 years; the dose of everolimus was 8 mg/m². Focal seizures were more prevalent than epileptic spasms: 60 (67.4%) and 29 (32.6%) patients, respectively. **Results:** There were 9/17 (52.9%) responders in the MRE group, 16/64 (25%) in the MRE+SEGA group, and 4/8 (50%) in the MRE+AML group. Mild to moderate stomatitis was the most frequent side effect (40.5%). **Conclusion:** Everolimus is a new important agent for MRE in TSC patients. Treatment with everolimus is safe and well tolerated.

Key words: medically refractory epilepsy, tuberous sclerosis complex, everolimus

For citation: Grigoryeva AV, Dorofeeva MYu, Perminov VS, Belousova ED. A retrospective analysis of the efficacy and tolerability of treatment with everolimus in treatment-refractory epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(1):1–6. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-003.

Received 2 September 2019; revised 13 January 2020; accepted 30 January 2020; published online 6 February 2020

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

A.V. Grigoryeva, the study concept and design, data collection, management and analysis, text writing; M.Yu. Dorofeeva, analysis of the results, editing of the manuscript; V.S. Perminov, data collection, editing of the manuscript; E.D. Belousova, the paper concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors made their significant contributions to the research and preparation of the article, have read and approved the final version before submission.

Antonina V. Grigoryeva – Junior Research Fellow, Department of Psychoneurology and Epileptology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5669-9699>
✉ 29/3–8 Isakovskogo ul., Moscow, 123181, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 762 08 15. E-mail: ton.grigorjewa2010@yandex.ru

Marina Yu. Dorofeeva – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Psychoneurology and Epileptology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7879-315X>

Vladislav S. Perminov – MD, PhD, Head of the Department of Psychoneurology No 1¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5393-1851>

Elena D. Belousova – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Psychoneurology and Epileptology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3594-6974>

¹ Research and Clinical Institute for Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 2 Taldomskaya ul., Moscow, 125412, Russian Federation



Оригинальная статья

Роботизированная механотерапия: возможность применения экзоскелета для нижних конечностей у пациентов с нарушением функции ходьбы при рассеянном склерозе

Геворкян А.А.¹ • Котов С.В.¹ • Лиждвой В.Ю.¹

Актуальность. Перспективным направлением физической реабилитации больных рассеянным склерозом считается роботизированная механотерапия, поскольку обеспечивает высокую эффективность тренировок. **Цель** – изучение влияния физических тренировок с использованием экзоскелета для нижних конечностей ExoAtlet на функциональное состояние пациентов с рассеянным склерозом. **Материал и методы.** Дизайн – проспективное открытое неконтролируемое одноцентровое исследование. Курс реабилитации с использованием экзоскелета ExoAtlet прошли 43 пациента (14 мужчин и 29 женщин в возрасте от 28 до 59 лет, средний возраст – $43,5 \pm 9,12$ года) с рассеянным склерозом – ремиттирующим в стадии ремиссии ($n=20$) и с вторично-прогрессирующим течением ($n=23$), имеющих уровень неврологического дефицита по шкале EDSS от 3 до 8 баллов. Критерием включения было наличие двигательного дефицита нижних конечностей. Занятия на экзоскелете ExoAtlet проводили 5 дней в неделю в течение 2 недель. Для оценки

выраженности неврологического дефицита и функционального состояния использовали расширенную шкалу инвалидизации Куртцке (Expanded disability status scale – EDSS), тест MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite), включающий оценку ходьбы – Timed 25-Foot Walk, оценку функций верхних конечностей – 9-HPT (9-Hole Peg Test), оценку мыслительных способностей – SDMT (Symbol Digit Modalities Test). О сохранности когнитивных функций судили по результатам Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA). **Результаты.** После курса реабилитации статистически значимо снизилась выраженность неврологического дефицита, оцененная по шкале EDSS (на 0,26 балла, 5%; $p < 0,001$). При проверке теста MSFC отмечено улучшение по всем субтестам: SDMT – на 2 балла (4,9%; $p = 0,018$), Timed 25-Foot Walk – на 3,2 с (19,6%; $p < 0,001$), 9-HPT для доминантной руки – на 1,6 с (5%; $p = 0,004$) и для недоминантной руки – на 2,1 с (6,2%; $p = 0,006$). При проведении MoCA теста улучшение

когнитивных функций после курса занятий составило 1,6 балла (6%; $p < 0,001$). **Заключение.** Подтверждено положительное влияние экзоскелета для нижних конечностей на восстановление функции ходьбы у пациентов с рассеянным склерозом. Отмечена положительная тенденция в отношении восстановления моторики рук и когнитивных функций.

Ключевые слова: рассеянный склероз, реабилитация, экзоскелет

Для цитирования: Геворкян АА, Котов СВ, Лиждвой ВЮ. Роботизированная механотерапия: возможность применения экзоскелета для нижних конечностей у пациентов с нарушением функции ходьбы при рассеянном склерозе. Альманах клинической медицины. 2020;48(1):7–12. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-009.

Поступила 11.01.2020; доработана 03.03.2020; принята к публикации 04.03.2020; опубликована онлайн 06.03.2020

В последние десятилетия произошли значительные изменения в понимании проблемы рассеянного склероза (РС). Установлено, что РС представляет собой хроническое аутоиммунно-нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, поражающее людей трудоспособного возраста и приводящее в большинстве случаев к инвалидности. В основе развития неврологического дефицита при РС ведущая роль принадлежит двум параллельно протекающим патологическим процессам: воспалительной демиелинизации белого вещества центральной нервной системы и нейродегенерации, захватывающей как белое, так и серое вещество головного и спинного мозга [1].

РС связан с различными когнитивными и физическими нарушениями. При этом снижение мобильности пациентов считается одним из наиболее распространенных проявлений заболевания [2]. Уменьшение подвижности пациентов сопровождается сокращением физической активности

и возникновением физиологической детренированности, что, в свою очередь, способствует прогрессированию инвалидизации [3].

Благодаря препаратам, изменяющим течение РС (ПИТРС), удалось снизить риск повторных обострений и нарастания инвалидизации, но данный вид терапии не содействует восстановлению неврологического дефекта. Вместе с тем ПИТРС сделали реальным применение нейрореабилитации для коррекции имеющегося неврологического дефицита [4].

Наиболее значимое отрицательное влияние на качество жизни больных РС оказывают нарушения двигательных, чувствительных и когнитивных функций, эмоционально-волевой сферы. Их следствием становится уменьшение физической активности, что еще сильнее усугубляет функциональные расстройства [5–7].

Повышение уровня физической активности, в частности, физические упражнения, рассматривается как метод восстановления нарушенных



функций центральной нервной системы, влияющий не только на оздоровление пациента, но и на увеличение его социальной активности. Физические упражнения, таким образом, могут рассматриваться как способ решения многогранных проблем, стоящих перед пациентом с РС. Тем не менее, несмотря на растущее число доказательств пользы физической реабилитации, большинство таких больных имеют низкий уровень физической активности [8–10].

М. Pearson и соавт. [11] на основании метаанализа 15 рандомизированных исследований влияния аэробных нагрузок, силовых упражнений, йоги и комбинированных тренировок скорости ходьбы и выносливости отметили существенное возрастание показателей после физических тренировок у больных РС. При этом оказалось, что стандартный тест оценки ходьбы Timed 25-Foot Walk из шкалы MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) был менее показательным, чем тест с ходьбой на 10 метров, а тесты на 2- и 6-минутную ходьбу демонстрировали статистически значимое увеличение выносливости у пациентов. Авторы метаанализа заключили, что общепринятый тест Timed 25-Foot Walk менее информативен по сравнению с ходьбой на большие дистанции. В проанализированных исследованиях число рецидивов РС не различалось в основных и контрольных группах, что позволило высказаться о безопасности физических упражнений для больных с РС [11].

Электромеханические устройства, используемые для реабилитации пациентов, можно разделить на активные, пассивные, активно-вспомогательные, резистивные и интерактивные. Активные устройства обеспечивают пациенту активную помощь в движении; пассивные устройства обеспечивают поддержку верхних и нижних конечностей пациента; активно-вспомогательные устройства завершают движение после того, как пользователь его инициирует; резистивные устройства производят противодействие выполнению движения субъекта, а интерактивные устройства позволяют корректировать движения с помощью комбинации исполнительных механизмов и стратегий управления [12]. Роботизированные устройства для нижних конечностей можно разделить на «статические» и «наземные». С помощью «статических» роботов пациенты могут проводить тренировки в определенном и ограниченном пространстве; примером такого устройства служит система разгрузки массы тела. «Наземные» роботы позволяют пациентам ходить и исследовать окружающую среду; пациенты не ограничены фиксированной областью. В «наземном» экзоскелете можно также

Геворкян Армен Александрович – врач-невролог, неврологическое отделение¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–10, Российская Федерация. Тел.: +7 (916) 876 41 04. E-mail: gevarl@yandex.ru

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела терапии, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: 0000-0002-8706-7317; ResearcherID: E-4451-2017. E-mail: kotovsv@yandex.ru

Лиждвой Виктория Юрьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., неврологическое отделение¹; ORCID: 0000-0003-0367-8282. E-mail: lijdvoy@mail.ru

выделить вспомогательный и реабилитационный типы. Если цель вспомогательных устройств – обеспечение мобильности в социуме, то реабилитационные устройства могут быть использованы для решения проблемы восстановления функции походки у пациентов с неврологическим дефицитом. В этих устройствах приводятся в действие по меньшей мере 2 сустава (тазобедренный и коленный), и 1 сустав (голеностопный) является поддерживающим механическим суставом [13]. В метаанализе 7 клинических исследований Х. Хие и соавт. [14] показали, что робот-ассистированная тренировка ходьбы у пациентов с РС превосходит традиционную терапию в улучшении выносливости при ходьбе при выполнении 6-минутного теста ходьбы. В работе М. Sattelmayer [15] отмечено, что на коротких и длинных дистанциях и у пациентов с более выраженным неврологическим дефицитом по шкале EDSS методика с применением роботов была несколько более эффективна, однако результат не был статистически значим.

В связи с тем, что роботизированная механотерапия с использованием экзоскелета относительно недавно была введена в реабилитационную медицину, данные по эффективности работы с этим устройством на текущий момент недостаточны. Целью нашего исследования стало изучение влияния физических тренировок с использованием экзоскелета ExoAtlet на функциональное состояние пациентов с РС.

Материал и методы

Дизайн – проспективное открытое неконтролируемое одноцентровое исследование. На базе неврологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 43 пациентам (14 мужчин и 29 женщин) с РС проведен курс физической реабилитации с использованием экзоскелета для нижних конечностей ExoAtlet. Критерием включения было наличие двигательного дефицита нижних конечностей с возможным повышением мышечного тонуса до 3 баллов по модифицированной шкале Ashworth [16]. Диагноз РС был установлен на основании диагностических критериев МакДональда (2010) [17]. Средний возраст пациентов составил $43,5 \pm 9,12$ года (от 28 до 59 лет). Пациенты имели уровень неврологического дефицита по шкале EDSS от 3 до 8 баллов, 20 были с ремиттирующим течением в стадии ремиссии не менее 6 месяцев и 23 – с вторично-прогрессирующим течением без обострений на протяжении последних 6 месяцев.

Для оценки выраженности неврологического дефицита и функционального состояния наряду

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



со стандартным неврологическим осмотром использовали расширенную шкалу инвалидизации Куртцке (Expanded Disability Status Scale – EDSS) [18], тест MSFC, включающий 3 субтеста: оценку ходьбы – Timed 25-Foot Walk, оценку функций верхних конечностей – 9-луночный тест (9-Hole Peg Test – 9-HPT), оценку мыслительных способностей – Symbol Digit Modalities Test (SDMT) [19]. Оценка проводилась до начала курса реабилитации (визит 1) и после окончания курса реабилитации (визит 2). Для оценки когнитивных функций применяли Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA) [20, 21].

С использованием экзоскелета ExoAtlet проводилось по 1 занятию продолжительностью 30–40 минут ежедневно в общем количестве 9–10 тренировок. Для реабилитации применялась стандартная методика [22]. При этом нагрузка в виде одномоментно пройденной дистанции повышалась ежедневно в зависимости от самочувствия пациента. Минимальный состав команды специалистов, осуществлявших нейрореабилитационную процедуру с использованием экзоскелета ExoAtlet, включал лечащего врача-невролога, мониторировавшего витальные функции и неврологический статус, врача лечебной физкультуры, выполнявшего тренировку и управление экзоскелетом ExoAtlet, а также инструктора по лечебной физкультуре (мужчина) для страховки пациента от падения и перенастраивания экзоскелета под конкретного пользователя.

Проведение данного исследования было одобрено независимым этическим комитетом при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 7 от 15.09.2016). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для статистической обработки материала использовали программу Statistica 10 (StatSoft, США). Количественные данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Использовали также программу Excel 2007 (Microsoft, США) и в ней функцию для подсчета квартилей для распределений переменных, отличных от нормального, и язык программирования Python (Python Software Foundation, США). При анализе качественных и количественных порядковых данных, распределенных по закону, отличному от нормального закона распределения, применяли непараметрический тест Уилкоксона для сравнения двух зависимых выборок (при размере выборки больше 25 выполняли расчет статистики критерия z). Статистические тесты были

проведены для нулевой гипотезы о равенстве средних, уровень статистической значимости принят равным 0,05.

Результаты

В ходе исследования эффективности применения экзоскелета ExoAtlet в реабилитации пациентов с РС у всех пациентов отмечена хорошая переносимость предложенных нагрузок. При оценке уровня инвалидизации по шкале EDSS обнаружено статистически значимое ($p < 0,001$) улучшение этого показателя в виде снижения среднего арифметического значения выраженности неврологического дефицита с $5,55 \pm 1,18$ до $5,29 \pm 1,22$ балла (на 0,26 балла, 5%). Оценка отдельных функциональных систем подтвердила наиболее значимые положительные изменения пирамидной функции: до начала терапии средние значения составили $3,05 \pm 0,69$ балла и после курса – $2,74 \pm 0,79$ балла ($p = 0,019$). Изменения в других системах (ствол головного мозга, координаторная и чувствительная сфера, функции тазовых органов и высшие психические функции) также имели положительную тенденцию (рис. 1).

При проверке теста MSFC после проведения курса нейрореабилитации отмечены положительные изменения в отношении устного счета по субтесту SDMT: получено статистически значимое ($p = 0,018$) улучшение на 2 балла, или 4,9% (рис. 2).

Статистически значимое улучшение получено и для других субтестов: для Timed 25-Foot Walk ($p < 0,001$), 9-HPT на доминантной ($p = 0,004$) и недоминантной ($p = 0,006$) руках. До курса реабилитации показатель теста Timed 25-Foot Walk составлял 16,3 с, после курса – 13,1 с, улучшение составило 3,2 с (19,6%). Подсчет квартилей для данного теста подтверждает положительную динамику (до начала занятий медиана показателя была 10,9, первый (Q1) и третий (Q3)

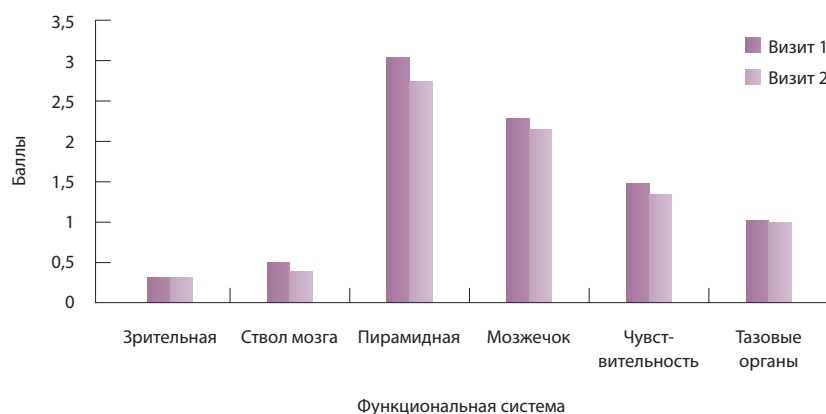


Рис. 1. Динамика оценки отдельных функциональных систем по шкале EDSS у пациентов с рассеянным склерозом до и после курса реабилитации

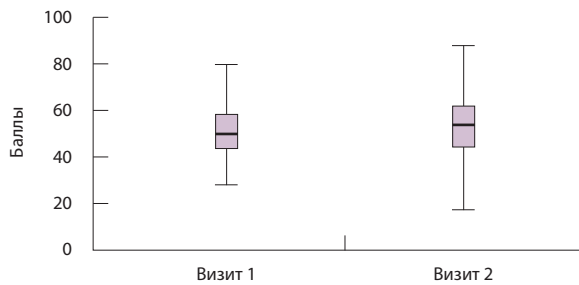


Рис. 2. Динамика когнитивной функции по субтесту SDMT у пациентов с рассеянным склерозом до и после курса реабилитации

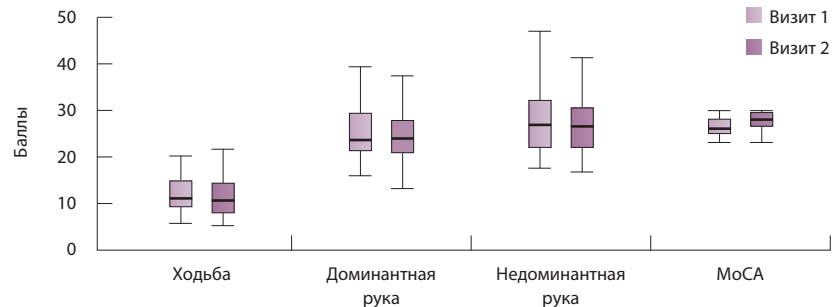


Рис. 3. Динамика функции нижних и верхних конечностей по субтестам шкалы MSFC и когнитивного статуса по тесту MoCA у пациентов с рассеянным склерозом до и после курса реабилитации

квартили – 9,08 и 14,81; после курса реабилитации – 10,15 [7,78; 14,1]). Улучшение показателей теста 9-HPT составило для доминантной руки 1,6 с (5%; 31,5 и 29,9 с до и после занятий соответственно), для недоминантной руки – 2,1 с (6,2%; 34,3 и 32,2 с соответственно). При проведении MoCA теста зарегистрировано статистически значимое ($p < 0,001$) улучшение когнитивных функций после курса занятий: с 26,1 балла исходно до 27,7 балла, улучшение данного показателя составило 1,6 балла (6%). Результаты количественной оценки функций верхних и нижних конечностей, когнитивной деятельности отражены на рис. 3.

Обсуждение

Рассеянный склероз – тяжелое инвалидизирующее заболевание, основным проявлением которого нередко становятся двигательные нарушения. Реабилитация признана одним из основных направлений в восстановлении пациентов с тяжелыми последствиями РС. Перспективным методом физической реабилитации представляется роботизированная механотерапия благодаря высокой эффективности тренировок.

В ряде исследований показано, как влияют физические тренировки при РС на оксидативную способность и выносливость мышц. При проведении занятий на беговой дорожке у пациентов с умеренно выраженными проявлениями РС повышаются и оксидативная способность, и выносливость мышц даже без улучшения функции ходьбы. Это говорит об увеличении функциональных резервов организма, что позволит со временем давать более высокие нагрузки при проведении реабилитации [23].

Первые исследования в области использования экзоскелета в медицине были проведены в 60–70-х гг. прошлого века, но из-за размера и веса оборудования данная технология была признана

нецелесообразной по сравнению с обычными ортезами [24, 25]. С развитием технологий аппараты стали более компактными, легкими и мобильными, и экзоскелет стали использовать для восстановления двигательных функций вместо их «протезирования».

Данные, полученные в ходе нашего исследования, позволяют заключить: у пациентов с нарушенной функцией ходьбы проведение занятий с использованием экзоскелета дает положительный результат. Клинически это отразилось в улучшении пирамидной функции (увеличение мышечной силы в нижних конечностях) и снижении выраженности общего неврологического дефицита, что привело к частичному восстановлению функции ходьбы. После курса реабилитации улучшение времени ходьбы составило 23,6% по сравнению с исходным значением. При этом улучшились не только силовые характеристики мышечной системы, но и когнитивные функции, координированная работа мышечного аппарата верхних и нижних конечностей. В нашем предыдущем исследовании [21] мы выявили значительное нарушение биомеханики ходьбы у больных РС по сравнению с показателями у здоровых: резкое замедление ходьбы в виде снижения основных параметров (темп, скорость и длина шага), значительная неустойчивость, выраженная асимметрия, снижение опорной и толчковой функций нижних конечностей, высокий коэффициент вариативности ряда параметров, явление цикличности вертикальной составляющей опорной реакции. После курса реабилитации было показано положительное влияние роботизированной механотерапии на биомеханику ходьбы. Если в предыдущем исследовании не было получено статистически значимых результатов в отношении субтестов MSFC и теста MoCA [21], в текущем исследовании увеличение числа пациентов позволило доказать эффективность метода и по этим параметрам. Таким



образом, использование экзоскелета показало свою целесообразность в реабилитации пациентов с РС. Отмечается положительное воздействие данной методики на ряд функций и систем организма, что приводит к улучшению качества жизни пациентов.

Следует отметить и некоторые ограничения исследования, которые могут влиять на выводы из нашей работы. К значимым ограничениям отнесем отсутствие контрольной группы, что не позволяет сделать полноценный вывод об эффективности метода роботизированной механотерапии

с использованием экзоскелета, а также неоднородность выборки по возрасту и полу.

Заключение

Представленные результаты подтвердили положительное влияние экзоскелета для нижних конечностей на восстановление функции ходьбы у пациентов с РС, что способствует расширению реабилитационного потенциала при данной патологии центральной нервной системы. Отмечена положительная тенденция в отношении восстановления моторики рук и когнитивных функций. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Литература / References

1. Cree BA, Gourraud PA, Oksenberg JR, Bevan C, Crabtree-Hartman E, Gelfand JM, Goodin DS, Graves J, Green AJ, Mowry E, Okuda DT, Pelletier D, von Büdingen HC, Zamvil SS, Agrawal A, Caillier S, Ciocca C, Gomez R, Kanner R, Lincoln R, Lizee A, Qualley P, Santaniello A, Suleiman L, Bucci M, Panara V, Papinutto N, Stern WA, Zhu AH, Cutter GR, Baranzini S, Henry RG, Hauser SL. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol*. 2016;80(4):499–510. doi: 10.1002/ana.24747.
2. Heesen C, Böhm J, Reich C, Kasper J, Goebel M, Gold SM. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Mult Scler*. 2008;14(7):988–91. doi: 10.1177/1352458508088916.
3. Klaren RE, Motl RW, Dlugonski D, Sandroff BM, Pilutti LA. Objectively quantified physical activity in persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(12):2342–8. doi: 10.1016/j.apmr.2013.07.011.
4. Ploughman M. A new era of multiple sclerosis rehabilitation: lessons from stroke. *Lancet Neurol*. 2017;16(10):768–9. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30301-0.
5. Hughes AJ, Dunn KM, Chaffee T. Sleep Disturbance and Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis: a Systematic Review. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18(1):2. doi: 10.1007/s11910-018-0809-7.
6. Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, Cuijpers P, van Oppen P, Dekker J, Uitdehaag BMJ. Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2017;372:331–41. doi: 10.1016/j.jns.2016.11.067.
7. Razazian N, Yavari Z, Farnia V, Azizi A, Kordavani L, Bahmani DS, Holsboer-Trachsler E, Brand S. Exercising Impacts on Fatigue, Depression, and Paresthesia in Female Patients with Multiple Sclerosis. *Med Sci Sports Exerc*. 2016;48(5):796–803. doi: 10.1249/MSS.0000000000000834.
8. Motl RW, McAuley E, Snook EM. Physical activity and multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler*. 2005;11(4):459–63. doi: 10.1191/1352458505ms1188oa.
9. Lai B, Young HJ, Bickel CS, Motl RW, Rimmer JH. Current Trends in Exercise Intervention Research, Technology, and Behavioral Change Strategies for People With Disabilities: A Scoping Review. *Am J Phys Med Rehabil*. 2017;96(10):748–61. doi: 10.1097/PHM.0000000000000743.
10. Sandroff BM, Klaren RE, Motl RW. Relationships among physical inactivity, deconditioning, and walking impairment in persons with multiple sclerosis. *J Neurol Phys Ther*. 2015;39(2):103–10. doi: 10.1097/NPT.0000000000000087.
11. Pearson M, Dieberg G, Smart N. Exercise as a therapy for improvement of walking ability in adults with multiple sclerosis: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96(7):1339–48.e7. doi: 10.1016/j.apmr.2015.02.011.
12. Chang WH, Kim YH. Robot-assisted Therapy in Stroke Rehabilitation. *J Stroke*. 2013;15(3):174–81. doi: 10.5853/jos.2013.15.3.174.
13. Chen G, Chan CK, Guo Z, Yu H. A review of lower extremity assistive robotic exoskeletons in rehabilitation therapy. *Crit Rev Biomed Eng*. 2013;41(4–5):343–63. doi: 10.1615/critrevbiomedeng.2014010453.
14. Xie X, Sun H, Zeng Q, Lu P, Zhao Y, Fan T, Huang G. Do patients with multiple sclerosis derive more benefit from robot-assisted gait training compared with conventional walking therapy on motor function? A meta-analysis. *Front Neurol*. 2017;8:260. doi: 10.3389/fneur.2017.00260.
15. Sattelmayer M, Chevalley O, Steuri R, Hilfiker R. Over-ground walking or robot-assisted gait training in people with multiple sclerosis: does the effect depend on baseline walking speed and disease related disabilities? A systematic review and meta-regression. *BMC Neurol*. 2019;19(1):93. doi: 10.1186/s12883-019-1321-7.
16. Ansari NN, Naghdi S, Arab TK, Jalaie S. The interrater and intrarater reliability of the Modified Ashworth Scale in the assessment of muscle spasticity: limb and muscle group effect. *NeuroRehabilitation*. 2008;23(3):231–7.
17. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292–302. doi: 10.1002/ana.22366.
18. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444–52. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444.
19. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. *National MS Society Clinical Outcomes Assessment*



- Task Force. *Mult Scler.* 1999;5(4):244–50. doi: 10.1177/135245859900500409.
20. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695–9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
21. Котов СВ, Лиждвой ВЮ, Секирин АБ, Петрушанская КА, Письменная ЕВ. Эффективность применения экзоскелета ExoAtlet для восстановления функции ходьбы у больных рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2017;117(10 Вып. 2):41–7. doi: 10.17116/jnevro201711710241-47. [Kotov SV, Lijdvoy VY, Sekirin AB, Petrushanskaya KA, Pismennaya EV. [The efficacy of the exoskeleton ExoAtlet to restore walking in patients with multiple sclerosis]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2017;117(10 Vyp. 2):41–7. Russian. doi: 10.17116/jnevro201711710241-47.]
22. Шевченко ЮЛ, ред. Применение экзоскелета «ЭкзоАтлет» в клинической нейрореабилитации. М.: НМХЦ им. Н.И. Пирогова; 2016. [Shevchenko YuL, editor. [The use of exoskeleton ExoAtlet in clinical neurorehabilitation]. Moscow: NMHC im. N.I. Pirogova; 2016. Russian.]
23. Willingham TB, Melbourn J, Moldavskiy M, McCully KK, Backus D. Effects of treadmill training on muscle oxidative capacity and endurance in people with multiple sclerosis with significant walking limitations. *Int J MS Care.* 2019;21(4):166–72. doi: 10.7224/1537-2073.2018-021.
24. Vodovnik L, Long C 2nd, Reswick JB, Lippay A, Starbuck D. Myo-electric control of paralyzed muscles. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1965;12(3): 169–72. doi: 10.1109/tbme.1965.4502374.
25. Vodovnik L, Rebersek S. Information content of myo-control signals for orthotic and prosthetic systems. *Arch Phys Med Rehabil.* 1974;55(2): 52–6.

Robotic mechanotherapy: the possibility to use an exoskeleton for lower limb rehabilitation in patients with multiple sclerosis and impaired walking function

A.A. Gevorkyan¹ • S.V. Kotov¹ • V.Yu. Lizhdvoy¹

Background: Robotic mechanotherapy is considered as a promising area of physical rehabilitation of multiple sclerosis patients, while it ensures high training efficacy. **Aim:** To study the effect of physical training using with the ExoAtlet exoskeleton for lower extremities the functioning of patients with multiple sclerosis. **Materials and methods:** This was a prospective, open, uncontrolled, single center study. The rehabilitation course with the ExoAtlet exoskeleton included 43 patients (14 male and 29 female, aged from 28 to 59 years, mean age 43.5±9.12 years) with remitting multiple sclerosis in remission (RMS-R) (n=20) and secondary progressive course (VPRS) (n=23), with the EDSS scores from 3 to 8. One of the inclusion criteria was the presence of motor paresis of the lower extremities. Training with the ExoAtlet exoskeleton was performed 5 days a week for two weeks. The neurological deficits and functioning were assessed with the Kurtzke expanded disability status scale (EDSS), the multiple sclerosis functional composite (MSFC) test, including the assessment of walking (Timed 25 Footwalk), of upper limb functions (9-Hole PegTest, 9-HPT), and of mental functioning (Symbol Digit Modalities Test, SDMT) before and after the rehabilitation course. Cognitive functions were assessed by the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scale. **Results:** The rehabilitation course

resulted in a significant decrease of neurological deficiency by EDSS (by 0.26 score, 5%, p<0.001). The MSFC test showed an improvement in all subtests: SDMT by 2 points, or 4.9% (p=0.018), Timed 25-Footwalk by 3.2 seconds, or 19.6% (p<0.001), 9-HPT for the dominant hand by 1.6 seconds, or 5% (p=0.004), and for the non-dominant hand by 2.1 seconds, or 6.2% (p=0.006). The improvement in the MoCA test after the rehabilitation course was 1.6 points, or 6% (p<0.001). **Conclusion:** The study confirmed the positive effect of the exoskeleton in the lower extremities, such as restoration of the walking function in multiple sclerosis patients. There was a positive trend towards restoring of hand motor skills and cognitive functions.

Key words: multiple sclerosis, rehabilitation, exoskeleton

For citation: Gevorkyan AA, Kotov SV, Lizhdvoy VYu. Robotic mechanotherapy: the possibility to use an exoskeleton for lower limb rehabilitation in patients with multiple sclerosis and impaired walking function. *Almanac of Clinical Medicine.* 2020;48(1):7–12. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-009.

Received 11 January 2020; revised 3 March 2020; accepted 4 March 2020; published online 6 March 2020

Armen A. Gevorkyan – MD, Neurologist, Department of Neurology¹
✉ 61/2–10 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 876 41 04. E-mail: gevarl@yandex.ru

Sergey V. Kotov – MD, PhD, Professor, Head of the Division of Therapy, Head of the Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: 0000-0002-8706-7317; ResearcherID: E-4451-2017. E-mail: kotovsv@yandex.ru

Victoria Yu. Lizhdvoy – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Neurology¹; ORCID: 0000-0003-0367-8282. E-mail: lijdvoy@mail.ru

Conflict of interests

The authors declare no obvious and potential conflicts of interests related to the publication.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Оригинальная статья

Оценка тревожности и болевого синдрома у пациентов с пояснично-крестцовой радикулопатией в раннем реабилитационном периоде после микродискэктомии при применении различных реабилитационных программ

Блохина В.Н.¹ • Меликян Э.Г.²

Блохина Вера Николаевна – врач-невролог, неврологическое отделение, Консультативно-диагностический центр «Арбатский»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7819-5229>

✉ 119002, г. Москва, Гагаринский пер., 37/1, Российская Федерация.
Тел.: +7 (499) 464 03 03.

E-mail: vnba1@mail.ru

Меликян Элина Герасимовна – врач-невролог²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5760-2454>

Актуальность. Роль психогенного компонента в хронизации боли и замедлении процесса реабилитации у пациентов с пояснично-крестцовой радикулопатией (ПКР) достаточно хорошо изучена. Однако исследования, в которых оценивались тревожность и боль у пациентов с ПКР в раннем периоде после микродискэктомии, немногочисленны. При этом только в единичных работах проводилась дифференцированная оценка ситуационной (СТ) и личностной (ЛТ) тревожности. Влияние ритмической периферической магнитной стимуляции (рПМС) на уровень ЛТ у российских больных с ПКР ранее не изучалось. **Цель** – оценить динамику тревожности и болевого синдрома у пациентов с ПКР в раннем реабилитационном периоде после микродискэктомии при применении различных реабилитационных программ. **Материал и методы.** Объектом исследования был 71 пациент с ПКР после микродискэктомии (средний возраст $46,8 \pm 10,5$ года), которые на 7-й день после операции были распределены на две группы методом простой рандомизации. Пациенты в первой группе ($n=35$) в течение 2 недель получали в дополнение к традиционной реабилитационной терапии курс рПМС, во второй группе ($n=36$) – только традиционную терапию. Объективизация болевых ощущений проводилась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), оценка тревожности – по опроснику Спилбергера – Ханина. **Результаты.** На 21-й день реабилитационного лечения по сравнению с данными на 7-й день после микродискэктомии выявлено статистически значимое

($p < 0,001$) снижение СТ и ЛТ у пациентов в обеих группах. На 21-й день терапии отмечено статистически значимое ($p=0,036$) различие между первой и второй группами по показателю уровня боли в нижней конечности. На 21-й день реабилитационного лечения получено статистически значимое различие ($p=0,042$, точный критерий Фишера) между группами по частотам распределения тяжести ЛТ. **Заключение.** Более значительное снижение уровня боли и ЛТ в группе пациентов, получавших рПМС наряду с традиционной реабилитационной терапией, свидетельствует о целесообразности включения курса рПМС в состав комплексной реабилитационной программы после микродискэктомии.

Ключевые слова: микродискэктомия, реабилитация, ритмическая периферическая магнитная стимуляция, личностная тревожность, ситуационная тревожность, боль, опросник Спилбергера – Ханина

Для цитирования: Блохина ВН, Меликян ЭГ. Оценка тревожности и болевого синдрома у пациентов с пояснично-крестцовой радикулопатией в раннем реабилитационном периоде после микродискэктомии при применении различных реабилитационных программ. Альманах клинической медицины. 2020;48(1):13–21. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-004.

Поступила 30.09.2019; доработана 30.01.2020; принята к публикации 31.01.2020; опубликована онлайн 17.02.2020

¹ ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70, Российская Федерация

² Больница Хиллингдон; UB8 3NN, Лондон, Аксбридж, Пилд-Хит-роуд, Великобритания



Микродискэктомия – наиболее распространенный и относительно малоинвазивный метод хирургического лечения пояснично-крестцовой радикулопатии (ПКР) [1, 2]. Однако после микрохирургического лечения сохраняется возможность рецидивов болевого синдрома [3, 4]. В его формировании принимают участие несколько механизмов – ноцицептивный, нейропатический, психогенный, степень вовлечения которых зависит от индивидуальных особенностей [5–7]. Роль психогенного компонента в хронизации боли и замедлении процесса реабилитации у пациентов с ПКР достаточно хорошо изучена.

Вместе с тем исследования, где оценивалась тревожность у больных с ПКР в раннем периоде после микродискэктомии, немногочисленны [8–11]. В раннем (до 3 недель) послеоперационном периоде обследование пациентов проводили с помощью опросника Спилбергера – Ханина [10], госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) [11]. В позднем послеоперационном периоде исследователи применяли также модифицированный опросник восприятия болезни (MSPQ) [12], опросник генерализованного тревожного расстройства (GAD-7) [13]. В ряде работ было показано, что стойкость и интенсивность болевого синдрома после микродискэктомии коррелируют с наличием высокого уровня личностной тревожности (ЛТ) [8, 14], который служит предиктором более медленного восстановления после оперативных вмешательств на позвоночнике и формирования постдискэктомического синдрома [15]. Следует отметить, что среди валидизированных инструментов для исследования тревожности, адаптированных на русский язык, только опросник Спилбергера – Ханина позволяет провести дифференцированную оценку личностной и ситуационной тревожности (СТ).

Учитывая длительность сохранения болевого синдрома и соматической тревожности после микродискэктомии у пациентов с радикулопатией, важным аспектом послеоперационной реабилитации представляется включение в программу инновационных физиотерапевтических методик. Одна из них – ритмическая периферическая магнитная стимуляция (рПМС), основывающаяся на воздействии импульсного магнитного поля на структуры периферической нервной системы [16]. Электрическое поле, создаваемое при рПМС, вызывает деполяризацию миелинизированных афферентных волокон Аβ большого диаметра, ингибирует деполяризацию тонких С-волокон, которые передают болевые импульсы [16, 17].

Среди положительных характеристик рПМС выделяют неинвазивность, относительную простоту применения, минимальное количество противопоказаний [18]. Магнитная стимуляция имеет ряд преимуществ и в сравнении с электрической. В частности, магнитный стимул характеризуется более глубоким проникновением в ткани, что позволяет применять магнитную стимуляцию высокой интенсивности при минимальной активации кожных рецепторов [16, 19], обеспечивая безболезненность и атравматичность данного метода.

В клинических исследованиях была показана эффективность рПМС в лечении пациентов с миофасциальным болевым синдромом [20], острой [21] и хронической болью в спине [22, 23], нейропатической болью [24], спондилогенными рефлекторными и корешковыми синдромами, сопровождающимися парезами отдельных мышечных групп [25], а также при тазовых нарушениях у пациентов с секвестрированной грыжей межпозвонкового диска в послеоперационном периоде [26]. В этой связи, а также имея в виду, что установлена корреляция стойкости и интенсивности болевого синдрома после микродискэктомии с наличием высокого уровня ЛТ, представляется актуальным оценить влияние рПМС на уровень тревожности у пациентов с радикулопатией в реабилитационном периоде после микродискэктомии. Влияние рПМС на уровень ЛТ у российских больных с ПКР ранее не изучали.

Цель – оценить динамику тревожности и болевого синдрома у пациентов с ПКР в раннем реабилитационном периоде после микродискэктомии при использовании различных реабилитационных программ.

Материал и методы

Исследование проведено на базе ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России в 2014–2017 гг. Работа была выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией, протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (выписка из протокола заседания № 01 от 5 марта 2014 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Объектом исследования были пациенты с ПКР, которые получали курс реабилитационного лечения после микродискэктомии на поясничном уровне. В исследование включали мужчин и женщин старше 18 лет с ПКР вследствие грыжи межпозвонкового диска на поясничном



уровне, верифицированной по данным магнитно-резонансной томографии, в раннем реабилитационном периоде (до 3 недель) после микродискэктомии. Применяли следующие критерии исключения: пациенты, имеющие крупные намагничивающиеся металлические предметы в теле, наличие которых является противопоказанием для проведения магнитной стимуляции; наличие у пациента приспособлений, управляющих физиологическими функциями организма (кардиостимуляторы, нейростимуляторы).

Всего в исследование были включены 44 мужчины (61,9%) и 27 женщин (38,1%). На 7-й день после микродискэктомии были сформированы две группы методом случайного распределения. В первую группу вошли 35 пациентов с ПКР, которые в раннем послеоперационном периоде после микродискэктомии получали курс реабилитации, состоявшей из традиционной терапии, дополненной курсом рПМС. Традиционная терапия включала медикаментозное лечение (курс нестероидных противовоспалительных средств, миорелаксантов, антиконвульсантов, сосудистых препаратов); кинезиотерапию; физиотерапевтические методы (низкоинтенсивную лазеротерапию, фонофорез с гидрокортизоном, массаж). Вторую группу составили 36 пациентов с ПКР после микродискэктомии и последующим курсом традиционного реабилитационного лечения без проведения рПМС.

Для проведения рПМС использовали магнитный стимулятор фирмы «Нейрософт» (Россия). Электромагнитный импульс подавался через кольцевой индуктор – магнитный койл (d:125 мм). Ток в катушке был направлен краниально [27]. При проведении рПМС применялось импульсное магнитное поле. Во время проведения стимуляции пациенты находились в положении лежа на животе, в расслабленном состоянии.

Пациентам с ПКР при наличии болевого синдрома и чувствительных расстройств магнитная стимуляция осуществлялась с частотой 1 Гц, 100 стимулов в трейне, пауза – 5 секунд, общее количество стимулов – 1500, длительность сессии была 25 минут, число сессий – 10. Интенсивность стимула была выше порога вызванного моторного ответа (ВМО), который подбирали индивидуально. Средний порог ВМО составил $32,8 \pm 3,7\%$ от исходной мощности стимула.

Больным с двигательными нарушениями в виде пареза сгибателей, разгибателей стопы применялся двойной протокол рПМС. Во время первого протокола центр индуктора был расположен при радикулопатии L5 на уровне

3–4-го поясничного позвонка, при радикулопатии S1 – на уровне основания крестца со смещением на 3–4 см в сторону стимулируемой конечности [27]. Интенсивность стимула была выше порога ВМО. Частота стимулов – 1 Гц, 100 стимулов в трейне, пауза – 5 секунд, общее количество стимулов – 1500, длительность сессии – 20 минут. Второй протокол включал добавление применения рПМС локально на область подколенной ямки. Интенсивность стимула подбирали индивидуально, ориентируясь на субъективные ощущения пациента, достаточные для того, чтобы вызвать сгибательно-разгибательные движения в стопе. рПМС проводилась с частотой 1 Гц, 100 стимулов в трейне, пауза 5 секунд, общее количество стимулов 1200, длительность сессии – 20 минут. Курс стимуляции составил 10 сессий.

Наблюдение и тестирование пациентов обеих групп осуществлялось на 7-й и 21-й (22-й) дни после операции.

Объективизация болевых ощущений проводилась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Для оценки уровня тревожности у пациентов использовали опросник тревожности Спилберга – Ханина [28], состоящий из двух частей по 20 утверждений в каждой, отдельно оценивающих СТ (номера высказываний с 1 по 20) и ЛТ (номера высказываний с 21 по 40). На каждое утверждение необходимо дать один из четырех вариантов ответа (1 – почти никогда, 2 – иногда, 3 – часто, 4 – почти всегда), каждый из которых оценивается определенным количеством баллов. Первая часть опросника Спилберга – Ханина предназначена для диагностики актуального состояния тревожности на момент опроса, в связи со стрессовой ситуацией или заболеванием, то есть ситуационной тревожности. Вопросы второй части направлены на выяснение того, как пациент чувствует себя обычно, другими словами, диагностируется тревожность как свойство личности, личностная тревожность. Под ЛТ подразумевается устойчивая индивидуальная характеристика, которая определяет предрасположенность пациента к тревоге [28]. Результаты опросника Спилберга – Ханина обрабатывали с помощью специального ключа [28]. Тревожность оценивали как очень низкую при количестве баллов менее 12, как низкую при результате менее 30 баллов, умеренную – от 31 до 45, высокую – при 46 баллах и выше.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 21 (IBM, США). Количественные данные приведены в виде



средних значений и стандартных отклонений, для категориальных показателей рассчитаны абсолютные и относительные (%) частоты встречаемости данных. Межгрупповые различия определяли тестом Манна – Уитни (Mann – Whitney). Для связанных выборок применяли критерий Уилкоксона (Wilcoxon). Сравнение частот категориальных данных проводили с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона и точного критерия Фишера (Fisher exact) в случае малых (< 5) значений ожидаемых частот. Статистически значимыми считались различия на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Большинство – 59 (83%) – больных с ПКР были трудоспособного возраста: от 20 до 59 лет (средний возраст составил $46,8 \pm 10,5$ года). Средняя длительность ПКР была $6,3 \pm 4,1$ года, средняя длительность обострения заболевания – $2,8 \pm 0,9$ месяца. Как показал проведенный нами анализ, пациенты были распределены в группы равномерно, без статистически значимых различий ($p > 0,05$) по возрастным показателям, уровню поражения, гендерным, клинко-нейрофизиологическим и психологическим характеристикам.

На 7-й день после оперативного лечения все пациенты в обеих группах отмечали увеличение объема движений в поясничном отделе позвоночника во фронтальной и сагиттальной плоскостях. При этом на 7-й день после операции болевой синдром сохранялся у всех больных. По данным шкалы ВАШ уровень боли в первой группе был на уровне $3,2 \pm 1,1$ балла в спине и $2,2 \pm 1$ балл в нижней конечности, во второй группе – $3,02 \pm 1,2$ и $2,05 \pm 0,8$ балла соответственно. Чувствительные расстройства были представлены по корешковому типу в виде гипестезии в зоне иннервации пораженного корешка у 28 (80%) больных первой группы и 27 (75%) второй группы, в виде гипестезии у 2 (5,7%) пациентов первой и 2 (5,6%)

больных второй группы. Изменение ахиллова рефлекса в виде ослабления среди пациентов с радикулопатией S1 сохранилось у 10 (28,5%) больных первой и 11 (30,5%) второй группы. Двигательные нарушения на 7-й день после микродискэктомии наблюдались у 15 (42,8%) пациентов первой и у 17 (47,2%) второй группы в виде пареза сгибателей при радикулопатии S1, разгибателей стопы при радикулопатии L5.

При психологическом тестировании по опроснику Спилберга – Ханина на 7-й день после микродискэктомии у всех пациентов в обеих группах была выявлена СТ, преимущественно умеренная и низкая. Высокий уровень СТ был отмечен только у 8 (11,2%) больных: у 4 (11,43%) в первой и 4 (11,11%) во второй группе. В отличие от СТ, показатели ЛТ соответствовали умеренному и высокому уровню. Умеренный уровень ЛТ был выявлен у 24 (68,57%) больных в первой и 25 (69,44%) во второй группе. Высокий уровень ЛТ на 7-й день после операции был зарегистрирован у 9 (25,72%) пациентов в первой и 9 (25%) во второй группе. Статистически значимого различия между результатами тестирования в первой и во второй группах выявлено не было ($p > 0,05$).

На 21-й день после операции микродискэктомии, после проведенного реабилитационного лечения, уменьшение боли в спине и нижних конечностях зарегистрировано у пациентов в обеих группах в сравнении с оценкой на 7-й день лечения. При этом по завершении курса терапии снижение уровня боли в нижней конечности в первой группе оказалось статистически значимым ($p = 0,036$) в сравнении с результатами второй группы (табл. 1). Пациенты в обеих группах отметили увеличение объема активных движений в поясничном отделе позвоночника, улучшение чувствительности в конечностях, эмоционального состояния, уровня самообслуживания и увеличение продолжительности ходьбы. Восстановление

Таблица 1. Динамика болевого синдрома, оцененного по визуально-аналоговой шкале, баллы ($M \pm SD$)

Локализация боли	Группа рПМС (n = 35)			Группа без рПМС (n = 36)			P**
	7-й день	21-й день	P*	7-й день	21-й день	P*	
Боль в спине	$3,2 \pm 1,1$	$1,8 \pm 0,6$	$< 0,001$	$3,02 \pm 1,2$	$1,8 \pm 0,7$	$< 0,001$	$p_7 = 0,287$ $p_{21} = 0,826$
Боль в нижней конечности	$2,2 \pm 1,05$	$1,2 \pm 0,4$	$< 0,001$	$2,05 \pm 0,8$	$1,5 \pm 0,5$	$< 0,001$	$p_7 = 0,261$ $p_{21} = 0,036$

рПМС – ритмическая периферическая магнитная стимуляция

* Статистическая значимость различий параметра между 7-м и 21-м днями (критерий Уилкоксона)

** Статистическая значимость различий параметра между группами на 7-й (p_7) и 21-й (p_{21}) день (критерий Манна – Уитни)

**Таблица 2.** Динамика уровня тревожности, оцененная по опроснику Спилбергера – Ханина, баллы (M ± SD)

Показатель тревожности	Группа рПМС (n = 35)			Группа без рПМС (n = 36)			P**
	7-й день	21-й день	P*	7-й день	21-й день	P*	
Ситуационная тревожность	33 ± 10,4	27,8 ± 7,8	< 0,001	34,9 ± 9,9	29,1 ± 6,8	< 0,001	p ₇ = 0,199 p ₂₁ = 0,130
Личностная тревожность	41,1 ± 6,5	31,6 ± 6,5	< 0,001	41,3 ± 5,9	33,3 ± 5,3	< 0,001	p ₇ = 0,356 p ₂₁ = 0,057

рПМС – ритмическая периферическая магнитная стимуляция

* Статистическая значимость различий параметра между 7-м и 21-м днями (критерий Уилкоксона)

** Статистическая значимость различий параметра между группами на 7-й (p₇) и 21-й (p₂₁) день (критерий Манна – Уитни)**Таблица 3.** Динамика уровня личностной тревожности в группах, абс. (%)

Уровень тревожности	Группа рПМС (n = 35)		Группа без рПМС (n = 36)	
	7-й день	21-й день*	7-й день	21-й день
Низкий	2 (5,71)	20 (57,14)	2 (5,56)	12 (33,33)
Умеренный	24 (68,57)	14 (40)	25 (69,44)	24 (66,67)
Высокий	9 (25,71)	1 (2,86)	9 (25)	0

рПМС – ритмическая периферическая магнитная стимуляция

* p = 0,042 – статистически значимое различие частот уровня личностной тревожности в группах на 21-й день (точный критерий Фишера). На 7-й день различия были статистически незначимы (p = 1,0, точный критерий Фишера)

Таблица 4. Динамика уровня ситуационной тревожности в группах, абс. (%)

Уровень тревожности	Группа рПМС (n = 35)		Группа без рПМС (n = 36)	
	7-й день	21-й день	7-й день	21-й день
Низкий	16 (45,71)	23 (65,71)	11 (30,56)	23 (63,89)
Умеренный	15 (42,86)	12 (34,29)	21 (58,33)	13 (36,11)
Высокий	4 (11,43)	0	4 (11,11)	0

рПМС – ритмическая периферическая магнитная стимуляция

Не было достигнуто статистически значимого различия показателей частот распределения уровня ситуационной тревожности в группах на 7-й день (p = 0,413, точный критерий Фишера) и на 21-й день (Хи-квадрат Пирсона 0,26, p = 0,872)

нормальной чувствительности в зоне соответствующих дерматомов достигнуто у 3 (8,5%) пациентов в первой и 1 (2,7%) во второй группе. На 21-й день курса лечения чувствительные нарушения в виде гипестезии сохранились у 19 (54,3%) пациентов первой и у 23 (63,9%) больных второй группы.

У больных с двигательными нарушениями статистически значимого улучшения двигательной функции в стопе не зафиксировано, что обусловлено коротким периодом наблюдения

пациентов, степенью тяжести и длительностью радикулопатии.

Анализ уровня тревожности на 21-й день реабилитационного лечения выявил статистически значимое (p < 0,001, тест Уилкоксона) снижение средних значений показателей ЛТ и СТ у пациентов в обеих группах по сравнению с уровнем на 7-й день. При этом на момент завершения курса реабилитации у пациентов в обеих группах уровень ЛТ и СТ соответствовал преимущественно низкому и умеренному (табл. 2).

Следует отметить, что после курса реабилитационных мероприятий в первой группе значительно уменьшилось количество пациентов с умеренным и высоким уровнем ЛТ. Так, на 21-й день после микродискэктомии количество больных с умеренным уровнем ЛТ составило 14 (40%), тогда как на 7-й день таких больных было 24 (68,57%). На 21-й день значительно увеличилось количество больных с низким уровнем ЛТ – 20 (57,14%) пациентов в сравнении с 2 (5,7%) пациентами на 7-й день после микродискэктомии.

Как видно из табл. 3, при анализе ЛТ на 21-й день выявлено статистически значимое различие (p = 0,042, точный критерий Фишера) между результатами показателей распределения тяжести ЛТ в первой группе в сравнении с данными во второй группе.

В отношении СТ было показано уменьшение числа пациентов с высоким и умеренным уровнем тревожности. Так, на 21-й день в первой группе умеренный уровень тревожности был зарегистрирован у 12 (34,29%) пациентов, во второй группе – у 13 (36,11%). При этом статистически значимых различий между результатами показателей распределения тяжести СТ на 21-й день не обнаружено (p = 0,872, критерий Хи-квадрат Пирсона). Важно заметить, что на 21-й день после проведенного курса реабилитации ни у одного



больного не был зарегистрирован высокий уровень СТ. Результаты распределения уровня СТ в группах суммированы в табл. 4.

Обсуждение

Принимая во внимание значимость высокого уровня ЛТ для формирования хронического болевого синдрома у пациентов после микродиссектомии [8, 14], разработка высокоэффективных реабилитационных программ, включающих инновационные методы лечения, в частности метод рПМС, видится актуальной задачей. В России влияние рПМС на уровень ЛТ после микродиссектомии ранее не изучали.

В нашем исследовании анализ результатов психологического тестирования по опроснику Спилбергера – Ханина на момент начала реабилитационного лечения выявил в общей группе пациентов наличие СТ, преимущественно низкого и умеренного уровня выраженности. При этом показатели ЛТ соответствовали умеренному и высокому уровню. На 7-й день реабилитационного периода высокий уровень ЛТ наблюдался у 18 (25,3%) пациентов, а высокий уровень СТ – у 8 (11,2%) больных.

Анализ исследования тревожности на 21-й день реабилитационного лечения показал статистически значимое ($p < 0,001$) снижение показателей СТ и ЛТ у пациентов в обеих группах по сравнению с показателями на 7-й день. Важно отметить, что на 21-й день после микродиссектомии высокий уровень ЛТ зарегистрировали только у 1 (2,8%) пациента в первой группе. Таким образом, у 17 (23,9%) пациентов высокий уровень ЛТ уменьшился до умеренного и низкого. Высокого уровня СТ на 21-й день реабилитационного лечения отмечено не было.

Зарубежные работы по исследованию тревожности у больных с ПКР после микродиссектомии немногочисленны, а полученные в них результаты неоднозначны, что, возможно, связано с разными методами исследования тревожности и реабилитационного лечения. Так, в исследовании С. D'Angelo и соавт. [14] в дооперационном периоде наличие ЛТ по опроснику Спилбергера – Ханина

выявлено у 59 (54,6%) больных, однако в течение года наблюдения не достигнуто статистически значимого снижения уровня ЛТ. В недавней работе С.А. Mancuso и соавт. [29] показано, что даже в течение 2 лет после микродиссектомии у 71 (26%) пациента были худшие показатели тревожности в сравнении с данными общей популяции. В этих исследованиях метод рПМС в реабилитационном лечении не применялся.

Наши данные подтверждают результаты российских исследований, в которых было достигнуто снижение уровня тревожности у пациентов с ПКР в раннем реабилитационном периоде после микродиссектомии [10, 11]. Однако в работе В.Д. Даминова [10] были представлены только средние значения уровня тревожности в раннем реабилитационном периоде, без выделения СТ и ЛТ, количественные результаты пациентов с тревожностью после курса реабилитации не были указаны, а в исследовании С.В. Крючковой [11] применялась госпитальная шкала депрессии и тревоги (HADS), которая не позволяет выделить ЛТ.

Полученные нами изменения в отношении регресса болевого синдрома при применении рПМС после микродиссектомии соответствуют данным В.Д. Даминова [10], результаты зарубежных исследований показали эффективность метода в лечении болевого синдрома при острой боли в спине [21], нейропатической боли [24].

Заключение

Учитывая, что высокий уровень ЛТ выступает предиктором более медленного восстановления после хирургического лечения ПКР, более значительное снижение уровня болевого синдрома и ЛТ на 21-й день реабилитационного лечения в группе больных, получавших рПМС в дополнение к традиционной терапии, дает основания полагать, что применение курса рПМС является эффективным терапевтическим инструментом. Представленные данные позволяют рекомендовать метод рПМС в качестве дополнения к традиционной реабилитационной программе у пациентов после микродиссектомии. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование выполнено в рамках диссертационной работы «Ритмическая периферическая магнитная стимуляция в реабилитации после микродиссектомии на поясничном уровне в ранние сроки после операции» на базе Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, одобрено локальным этическим комитетом (выписка из протокола заседания № 01 от 5 марта 2014 года). Спонсорской поддержки не имело.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. В период проведения исследования (до 03.2016) Э.Г. Меликян занимала должность доцента кафедры неврологии с курсом нейрохирургии Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.



Литература

- Albayrak S, Ozturk S, Durdag E, Ayden Ö. Surgical management of recurrent disc herniations with microdiscectomy and long-term results on life quality: Detailed analysis of 70 cases. *J Neurosci Rural Pract.* 2016;7(1): 87–90. doi: 10.4103/0976-3147.165426.
- Seiger A, Gadradj PS, Harhangi BS, van Susante JL, Peul WC, van Tulder MW, de Boer MR, Rubinstein SM. PTED study: design of a non-inferiority, randomised controlled trial to compare the effectiveness and cost-effectiveness of percutaneous transforaminal endoscopic discectomy (PTED) versus open microdiscectomy for patients with a symptomatic lumbar disc herniation. *BMJ Open.* 2017;7(12):e018230. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018230.
- Parker SL, Mendenhall SK, Godil SS, Sivasubramanian P, Cahill K, Ziewacz J, McGirt MJ. Incidence of low back pain after lumbar discectomy for herniated disc and its effect on patient-reported outcomes. *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473(6):1988–99. doi: 10.1007/s11999-015-4193-1.
- Кривошапкин АЛ, Семин ПА, Некрасов АД. Причины и профилактика неудачной хирургии после микродискэктомии. *Бюллетень СО РАМН.* 2013;33(3):20–3.
- Amirdelfan K, Webster L, Poree L, Sukul V, McRoberts P. Treatment Options for Failed Back Surgery Syndrome Patients With Refractory Chronic Pain: An Evidence Based Approach. *Spine (Phila Pa 1976).* 2017;42 Suppl 14:S41–52. doi: 10.1097/BRS.0000000000002217.
- Крупаткин АИ, Кулешов АА, Соколова ТВ, Господ АО. Патопсихологические аспекты болевых синдромов в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(4):102–6. doi: 10.17116/jnevro201711741102-106.
- Blond S, Mertens P, David R, Roulaud M, Riguard P. From "mechanical" to "neuropathic" back pain concept in FBSS patients. A systematic review based on factors leading to the chronification of pain (part C). *Neurochirurgie.* 2015;61 Suppl 1:S45–56. doi: 10.1016/j.neuchi.2014.11.001.
- Булюбаш ИД. Синдром неудачно оперированного позвоночника: психологические аспекты неудовлетворительных исходов хирургического лечения. *Хирургия позвоночника.* 2012;(3):49–56. doi: 10.14531/ss2012.3.49-56.
- Dorow M, Löbner M, Stein J, Konnopka A, Meisel HJ, Günther L, Meixensberger J, Stengler K, König HH, Riedel-Heller SG. Risk Factors for Postoperative Pain Intensity in Patients Undergoing Lumbar Disc Surgery: A Systematic Review. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170303. doi: 10.1371/journal.pone.0170303.
- Даминов ВД. Дифференцированное применение стимуляционных методов в комплексном восстановительном лечении больных дорсопатией после дискэктомии: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2006. 150 с.
- Крючкова СВ. Эффективность бакло-сана в комплексной терапии мышечно-тонических болевых синдромов в раннем послеоперационном периоде после микродискэктомии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(3):41–4. doi: 10.17116/jnevro20151153141-44.
- Lebow R, Parker SL, Adogwa O, Reig A, Cheng J, Bydon A, McGirt MJ. Microdiscectomy improves pain-associated depression, somatic anxiety, and mental well-being in patients with herniated lumbar disc. *Neurosurgery.* 2012;70(2):306–11. doi: 10.1227/NEU.0b013e3182302ec3.
- Laufenberg-Feldmann R, Kappis B, Cámara RJA, Ferner M. Anxiety and its predictive value for pain and regular analgesic intake after lumbar disc surgery – a prospective observational longitudinal study. *BMC Psychiatry.* 2018;18(1):82. doi: 10.1186/s12888-018-1652-8.
- D'Angelo C, Mirijello A, Ferrulli A, Leggio L, Bernardi A, Icolaro N, Miceli A, D'Angelo V, Gasbarrini G, Addolorato G. Role of trait anxiety in persistent radicular pain after surgery for lumbar disc herniation: a 1-year longitudinal study. *Neurosurgery.* 2010;67(2):265–71. doi: 10.1227/01.NEU.0000371971.51755.1C.
- Kerr D, Zhao W, Lurie JD. What are long-term predictors of outcomes for lumbar disc herniation? A randomized and observational study. *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473(6): 1920–30. doi: 10.1007/s11999-014-3803-7.
- Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, Di Lazzaro V, Ferreri F, Fitzgerald PB, George MS, Hallett M, Lefaucheur JP, Langguth B, Matsumoto H, Miniussi C, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Paulus W, Rossi S, Rothwell JC, Siebner HR, Ugawa Y, Walsh V, Ziemann U. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol.* 2015;126(6):1071–107. doi: 10.1016/j.clinph.2015.02.001.
- Struppler A, Angerer B, Gündisch C, Havel P. Modulatory effect of repetitive peripheral magnetic stimulation on skeletal muscle tone in healthy subjects: stabilization of the elbow joint. *Exp Brain Res.* 2004;157(1):59–66. doi: 10.1007/s00221-003-1817-6.
- Куликов АГ, Воронина ДД, Луппова ИВ, Абрамович СГ. Новый подход к реабилитации пациентов после оперативного лечения грыж межпозвонковых дисков. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация.* 2016;19(3):125–8. doi: 10.18821/1560-9537-2016-19-3-125-128.
- Babbs CF. A compact theory of magnetic nerve stimulation: predicting how to aim. *Biomed Eng Online.* 2014;13:53. doi: 10.1186/1475-925X-13-53.
- Smania N, Corato E, Fiaschi A, Pietropoli P, Aglioti SM, Tinazzi M. Repetitive magnetic stimulation: a novel therapeutic approach for myofascial pain syndrome. *J Neurol.* 2005;252(3):307–14. doi: 10.1007/s00415-005-0642-1.
- Lim YH, Song JM, Choi EH, Lee JW. Effects of Repetitive Peripheral Magnetic Stimulation on Patients With Acute Low Back Pain: A Pilot Study. *Ann Rehabil Med.* 2018;42(2):229–38. doi: 10.5535/arm.2018.42.2.229.
- Massé-Alarie H, Flamand VH, Moffet H, Schneider C. Peripheral neurostimulation and specific motor training of deep abdominal muscles improve posturo-motor control in chronic low back pain. *Clin J Pain.* 2013;29(9):814–23. doi: 10.1097/AJP.0b013e318276a058.
- Massé-Alarie H, Beaulieu LD, Preuss R, Schneider C. Repetitive peripheral magnetic neurostimulation of multifidus muscles combined with motor training influences spine motor control and chronic low back pain. *Clin Neurophysiol.* 2017;128(3):442–53. doi: 10.1016/j.clinph.2016.12.020.
- Kumru H, Albu S, Vidal J, Tormos JM. Effectiveness of repetitive transcranial or peripheral magnetic stimulation in neuropathic pain. *Disabil Rehabil.* 2017;39(9):856–66. doi: 10.3109/09638288.2016.1170213.
- Гореликов АЕ, Мельникова ЕА, Разумов АН, Рассулова МА, Рудь ИМ. Реабилитация больных с синдромом оперированного позвоночника с осложненным течением послеоперационного периода после дискэктомии. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2017;94(5):40–7. doi: 10.17116/kurort201794540-47.
- Бородулина ИВ, Рачин АП, Бадалов НГ, Гуца АО. Периферическая ритмическая магнитная стимуляция при нейрогенных расстройствах мочеиспускания: обзор литературы и результаты клинического исследования.



Нервно-мышечные болезни. 2017;7(2):54–66. doi: 10.17650/2222-8721-2017-7-2-54-66.

27. Николаев СГ. Электромиография: клинический практикум. Иваново: ПресСто; 2013. 394 с.

References

1. Albayrak S, Ozturk S, Durdag E, Ayden Ö. Surgical management of recurrent disc herniations with microdiscectomy and long-term results on life quality: Detailed analysis of 70 cases. *J Neurosci Rural Pract.* 2016;7(1):87–90. doi: 10.4103/0976-3147.165426.
2. Seiger A, Gadraj PS, Harhangi BS, van Sussante JL, Peul WC, van Tulder MW, de Boer MR, Rubinstein SM. PTED study: design of a non-inferiority, randomised controlled trial to compare the effectiveness and cost-effectiveness of percutaneous transforaminal endoscopic discectomy (PTED) versus open microdiscectomy for patients with a symptomatic lumbar disc herniation. *BMJ Open.* 2017;7(12):e018230. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018230.
3. Parker SL, Mendenhall SK, Godil SS, Sivasubramanian P, Cahill K, Ziewacz J, McGirt MJ. Incidence of low back pain after lumbar discectomy for herniated disc and its effect on patient-reported outcomes. *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473(6):1988–99. doi: 10.1007/s11999-015-4193-1.
4. Krivoshapkin AL, Semin PA, Nekrasov AD. [Causes and prevention of failed back surgery syndrome after microdiscectomy]. *The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences.* 2013;33(3):20–3. Russian.
5. Amirdelfan K, Webster L, Poree L, Sukul V, McRoberts P. Treatment Options for Failed Back Surgery Syndrome Patients With Refractory Chronic Pain: An Evidence Based Approach. *Spine (Phila Pa 1976).* 2017;42 Suppl 14:S41–52. doi: 10.1097/BRS.0000000000002217.
6. Krupatkin AI, Kuleshov AA, Sokolova TV, Gospod AO. [Pathopsychological aspects of low back pain]. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;117(4):102–6. Russian. doi: 10.17116/jnevro201711741102-106.
7. Blond S, Mertens P, David R, Roulaud M, Riguard P. From "mechanical" to "neuropathic" back pain concept in FBSS patients. A systematic review based on factors leading to the chronification of pain (part C). *Neurochirurgie.* 2015;61 Suppl 1:S45–56. doi: 10.1016/j.neuchi.2014.11.001.
8. Boulyubash ID. [Failed back surgery syndrome: psychological aspects of unsatisfactory outcomes of surgical treatment]. *Spine Surgery.* 2012;(3):49–56. Russian. doi: 10.14531/ss2012.3.49-56.
9. Dorow M, Löbner M, Stein J, Konnopka A, Meisel HJ, Günther L, Meixensberger J, Stengler K, König HH, Riedel-Heller SG. Risk Factors for Postoperative Pain Intensity in Patients Undergoing Lumbar Disc Surgery: A Systematic Review. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170303. doi: 10.1371/journal.pone.0170303.
10. Daminov VD. [Efficacy of different stimulation methods in complex rehabilitation treatment of patients with dorsopathy after discectomy]: thesis of the dissertation for the degree of the Candidate of Medical Sciences. Moscow; 2006. 150 p. Russian.
11. Kryuchkova SV. [Efficacy of baclofen in combined therapy of muscular-tonic pain syndrome in the early postoperative period in patients after microdiscectomy]. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2015;115(3):41–4. Russian. doi: 10.17116/jnevro20151153141-44.
12. Lebow R, Parker SL, Adogwa O, Reig A, Cheng J, Bydon A, McGirt MJ. Microdiscectomy improves pain-associated depression, somatic anxiety, and mental well-being in patients with herniated lumbar disc. *Neurosurgery.* 2012;70(2):306–11. doi: 10.1227/NEU.0b013e3182302ec3.
13. Laufenberg-Feldmann R, Kappis B, Cámara RJA, Ferner M. Anxiety and its predictive value for pain and regular analgesic intake after lumbar disc surgery – a prospective observational longitudinal study. *BMC Psychiatry.* 2018;18(1):82. doi: 10.1186/s12888-018-1652-8.
14. D'Angelo C, Mirijello A, Ferrulli A, Leggio L, Berardi A, Icolaro N, Miceli A, D'Angelo V, Gasbarrini G, Addolorato G. Role of trait anxiety in persistent radicular pain after surgery for lumbar disc herniation: a 1-year longitudinal study. *Neurosurgery.* 2010;67(2):265–71. doi: 10.1227/01.NEU.0000371971.51755.1C.
15. Kerr D, Zhao W, Lurie JD. What are long-term predictors of outcomes for lumbar disc herniation? A randomized and observational study. *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473(6):1920–30. doi: 10.1007/s11999-014-3803-7.
16. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, Di Lazzaro V, Ferreri F, Fitzgerald PB, George MS, Hallett M, Lefaucheur JP, Langguth B, Matsumoto H, Miniussi C, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Paulus W, Rossi S, Rothwell JC, Siebner HR, Ugawa Y, Walsh V, Ziemann U. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol.* 2015;126(6):1071–107. doi: 10.1016/j.clinph.2015.02.001.
17. Struppler A, Angerer B, Gündisch C, Havel P. Modulatory effect of repetitive peripheral magnetic stimulation on skeletal muscle tone in healthy subjects: stabilization of the elbow joint. *Exp Brain Res.* 2004;157(1):59–66. doi: 10.1007/s00221-003-1817-6.
18. Kulikov AG, Voronina DD, Luppova IV, Abramovich SG. [Innovative approach to the rehabilitation of patients undergone surgical treatment of herniated intervertebral discs]. *Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation.* 2016;19(3):125–8. Russian. doi: 10.18821/1560-9537-2016-19-3-125-128.
19. Babbs CF. A compact theory of magnetic nerve stimulation: predicting how to aim. *Biomed Eng Online.* 2014;13:53. doi: 10.1186/1475-925X-13-53.
20. Smania N, Corato E, Fiaschi A, Pietropoli P, Aglioti SM, Tinazzi M. Repetitive magnetic stimulation: a novel therapeutic approach for myofascial pain syndrome. *J Neurol.* 2005;252(3):307–14. doi: 10.1007/s00415-005-0642-1.
21. Lim YH, Song JM, Choi EH, Lee JW. Effects of Repetitive Peripheral Magnetic Stimulation on Patients With Acute Low Back Pain: A Pilot Study. *Ann Rehabil Med.* 2018;42(2):229–38. doi: 10.5535/arm.2018.42.2.229.
22. Massé-Alarie H, Flamand VH, Moffet H, Schneider C. Peripheral neurostimulation and specific motor training of deep abdominal muscles improve posturo-motor control in chronic low back pain. *Clin J Pain.* 2013;29(9):814–23. doi: 10.1097/AJP.0b013e318276a058.
23. Massé-Alarie H, Beaulieu LD, Preuss R, Schneider C. Repetitive peripheral magnetic neurostimulation of multifidus muscles combined with motor training influences spine motor control and chronic low back pain. *Clin Neurophysiol.* 2017;128(3):442–53. doi: 10.1016/j.clinph.2016.12.020.
24. Kumru H, Albu S, Vidal J, Tormos JM. Effectiveness of repetitive transcranial or peripheral magnetic stimulation in neuropathic



- pain. *Disabil Rehabil.* 2017;39(9):856–66. doi: 10.3109/09638288.2016.1170213.
25. Gorelikov AE, Melnikova EA, Razumov AN, Rassulova MA, Rud' IM. [Rehabilitation of the patients presenting with the operated spine syndrome during the complicated postoperative period after discectomy]. *Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy.* 2017;94(5):40–7. Russian. doi: 10.17116/kurort201794540-47.
26. Borodulina IV, Rachin AP, Badalov NG, Goushcha AO. [Peripheral repetitive magnetic stimulation for the treatment of neurogenic urinary disorders: literature review and investigational study]. *Neuromuscular Diseases.* 2017;7(2):54–66. Russian. doi: 10.17650/2222-8721-2017-7-2-54-66.
27. Nikolaev SG. [Tutorial on Clinical Electromyography]. Ivanovo: PresSto; 2013. 394 p. Russian.
28. Greben' NF. [Psychological Tests for Professionals]. Minsk: Sovremennaya shkola; 2007. 496 p. Russian.
29. Mancuso CA, Duculan R, Cammisa FP, Sama AA, Hughes AP, Lebl DR, Girardi FP. Successful lumbar surgery results in improved psychological well-being: a longitudinal assessment of depressive and anxiety symptoms. *Spine J.* 2018;18(4):606–13. doi: 10.1016/j.spinee.2017.08.260.

Assessment of anxiety and pain in patients with lumbosacral radiculopathy at the early stage of rehabilitation with various rehabilitation programs after microdiscectomy

V.N. Blokhina¹ • E.G. Melikyan²

Rationale: The role of the psychogenic component in chronic pain and delayed rehabilitation in patients with lumbosacral radiculopathy (LSR) has been extensively studied. However, there is a paucity of studies evaluating anxiety and pain in LSR patients early after microdiscectomy. Only a few studies have performed a differentiated assessment of state (SA) and trait (TA) anxiety. The effects of repetitive peripheral magnetic stimulation (rPMS) on the TA level in the Russian LSR patients have not been investigated. **Aim:** To assess changes in anxiety and pain over time in LSR patients with various rehabilitation programs at the early stage after microdiscectomy. **Materials and methods:** The study included 71 patients with LSR after microdiscectomy (mean age 46.8 ± 10.5 years). At Day 7 after surgery, the patients were randomized into two groups. The patients in the 1st group ($n=35$) received a rPMS course in addition to conventional rehabilitation, whereas the patients in the 2nd group ($n=36$) were rehabilitated only conventionally. Pain was assessed by a visual analogue scale (VAS), and anxiety levels by Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (validated Russian version). **Results:** There was a significant decrease of SA and TA levels in the patients of both groups at Day

21 of rehabilitation, compared to those at Day 7 ($p < 0.001$). At Day 21, there was a significant inter-group difference ($p = 0.036$) in the leg pain VAS score and the TA frequency distribution ($p = 0.042$, Fisher test). **Conclusion:** Better improvement of pain and trait anxiety in the patients treated with rPMS indicates that it would be reasonable to include an rPMS course into the comprehensive rehabilitation program after microdiscectomy.

Key words: microdiscectomy, rehabilitation, repetitive peripheral magnetic stimulation, state anxiety, trait anxiety, pain, State-Trait Anxiety Inventory

For citation: Blokhina VN, Melikyan EG. Assessment of anxiety and pain in patients with lumbosacral radiculopathy at the early stage of rehabilitation with various rehabilitation programs after microdiscectomy. *Almanac of Clinical Medicine.* 2020;48(1):13–21. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-004.

Received 30 September 2019; revised 30 January 2020; accepted 31 January 2020; published online 17 February 2020

Vera N. Blokhina – MD, Neurologist, Department of Neurology, Consultative and Diagnostic Center “Arbatsky”; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7819-5229>

✉ 37/1 Gagarinskiy per., Moscow, 119002, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 464 03 03. E-mail: vnba1@mail.ru

Elina G. Melikyan – Consultant Neurologist²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5760-2454>

Funding

The study has been performed within a thesis “Repetitive peripheral magnetic stimulation in the rehabilitation after lumbar microdiscectomy in the early postoperative period” in the Institute for Medical Postgraduate Training, National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov under the approval of the local Ethics committee (meeting minutes No. 01 from March 5, 2014). No sponsorship has been used.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests. During the study (before March 2016) E.G. Melikyan held a position of Associate Professor of Chair of Neurology with Neurosurgery Course, Institute for Medical Postgraduate Training, National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov.

¹National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov; 70 Nizhnaya Pervomayskaya ul., Moscow, 105203, Russian Federation

²Hillingdon Hospital; Pield Heath Road, Uxbridge, London, UB8 3NN, United Kingdom



Оригинальная статья

Продепрессивный эффект леводопы в модели 6-OHDA-индуцированного гемипаркинсонизма у крыс

Каримова О.С.¹ • Морозова А.Ю.¹ • Зоркина Я.А.¹ • Зубков Е.А.¹ • Ушакова В.М.^{1,2} •
Абрамова О.В.¹ • Чехонин В.П.^{1,3}

Каримова Ольга Сергеевна – лаборант-исследователь лаборатории иммунохимии отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6377-3356>
✉ 119034, г. Москва, Кропоткинский переулок, 23/1, Российская Федерация. Тел.: +7 (985) 988 13 73.
E-mail: karimovaos@yandex.ru

Морозова Анна Юрьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории нейрохимии отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8681-5299>.
E-mail: hakurate77@gmail.com

Зоркина Яна Александровна – канд. биол. наук, науч. сотр. лаборатории иммунохимии отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0247-2717>.
E-mail: zorkina.ya@serbsky.ru

Зубков Евгений Андреевич – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории нейрохимии отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6133-3421>.
E-mail: zubkov@ngs.ru

Ушакова Валерия Михайловна – канд. биол. наук, мл. науч. сотр. лаборатории иммунохимии отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии¹; учебный мастер 1-й категории кафедры высшей нервной деятельности биологического факультета²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3480-910X>.
E-mail: ushakovavm@yandex.ru

Абрамова Ольга Вячеславовна – мл. науч. сотр. лаборатории нейрохимии отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8793-1833>.
E-mail: abramova1128@gmail.com

Чехонин Владимир Павлович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии¹; заведующий кафедрой медицинских нанобиотехнологий медико-биологического факультета³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4386-7897>. E-mail: checkhoninnew@yandex.ru

Актуальность. Лечение болезни Паркинсона до сих пор является симптоматическим. В литературе встречаются противоречивые данные об эффективности и побочных эффектах леводопы. Одни авторы говорят об антидепрессивном действии препарата, другие полагают, что именно леводопа приводит со временем к появлению симптомов депрессии. **Цель** – воспроизведение модели ОНДА-гемипаркинсонизма у крыс с последующим исследованием как внешних, так и структурных проявлений патологии, а также изучение эффективности леводопы в направлении нивелирования моторных и немоторных проявлений симптомов паркинсонизма. **Материал и методы.** Исследование проведено на 52 самцах крыс линии Wistar. Моделирование патологии осуществлено путем стереотаксического введения нейротоксина 6-OHDA в компактную часть черной субстанции. Через 2 месяца после стереотаксического введения животные были подвергнуты тестам на моторные («Ротарод», «Цилиндр», «Кетамин-индуцированное вращение в рота-метре») и немоторные нарушения («Открытое поле», «Социальный интерес», «Условная реакция пассивного избегания», «Ангедония»). **Результаты.** У 18% животных отсутствовали

какие-либо симптомы гемипаркинсонизма, у 32% отмечены только моторные симптомы, у 50% животных обнаружены как моторные, так и немоторные симптомы. Леводопа частично нивелировала моторные нарушения, но при этом усилила депрессивно-подобное поведение. **Заключение.** Леводопа показала свою частичную эффективность в нивелировании моторных нарушений, вызванных введением нейротоксина 6-OHDA, однако оказала побочные эффекты, выражающиеся в усилении депрессивно-подобного поведения и тревоги.

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания, болезнь Паркинсона, 6-OHDA, леводопа

Для цитирования: Каримова ОС, Морозова АЮ, Зоркина ЯА, Зубков ЕА, Ушакова ВМ, Абрамова ОВ, Чехонин ВП. Продепрессивный эффект леводопы в модели 6-OHDA-индуцированного гемипаркинсонизма у крыс. Альманах клинической медицины. 2020;48(1):22–33. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-005.

Поступила 23.09.2019; доработана 29.01.2020; принята к публикации 31.01.2020; опубликована онлайн 17.02.2020

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России; 119034, г. Москва, Кропоткинский переулок, 23, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; 119991, г. Москва, Ленинские горы, 1, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация



Больная Паркинсона – хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, поражающее людей пожилого возраста. Ежегодно в мире регистрируют 180–200 новых случаев на 100 тыс. населения [1]. Если для возрастной категории 50–59 лет этот показатель составляет от 100 человек на 100 тыс. населения, то для 70–79 лет – 1087 на 100 тыс. Мужчин болезнь Паркинсона поражает в 1,5 раза чаще, чем женщин [2]. По прогнозу Всемирной организации здравоохранения, к 2030 г. число больных может достичь 9 млн [3]. Этиология болезни Паркинсона остается дискуссионной, лечение направлено на устранение или уменьшение проявлений моторных симптомов. В основе патогенеза лежит гибель дофаминергических нейронов в черной субстанции и отложение белка α -синуклеина с формированием интранейрональных телец Леви. Возникновению и развитию заболевания способствуют факторы внешней среды (пестициды, тяжелые металлы), старение и генетические мутации [4].

Длительное время исследования болезни Паркинсона акцентировались только на моторных симптомах. Однако в последнее время заболевание описывается широким спектром как моторных (тремор покоя, постуральная неустойчивость, брадикинезия), так и немоторных проявлений (нарушения сна, депрессия, когнитивные нарушения) [5, 6]. Немоторные симптомы могут давать о себе знать за несколько лет до дебюта первых моторных нарушений. Особое внимание уделяют депрессии, одному из главных симптомов продромальной стадии болезни Паркинсона. К признакам депрессии при болезни Паркинсона относят раздражительность, недостаток энергии, нерешительность, печаль, ангедонию и другие, при этом данные симптомы часто недооцениваются самими больными [7, 8].

Остается актуальным вопрос о своевременной лабораторной диагностике заболевания. Перспективным представляется поиск биомаркеров для ранней диагностики продромальной стадии болезни Паркинсона. К таковым относят нейротрофические факторы [9, 10], в том числе нейротрофический фактор мозга – BDNF (англ. brain-derived neurotrophic factor). Он считается ключевым фактором нейропротекции и восстановления функции мозга при различных патологических состояниях [11]. В многочисленных исследованиях установлена взаимосвязь между содержанием BDNF в сыворотке крови и депрессией [12–14].

Существующая симптоматическая фармакотерапия часто сопряжена с побочными эффектами. Препарат леводопы – золотой стандарт лечения болезни Паркинсона – впервые успешно применен в 1960-х гг., однако при длительной терапии отмечается снижение ее эффективности и развитие инвалидизирующих моторных осложнений [15, 16]. В последнее время стали обсуждаться такие побочные действия леводопы, как депрессия, синдром отмены, синдром «включения – выключения» и синдром беспокойных ног [17, 18]. При этом в ряде исследований, в том числе на лабораторных животных, было показано обратное [19].

Целью нашего исследования стала экспериментальная проверка противоречивых данных о побочных действиях леводопы на немоторную симптоматику в модели гемипаркинсонизма у крыс.

Материал и методы

Работа по экспериментальному моделированию выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» на 52 самцах крыс (*Rattus norvegicus*) линии Wistar массой 184–245 г. Животных содержали в условиях лабораторного вивария в клетках по 8 особей в каждой при режиме день/ночь, равном 12 часам, на стандартной диете со свободным доступом к пище и воде (*ad libitum*). Температура в помещении составляла 22 °С. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с правилами лабораторной практики в Российской Федерации (Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 267 от 19.06.2003), а также правилами, принятыми Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и иных научных целях (Directive 2010/63/EU от 22.09.2010).

Из 52 самцов крыс линии Wistar 10 вводился растворитель – 0,05% раствор аскорбиновой кислоты (ложнооперированные – группа Л/о), 42 – нейротоксин 6-OHDA (6-OHDA-индуцированный гемипаркинсонизм – группа 6-OHDA).

Стереотаксическое введение нейротоксина. Для операции по стереотаксическому введению нейротоксина 6-OHDA предварительно подготавливали навеску: 100 мкг нейротоксина в 25 мкл растворителя. 5% раствор аскорбиновой кислоты разводили в 100-кратном объеме воды для инъекций с целью получения 0,05% раствора. Непосредственно перед операцией по стереотаксическому введению крысы были наркотизированы



внутрибрюшинно смесью растворов кетамина (50 мг/кг) и диазепама (125 мг/кг) в соотношении 1:1. Введение нейротоксина и растворителя осуществлялось унилатерально по координатам из атласа мозга крыс [20]: AP: -5; L: -1,8; V: -8,0 с помощью шприца Гамильтона объемом 10 мкл, установленного на автоматическом инжекторе Razel (США), со скоростью введения 0,6 мкл/мин в количественном соотношении 12 мкг 6-ОНДА в 3 мкл растворителя. В течение 2–3 минут после введения нейротоксина иглу не вынимали для предотвращения попадания токсина в другие структуры мозга.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга крыс

МРТ головного мозга крыс проводили на томографе Bruker BioSpin ClinScan 7T в режиме T2 и T2 с внутривенным введением контрастного вещества – гадопентетовой кислоты (препарат Магневист).

Терапия препаратом леводопы

Через 2 месяца после стереотаксического введения нейротоксина 6-ОНДА 16 животным была проведена терапия препаратом леводопы и бенсеразида – Мадопар («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария). Препарат вводился перорально через желудочный зонд в количестве 50 мг/кг ежедневно в течение 14 суток.

Тесты на моторные симптомы

Моторная дисфункция исследована с помощью следующих тестов: «Ротарод», «Регистрация спонтанной активности передних конечностей» («Цилиндр»), «Кетамин-индуцированное вращение в ротаметре».

Тест «Ротарод» предназначен для оценки силы и выносливости животного, проводится в установке Ротарод (Neurobotics, Россия). Перед тестом каждое животное было обучено удержанию на вращающемся стержне (скорость: 7 об./мин) в течение 1 минуты. Через 30 минут после обучения проводился тест, где измерялась длительность удержания (скорость: 21 об./мин).

В тесте «Регистрация спонтанной активности передних конечностей» («Цилиндр») подсчитывали количество первых касаний стенок прозрачного цилиндра в каждой стойке животного в течение 5 минут. Результаты были представлены в виде процентного соотношения между количеством касаний правой лапки и суммой касаний левой и правой лапки.

В тесте «Кетамин-индуцированное вращение в ротаметре» измеряли количество вращений

по часовой стрелке и против часовой стрелки в установке Ротаметр с прозрачной полусферой (TSE Systems, США) за 1 минуту в течение 7 минут. Результаты представлены в виде процентного соотношения между разностью вращений влево и вправо и общей суммой вращений.

Тесты на немоторные симптомы

В качестве тестов на немоторную функцию были выбраны: тест «Предпочтение раствора сахарозы» («Ангедония»), «Социальный интерес», «Открытое поле», «Условная реакция пассивного избегания».

Для оценки депрессивно-подобных черт поведения проведен тест предпочтения раствора сахарозы («Ангедония»), где измеряли количество выпитой животными воды и раствора сахарозы. Перед проведением теста животные были рассажены в индивидуальные клетки. В них были помещены две предварительно взвешенные поилки объемом 50 мл каждая с водой и 1% раствором сахарозы. Через 24 часа поилки изымались и взвешивались повторно. Процент предпочтения раствора сахарозы рассчитывали по формуле:
$$V_{\text{сахар.}} / (V_{\text{сахар.}} + V_{\text{вода}}) \times 100\%.$$

С помощью теста «Социальный интерес» изучали депрессивно-подобные черты поведения и социальные функции. В тесте измеряли длительность социальных контактов предварительно изолированного в индивидуальную клетку животного с ювенильным самцом на протяжении 10 минут. Результаты представлены в виде суммарной длительности социальных контактов.

Тест «Открытое поле» предназначен для определения двигательной, ориентировочно-исследовательской активности и тревоги. Измеряли суммарное количество пересеченных квадратов (горизонтальная активность) и стоек животного (вертикальная активность), суммарную длительность замираний и груминга в течение 5 минут.

Оценить долговременную рабочую память позволил тест «Условная реакция пассивного избегания», во время которого определяли длительность нахождения животного в светлом отсеке установки. Перед тестом проводили обучение: животное, помещенное в светлый отсек, при переходе в темный отсек (норковый рефлекс) получало разряд тока (1,5 мА) через электродный пол. Через 48 часов животное повторно помещали в светлый отсек, измеряли время нахождения в нем.

Иммуногистохимический анализ продукции белка тирозингидроксилазы

Для оценки повреждения *substantia nigra* был проведен иммуногистохимический анализ



продукции белка тирозингидроксилазы, ключевого фермента синтеза катехоламинов, в частности дофамина. После поведенческих тестов для иммуногистохимического анализа были отобраны 5 животных из группы 6-OHDA и 5 контрольных животных, для чего была выполнена наркотизация крыс парами диэтилового эфира с последующей прижизненной фиксацией органов 4% формальдегидом и декапитацией с извлечением головного мозга с целью дальнейшей постфиксации в 4% растворе параформальдегида при +4 °С. Срезы головного мозга толщиной 30 мкм были сделаны с помощью криотома MICROM HM 560 (Thermo Fisher Scientific Microm International GmbH, Германия) и обработаны первичными антителами PabTyrH (1:1000, Invitrogen, США) и антивидовыми антителами козы к иммуноглобулинам кролика, меченными Alexa 488 (1:500, Invitrogen, США). Ядра клеток докрашивали DAPI (Invitrogen), затем монтировали срезы на предметные стекла и проводили лазерную сканирующую конфокальную микроскопию (Nicon, Япония).

Количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР) – анализ экспрессии гена *BDNF*

Для количественного ПЦР-анализа экспрессии гена *BDNF* были взяты 5 животных из группы 6-OHDA и 5 контрольных животных. Для пробоподготовки проводили декапитацию и выделение стриатума согласно атласу мозга крыс [19].

Тотальную РНК из тканей мозга выделяли при помощи TRIzol Reagent (Invitrogen, США) по протоколу фирмы-производителя. Концентрацию РНК в аликвотах по 5 мкл измеряли с помощью прибора Nanovue Plus (Biochrom, Великобритания). ДНКазную обработку осуществляли буфером, содержащим $MgCl_2$ (Thermo Scientific, США), прогревали при температуре 37 °С в течение 30 минут, затем добавляли 1 мкл ЭДТА и прогревали 10 минут при +65 °С.

Реакцию обратной транскрипции осуществляли для синтеза первой цепи кДНК на матрице РНК по протоколу фирмы-производителя (MMLV kit, «Евроген», Россия). ПЦР в реальном времени проводили на амплификаторе Step One Plus (Applied Biosystems, США) с использованием готовой смеси для ПЦР qPCRmix-HS SYBR+HighROX («Евроген», Россия).

Референсным геном при анализе экспрессии *BDNF* в тканях мозга крысы был выбран β -актин. Последовательность праймеров («Евроген», Россия), подобранных при помощи программы Primer Blast (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast>), приведена в табл. 1.

Таблица 1. Нуклеотидные последовательности праймеров для постановки полимеразной цепной реакции в реальном времени

Праймер	Нуклеотидная последовательность
β -актин прямой обратный	AACCCCTAAGGCCAACCGTGAAAAG CGACCAGAGGCATACAGGGACAAC
<i>BDNF</i> прямой обратный	TCATACTTCGGTTGCATGAAGG AGACCTCTCGAACCTGCC

При проведении ПЦР в реальном времени использовали следующий протокол: предварительная денатурация при температуре 95 °С 5 минут, далее 40 циклов амплификации: денатурация при температуре 95 °С 20 секунд, отжиг праймеров при температуре 55 °С 30 секунд, элонгация при температуре 72 °С 30 секунд. Относительный уровень экспрессии генов рассчитывали по следующей формуле: $2^{-\Delta\Delta Ct} \pm SD$ [21].

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы STATISTICA 7.0. В каждом тесте значения были проанализированы на определение нормальности распределения при помощи критерия Шапиро – Уилка. Данные в тестах «Регистрация спонтанной активности передних конечностей» («Цилиндр»), «Предпочтение раствора сахарозы» («Ангедония»), «Кетамин-индуцированное вращение в ротаметре», стойки и квадраты в тесте «Открытое поле», «Социальный интерес», иммуногистохимический анализ продукции белка тирозингидроксилазы имели нормальное распределение (данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$)). У данных групп был проведен дисперсионный анализ ANOVA с последующим post hoc анализом при помощи критерия Фишера. Критерий Краскела – Уоллиса был применен для непараметрического сравнения исследуемых групп (длительности замираний и груминга в тесте «Открытое поле»). Критерий Манна – Уитни применили в тестах, где распределение было ненормальным («Ротарод», длительность замираний и груминга в тесте «Открытое поле», количественный ПЦР-анализ экспрессии гена *BDNF*); данные представлены как медиана [нижний квартиль; верхний квартиль] ($Me [LQ; UQ]$). Для анализа повторных изменений был применен непараметрический критерий знаков. Данные теста «Условная реакция пассивного избегания» обсчитывали при помощи критерия

Хи-квадрат (χ^2). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Схема проведенных экспериментов приведена на рис. 1.

Через 1 месяц после операции крысам была выполнена МРТ с контрастированием. На снимках видно накопление контраста в области черной субстанции головного мозга, что свидетельствует о наличии повреждения ткани в данной области (рис. 2).

Далее делали тесты на моторные нарушения. В тесте «Ротарод» обнаружено снижение времени удержания на вращающемся стержне у крыс в группе 6-OHDA по сравнению с группой Л/о ($p < 0,001$). Животные из группы приема леводопы показали статистически значимое повышение времени удержания на вращающемся стержне по сравнению с животными из группы 6-OHDA ($z = 2,06$, $p = 0,038$), однако время удержания было меньше, чем у ложнопериоперированных животных ($p < 0,001$).

По результатам теста «Регистрация спонтанной активности передних конечностей» («Цилиндр») отмечена асимметричная активность передних конечностей в группе 6-OHDA, но не в группе Л/о ($F = 5,65$, $p = 0,037$). У животных после терапии леводопой не наблюдали ухудшений моторной симптоматики ($p = 0,72$).

Тест «Кетамин-индуцированное вращение в ротаметре» показал значительное увеличение количества вращений в установке ротаметр у крыс с введенным нейротоксином по сравнению с ложнопериоперированными ($F = 24,28$, $p < 0,001$). Животные группы 6-OHDA вращались активнее



Рис. 1. Схема эксперимента; МРТ – магнитно-резонансная томография, ПЦР – полимеразная цепная реакция

в сторону введения токсина (вправо), чем животные из группы Л/о, которые практически не совершали вращений (табл. 2).

Тест «Открытое поле» проводился спустя 1 и 2 месяца после операции. Обнаружены отличия в исследуемых группах по параметру горизонтальной (двигательной) активности – количеству пересеченных квадратов ($F = 26,7$, $p < 0,001$) и вертикальной (исследовательской) активности – количеству вертикальных стоек ($F = 23$, $p < 0,001$). В тесте «Открытое поле» крысы из группы 6-OHDA через 1 и 2 месяца после операции показали

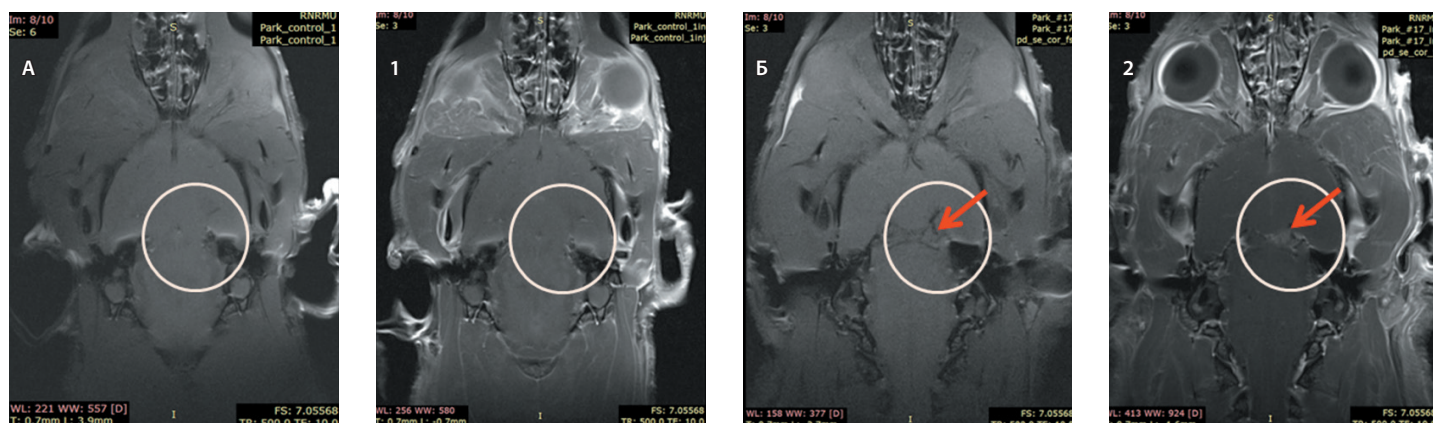


Рис. 2. Снимки магнитно-резонансной томографии головного мозга крыс. **А** – снимок мозга ложнопериоперированной крысы, **Б** – снимок мозга крысы с введенным нейротоксином 6-OHDA (выделены области введения растворителя и нейротоксина), режим T2; **1** – компактная часть *s. nigra* ложнопериоперированной крысы, **2** – компактная часть *s. nigra* с введенным нейротоксином 6-OHDA, режим T2 с внутривенным введением контрастного вещества – гадопентетовой кислоты (препарат Магневист)

**Таблица 2.** Тесты на моторные нарушения, $M \pm SD$

Моторный тест	Группа		
	Ложнооперированные	6-OHDA	6-OHDA + леводопа
Ротарод, с	37 $\pm$ 3,7	21 $\pm$ 1,5*	32 $\pm$ 1,7**
Цилиндр, %	52,7 $\pm$ 2,95	35,7 $\pm$ 2,45 [†]	50,4 $\pm$ 3,17
Ротометр (индекс)	-1,2 $\pm$ 3,1 [†]	32,3 $\pm$ 14,4	11,25 $\pm$ 10,44**

В тесте «Ротарод» показано время удержания на вращающемся стержне: * $p < 0,01$ по сравнению с ложнооперированными; ** $p < 0,05$ по сравнению с 6-OHDA

В тесте «Цилиндр» показан процент использования правой лапы: [†] $p < 0,05$ по сравнению с 6-OHDA и ложнооперированными

В тесте «Ротометр» – процентное соотношение между разностью вращений влево и вправо и общей суммой вращений: [†] $p < 0,01$ по сравнению с группой 6-OHDA; ** $p < 0,01$ по сравнению с экспериментальными группами

значительное снижение горизонтальной (двигательной) и вертикальной (исследовательской) активности по сравнению с крысами из группы Л/о. Терапия леводопой не оказала ожидаемого эффекта ни на горизонтальную (двигательную), ни на вертикальную (исследовательскую) активность в данном тесте. В тесте «Открытое поле» были также исследованы длительности замираний и груминга (умываний). Отмечены различия в исследуемых группах при непараметрическом сравнении при помощи критерия Краскела – Уоллиса (замирания: $N = 20,17$, $p = 0,0002$; груминг: $N = 12,98$, $p = 0,005$). При дальнейшем *post hoc* анализе получены следующие различия: в группе крыс 6-OHDA через 1 и 2 месяца после операции зарегистрировано повышение длительности замираний по сравнению с группой Л/о (табл. 3).

Далее были проведены тесты на депрессивно-подобное поведение крыс: тест на ангедонию и социальный интерес.

Таблица 3. Тест «Открытое поле»

Параметр	Группа			
	Ложнооперированные	6-OHDA		6-OHDA + леводопа
		1 месяц	2 месяца	
Стойки, абс. (Ме [LQ; UQ])	24 [18,5; 28] [†]	10 [4,5; 13,75]	3 [2,75; 6,25]	4,2 [0; 6]
Пересеченные квадраты, абс. ($M \pm SD$)	64,63 $\pm$ 20,92**	26,4 $\pm$ 14,3	13,25 $\pm$ 11,23	14,8 $\pm$ 10,33
Замирания, с (Ме [LQ; UQ])	2,15 [0; 8,4]**	30,56 [16,5; 62,7]	70,57 [39,6; 80]	36,61 [22,5; 63,8]
Груминг, с (Ме [LQ; UQ])	23,25 [8,5; 35,1] [†]	58,45 [36,3; 84]	17,51 [8; 22,9]	72,195 [45,5; 93,2]

* $p < 0,01$ по сравнению с группами 6-OHDA через 1 месяц после операции, 6-OHDA через 2 месяца после операции и 6-OHDA + леводопа

** $p < 0,05$ по сравнению с группами 6-OHDA через 1 месяц после операции, 6-OHDA через 2 месяца после операции и 6-OHDA + леводопа

[†] $p < 0,05$ по сравнению с группами 6-OHDA через 1 месяц после операции и 6-OHDA + леводопа

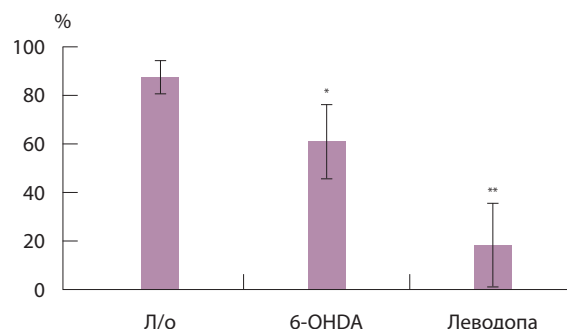


Рис. 3. Тест на ангедонию. Процент предпочтения раствора сахарозы рассчитывался по формуле: $V_{\text{сахар}} / (V_{\text{сахар}} + V_{\text{вода}}) \times 100\%$; * $p < 0,05$ по сравнению с группой ложнооперированных животных (Л/о), ** $p < 0,001$ по сравнению с группой Л/о. Данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$)

В тесте «Предпочтение раствора сахарозы» («Ангедония») у животных из группы 6-OHDA отмечено снижение предпочтения раствора сахарозы по сравнению с группой Л/о. Терапия леводопой значительно ослабила предпочтение раствора сахарозы, что может говорить об усилении ангедонии ($F = 9,32$, $p < 0,001$) (рис. 3).

Результаты теста «Социальный интерес», проведенного через 2 месяца после введения нейротоксина, выявили различия между тремя экспериментальными группами ($F = 17,14$, $p < 0,001$). У группы крыс 6-OHDA без лечения была снижена длительность социальных контактов по сравнению с Л/о ($p = 0,001$). У животных, получавших терапию леводопой, также отмечена сниженная социальная активность, как у группы 6-OHDA ($p < 0,001$ по сравнению с контролем, $p = 0,86$ по сравнению с группой 6-OHDA без лечения).

В тесте на долговременную рабочую память – условная реакция пассивного избегания – оценивали

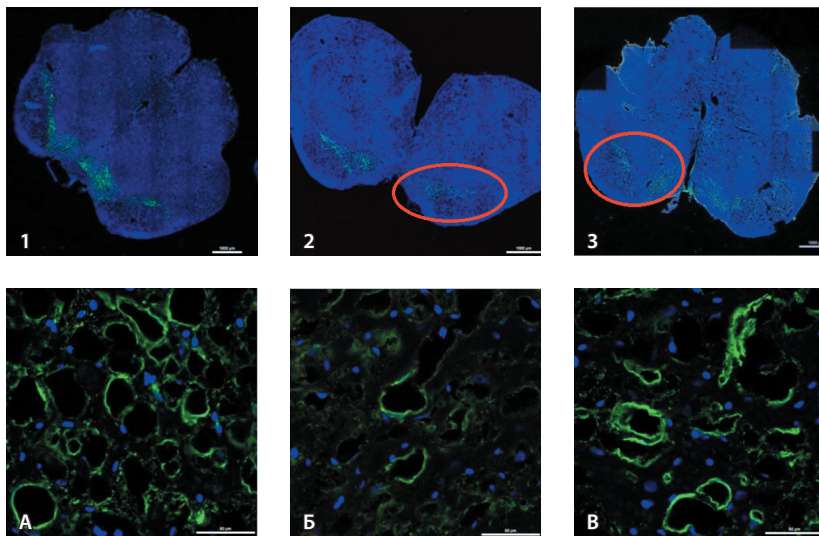


Рис. 4. Иммуногистохимический анализ срезов головного мозга крыс в области компактной части *substantia nigra*; зеленая флуоресценция – Pab Тирозингидроксилаза + Anti-rabbit Alexa 488, синяя флуоресценция – DAPI. **1 и А** – срез интактного мозга, **2 и 3** – срезы мозга с введенным нейротоксином 6-OHDA (выделены области введения нейротоксина), 1000 мкм; **Б** – компактная часть *s. nigra* с введенным нейротоксином 6-OHDA, **В** – контралатеральная компактная часть *s. nigra*, 50 мкм

время, за которое крысы зайдут в темный отсек. Ложнооперированные животные в темный отсек не заходили, крысы группы 6-OHDA, а также животные после терапии леводопой забывали о стрессирующем факторе и заходили в темный отсек. Процент зашедших в темный отсек не различался ($\chi^2 = 0,16$, $p = 0,69$). Терапия леводопой не оказала влияния на данный показатель ($\chi^2 = 0,48$, $p = 0,49$). Различия наблюдались между контрольной группой и опытными: группой 6-OHDA ($\chi^2 = 4,11$, $p = 0,043$) и группой приема леводопы ($\chi^2 = 4,17$, $p = 0,041$) (табл. 4).

Программный анализ интенсивности флуоресценции по результатам иммуногистохимического анализа показал, что в пораженной половине мозга в компактной части *s. nigra* крыс из группы 6-OHDA снижена продукция тирозингидроксилазы по сравнению с мозгом ложнооперированных крыс, а также по сравнению с интактной

половиной мозга оперированных животных ($F = 20,36$, $p < 0,001$) (рис. 4, 5).

По данным количественного ПЦР-анализа экспрессии гена *BDNF* выявлено значительное снижение экспрессии гена *BDNF* в стриатуме ($p = 0,004$) головного мозга крыс группы 6-OHDA по сравнению с группой Л/о (рис. 6), что может быть показателем депрессивно-подобного и тревожного поведения у животных экспериментальной модели.

Обсуждение

Этиология болезни Паркинсона к настоящему моменту не до конца исследована, чем обусловлено отсутствие эффективной терапии [1]. Основным способом лечения болезни Паркинсона остается применение леводопы и леводопасодержащих препаратов, которые, несмотря на наличие положительного эффекта в редукции моторных нарушений, обладают рядом побочных эффектов, а в некоторых случаях и усугубляют уже существующие моторные нарушения [15–17].

В нашей работе мы исследовали действие леводопы в модели гемипаркинсонизма с унилатеральным введением нейротоксина 6-OHDA. Данный подход признан эффективным способом воспроизведения симптоматики болезни Паркинсона на лабораторных животных, так как при нем затрагиваются те же морфофункциональные блоки нервной системы, что повреждаются у человека [22, 23]. Унилатеральное введение токсина в область черной субстанции приводит к гибели дофаминергических нейронов и повреждению нигростриарного дофаминергического пути, патология которого ассоциирована с моторными нарушениями при болезни Паркинсона [24]. В нашей работе на Т2-взвешенных изображениях при МРТ визуализировалось накопление контраста в области черной субстанции, что свидетельствует о наличии повреждений данной области мозга. Наше исследование показало: у 18% животных отсутствовали какие-либо симптомы, у 32% регистрировались только моторные симптомы, у 50% животных обнаружены как моторные, так и немоторные симптомы.

Таблица 4. Тесты на немоторные нарушения, $M \pm SD$

Немоторный тест	Группа		
	ложнооперированные	6-OHDA	6-OHDA + леводопы
Социальный интерес, с	220,96 ± 85,54*	81,46 ± 43,94	74,40 ± 33,29
УРПИ, %	0**	75	80

В тесте «Социальный интерес» показано время социальных контактов с ювенильным самцом; * $p < 0,01$ по сравнению с экспериментальными группами

В тесте «Условная реакция пассивного избегания» (УРПИ) показан процент зашедших в темный отсек; ** $p < 0,05$ по сравнению с экспериментальными группами

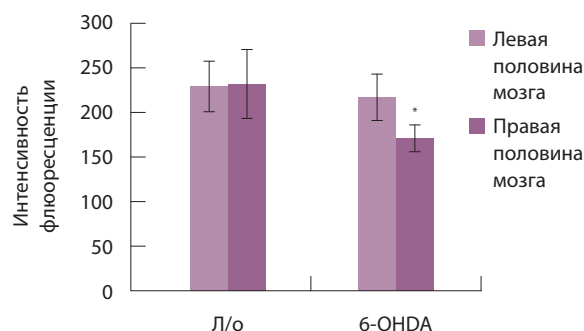


Рис. 5. Анализ интенсивности флуоресценции Alexa 488 в составе комплекса Pab Тирозингидроксилаза + Anti-rabbit Alexa 488 при иммуногистохимическом анализе; * $p < 0,001$ по сравнению с ложнооперированными животными (Л/о). Данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$)

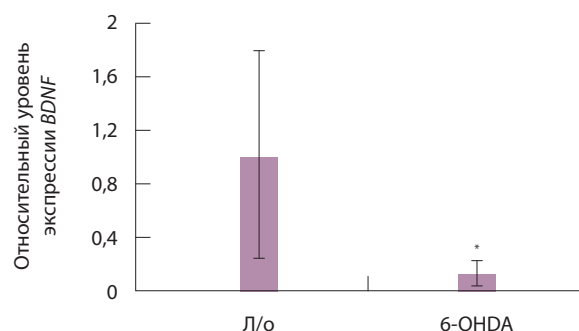


Рис. 6. Относительный уровень экспрессии гена *BDNF* в стриатуме; * $p = 0,004$ по сравнению с ложнооперированными животными (Л/о). Расчет данных был проведен по формуле: $2^{-\Delta\Delta Ct} \pm SD$ [21]

Так, в нашей воспроизведенной модели 6-OHDA-индуцированного гемипаркинсонизма наблюдалось снижение двигательной активности в тесте «Открытое поле», ухудшение показателей силы и выносливости по сравнению с контрольными животными в тесте «Ротарод». В клинической практике у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, проявляются такие симптомы, как ригидность, высокая утомляемость, тремор покоя [22]. Учитывая это, полученные нами результаты могут указывать на сходные симптоматические нарушения. Поскольку нейротоксин в модели был введен унилатерально, у животных было обнаружено угнетение мышечных функций одной стороны тела в тесте «Цилиндр», где животные экспериментальной группы касались стенок цилиндра преимущественно передней конечностью, соответствующей стороне повреждения, и в тесте «Ротометр», где большая часть грызунов с моделированным расстройством вращалась в сторону введения нейротоксина. Эти данные согласуются с результатами исследований по унилатеральному введению 6-OHDA крысам [25]. В целом по результатам проведенных тестов на моторную дисфункцию было установлено, что первые моторные симптомы проявляются через 1 месяц, окончательно сформировываясь через 2 месяца. Эти нарушения моторных функций подтверждаются практикой моделирования паркинсонизма на лабораторных животных [23, 26]. Терапия препаратом леводопы показала уменьшение проявления моторных нарушений в тестах «Ротарод» и «Регистрация спонтанной активности передних конечностей» («Цилиндр»).

В модели гемипаркинсонизма помимо моторных симптомов наблюдались и немоторные:

у животных, подвергавшихся введению 6-OHDA, были выявлены признаки депрессивно-подобного поведения, в частности снижение предпочтения сахарозы, свидетельствующее о развитии ангедонии, и уменьшение социальной активности в тесте «Социальный интерес». Эти данные согласуются с результатами клинических исследований, указывающих на ассоциацию болезни Паркинсона с депрессивными расстройствами [27]. Более того, появление депрессии считается продромальной стадией развития нейродегенеративного заболевания [8]. Данные доклинических исследований также указывают на наличие поведенческих нарушений, отражающих формирование депрессивно-подобного и тревожного состояния у крыс при моделировании паркинсонизма [28].

Среди немоторных проявлений было отмечено увеличение длительности груминга по сравнению с группой ложнооперированных крыс. Через 2 месяца данный показатель не отличался от контроля. В группе крыс, получавших терапию леводопой, не зарегистрировано уменьшение длительности замираний до уровня ложнооперированных животных, различия в показателях груминга также не достигли уровня статистической значимости.

Результаты тестов, направленных на оценку депрессивно-подобного поведения на фоне использованной терапии, показали, что леводопа имеет ряд побочных эффектов, усиливающих данные черты поведения. В частности, мы отметили: применение препарата значительно снижает предпочтение сахарозы экспериментальными животными, что указывает на усугубление состояния ангедонии, являющееся ключевым симптомом депрессии. Данные клинических исследований свидетельствуют о наличии побочных эффектов леводопы при длительном использовании,



выражающихся в усугублении симптомов депрессии и тревожности [29]. Кроме того, некоторые исследователи предполагают, что применение леводопы само по себе может стать причиной возникновения депрессии у пациентов. Данные о влиянии препарата на лабораторных животных противоречивы. В некоторых работах был выявлен протривожный эффект леводопы, выражающийся в снижении активности в тесте «Открытое поле» и уменьшении социальных взаимодействий [30]. Кроме того, было показано, что вещество само по себе индуцирует депрессивно-подобное поведение у крыс возрастом больше года [31]. С. Winter и соавт., наоборот, показали эффективность леводопы в устранении депрессивно-подобного поведения животных на фоне моделирования болезни Паркинсона [32]. В целом для понимания направленности и эффективности работы препарата необходимо провести более обширные исследования, нацеленные на тщательный анализ механизмов его действия.

В нашей работе наряду с оценкой поведения экспериментальных животных были исследованы биохимические и молекулярно-генетические изменения у крыс, подвергавшихся унилатеральному введению токсина. Так, иммуногистохимический анализ показал снижение продукции тирозингидроксилазы, ключевого фермента биосинтеза катехоламинов [24], что свидетельствует о дегенерации дофаминергических нейронов в области компактной части черной субстанции и подтверждает формирование морфологических нарушений. Результаты количественного ПЦР-анализа указывают на снижение экспрессии гена *BDNF* в области стриатума – структуре, входящей в нигростриарную систему, вовлеченную в патогенез болезни Паркинсона [24]. Данные литературы говорят о *BDNF* как о маркере депрессии при болезни Паркинсона: у людей с данным диагнозом

выявлено снижение уровня *BDNF* в сыворотке крови [10–12]. Таким образом, сниженный уровень *BDNF* в нашем исследовании может быть связан с наблюдаемым депрессивно-подобным поведением и ассоциирован с формированием нейродегенерации у лабораторных грызунов.

Заключение

В нашей работе успешно воспроизведена модель 6-ОНДА-гемипаркинсонизма у лабораторных крыс, подтверждающаяся наличием морфологических изменений в области черной субстанции и формированием моторной и немоторной симптоматики, согласующейся с клиническими и доклиническими данными. У экспериментальных животных были выявлены признаки депрессивно-подобного поведения, а также снижение экспрессии гена *BDNF*, что может указывать на ассоциацию *BDNF* с депрессивно-подобным поведением.

В нашем исследовании использование препарата леводопы – золотого стандарта лечения болезни Паркинсона – в качестве метода терапии заболевания показало свою частичную эффективность в нивелировании моторных нарушений, но оказало побочные эффекты, выражающиеся в усилении депрессивно-подобной симптоматики. Эти находки необходимо более детально изучить для определения возможных механизмов негативного действия препарата. Клинические исследования препаратов леводопы показывают свою эффективность в устранении моторных симптомов, однако побочные эффекты терапии усугубляют немоторные проявления, а в ряде случаев – и моторные симптомы. Наличие побочных эффектов леводопы свидетельствует о необходимости осторожного применения лекарства, в первую очередь больными, обладающими выраженной депрессивно-подобной симптоматикой. ☞

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

О.С. Каримова – моделирование болезни Паркинсона со стереотаксическим введением нейротоксина 6-ОНДА, проведение тестов на моторную и немоторную симптоматику, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; А.Ю. Морозова – концепция и дизайн исследования, дизайн экспериментальной части исследования,

проведение тестов на моторную и немоторную симптоматику, анализ клиничко-экспериментальных результатов исследования, редактирование рукописи, утверждение итогового варианта текста рукописи; Я.А. Зоркина – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи; Е.А. Зубков – концепция и дизайн исследования, анализ результатов, утверждение итогового варианта текста рукописи; В.М. Ушакова – анализ клиничко-экспериментальных результатов исследования, написание текста, редактирование рукописи; О.В. Абрамова – уход и наблюдение за лабораторными животными, проведение тестов на моторную и немоторную симптоматику; В.П. Чехонин – руководство проведением работ. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.



Литература

1. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124(8):901–5. doi: 10.1007/s00702-017-1686-y.
2. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014;29(13):1583–90. doi: 10.1002/mds.25945.
3. Wright Willis A, Evanoff BA, Lian M, Criswell SR, Racette BA. Geographic and ethnic variation in Parkinson disease: a population-based study of US Medicare beneficiaries. *Neuroepidemiology*. 2010;34(3):143–51. doi: 10.1159/000275491.
4. Левин ОС, Артемьев ДВ, Бриль ЕВ, Кулуа ТК. Болезнь Паркинсона: современные подходы к диагностике и лечению. *Практическая медицина*. 2017;(1):45–51.
5. Swick TJ, Ondo WG. Parkinson's Disease and Sleep/Wake Disturbances. In: Monti MJ, Pandi-Perumal SR, Chokroverty S, editors. *Dopamine and Sleep: Molecular, Functional, and Clinical Aspects*. Springer, Cham; 2016. p. 115–46. doi: 10.1007/978-3-319-46437-4_7.
6. Пастухов ЮФ. Изменения характеристик парадоксального сна – ранний признак БП. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2013;63(1):75–85. doi: 10.7868/S0044467713010103.
7. Wen MC, Chan LL, Tan LC, Tan EK. Depression, anxiety, and apathy in Parkinson's disease: insights from neuroimaging studies. *Eur J Neurol*. 2016;23(6):1001–19. doi: 10.1111/ene.13002.
8. Жукова ИА, Жукова НГ, Алифинова ВМ, Никитина МА, Ижболдина ОП, Бразовская НГ. Депрессия и другие немоторные проявления болезни Паркинсона. *Клиническая медицина*. 2017;95(5):419–24. doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-5-419-424.
9. Ершова МВ, Иванова ЕО, Иллариошкин СН. Болезнь Паркинсона и нейротрофический гомеостаз. *Нервные болезни*. 2018;(1):3–9. doi: 10.24411/2071-5315-2018-11991.
10. Lu B, Nagappan G, Guan X, Nathan PJ, Wren P. BDNF-based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(6):401–16. doi: 10.1038/nrn3505.
11. Sun M, Kong L, Wang X, Lu XG, Gao Q, Geller AI. Comparison of the capability of GDNF, BDNF, or both, to protect nigrostriatal neurons in a rat model of Parkinson's disease. *Brain Res*. 2005;1052(2):119–29. doi: 10.1016/j.brainres.2005.05.072.
12. Wang Y, Liu H, Du XD, Zhang Y, Yin G, Zhang BS, Soares JC, Zhang XY. Association of low serum BDNF with depression in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;41:73–8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.05.012.
13. Wang Y, Liu H, Zhang BS, Soares JC, Zhang XY. Low BDNF is associated with cognitive impairments in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;29:66–71. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.05.023.
14. Jiang L, Zhang H, Wang C, Ming F, Shi X, Yang M. Serum level of brain-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;88:168–74. doi: 10.1016/j.pnpb.2018.07.010.
15. Федорова НВ, Омарова СМ. Леводопамин-индуцированные дискинезии при болезни Паркинсона: фармакотерапия и нейрохирургическое лечение. *Нервные болезни*. 2017;(1):22–30.
16. Раимова ММ. Спектр проявлений и принципы коррекции поздних двигательных осложнений дофаминергической терапии при болезни Паркинсона и сосудистом паркинсонизме. *Медицинские новости*. 2016;(4):80–2.
17. Kim SD, Allen NE, Canning CG, Fung VSC. Parkinson disease. *Handb Clin Neurol*. 2018;159:173–93. doi: 10.1016/B978-0-444-63916-5.00011-2.
18. Росинская АВ, Васенина ЕЕ, Хайбуллин ТН, Левин ОС. Темп прогрессирования болезни Паркинсона при раннем и отсроченном назначении препаратов леводопы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(6 Вып. 2):77–81. doi: 10.17116/jnevro201811806277.
19. Carvalho MM, Campos FL, Coimbra B, Pêgo JM, Rodrigues C, Lima R, Rodrigues AJ, Sousa N, Salgado AJ. Behavioral characterization of the 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease and pharmacological rescuing of non-motor deficits. *Mol Neurodegener*. 2013;8:14. doi: 10.1186/1750-1326-8-14.
20. Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 7th Edition. Academic Press; 2013. 388 p.
21. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2⁻(Delta Delta C(T)) Method. *Methods*. 2001;25(4):402–8. doi: 10.1006/meth.2001.1262.
22. Molinoff PB, Axelrod J. Biochemistry of catecholamines. *Annu Rev Biochem*. 1971;40:465–500. doi: 10.1146/annurev.bi.40.070171.002341.
23. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591–601. doi: 10.1002/mds.26424.
24. Deumens R, Blokland A, Prickaerts J. Modeling Parkinson's disease in rats: an evaluation of 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. *Exp Neurol*. 2002;175(2):303–17. doi: 10.1006/exnr.2002.7891.
25. Ставровская АВ, Ямщикова НГ, Ольшанский АС, Гущина АС. Опыт моделирования болезни Паркинсона: анализ поведенческих нарушений. *Нервные болезни*. 2018;(2):44–50. doi: 10.24411/2071-5315-2018-12022.
26. Xu JT, Qian Y, Wang W, Chen XX, Li Y, Li Y, Yang ZY, Song XB, Lu D, Deng XL. Effect of stromal cell-derived factor-1/CXCR4 axis in neural stem cell transplantation for Parkinson's disease. *Neural Regen Res*. 2020;15(1):112–9. doi: 10.4103/1673-5374.264470.
27. Branchi I, D'Andrea I, Armida M, Cassano T, Pèzzola A, Potenza RL, Morgese MG, Popoli P, Allea E. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease: investigating early-phase onset of behavioral dysfunction in the 6-hydroxydopamine-lesioned rat model. *J Neurosci Res*. 2008;86(9):2050–61. doi: 10.1002/jnr.21642.
28. Tadaiesky MT, Dombrowski PA, Figueiredo CP, Cargnin-Ferreira E, Da Cunha C, Takahashi RN. Emotional, cognitive and neurochemical alterations in a premotor stage model of Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2008;156(4):830–40. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.08.035.
29. Hanganu A, Degroot C, Monchi O, Bedetti C, Mejia-Constain B, Lafontaine AL, Chouinard S, Bruneau MA. Influence of depressive symptoms on dopaminergic treatment of Parkinson's disease. *Front Neurol*. 2014;5:188. doi: 10.3389/fneur.2014.00188.
30. Eskow Jaunarajs KL, Dupre KB, Ostrock CY, Button T, Deak T, Bishop C. Behavioral and neurochemical effects of chronic L-DOPA treatment on nonmotor sequelae in the hemiparkinsonian rat. *Behav Pharmacol*. 2010;21(7):627–37. doi: 10.1097/FBP.0b013e328333e7e80.
31. Hernández VS, Luquín S, Jáuregui-Huerta F, Corona-Morales AA, Medina MP, Ruiz-Velasco S, Zhang L. Dopamine receptor dysregulation in hippocampus of aged rats underlies chronic pulsatile L-Dopa treatment induced cognitive and emotional alterations. *Neuropharmacology*. 2014;82:88–100. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.11.013.
32. Winter C, von Rumohr A, Mundt A, Petrus D, Klein J, Lee T, Morgenstern R, Kupsch A, Juckel G. Lesions of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta and in the ventral tegmental area enhance depressive-like behavior in rats. *Behav Brain Res*. 2007;184(2):133–41. doi: 10.1016/j.bbr.2007.07.002.



References

1. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124(8):901–5. doi: 10.1007/s00702-017-1686-y.
2. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014;29(13):1583–90. doi: 10.1002/mds.25945.
3. Wright Willis A, Evanoff BA, Lian M, Criswell SR, Racette BA. Geographic and ethnic variation in Parkinson disease: a population-based study of US Medicare beneficiaries. *Neuroepidemiology*. 2010;34(3):143–51. doi: 10.1159/000275491.
4. Levin OS, Artemyev DV, Bril EV, Kulua TK. [Parkinson's disease: modern approaches to diagnosis and treatment]. *Practical Medicine*. 2017;(1):45–51. Russian.
5. Swick TJ, Ondo WG. Parkinson's Disease and Sleep/Wake Disturbances. In: Monti MJ, Pandi-Perumal SR, Chokroverty S, editors. *Dopamine and Sleep: Molecular, Functional, and Clinical Aspects*. Springer, Cham; 2016. p. 115–46. doi: 10.1007/978-3-319-46437-4_7.
6. Pastukhov IuF. [Changes in the characteristics of paradoxical sleep are an early feature of Parkinson's disease]. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova*. 2013;63(1):75–85. Russian. doi: 10.7868/s0044467713010103.
7. Wen MC, Chan LL, Tan LC, Tan EK. Depression, anxiety, and apathy in Parkinson's disease: insights from neuroimaging studies. *Eur J Neurol*. 2016 Jun;23(6):1001–19. doi: 10.1111/ene.13002.
8. Zhukova IA, Zhukova NG, Alifirova VM, Nikitina MA, Izhboldina OP, Brazovskaya NG. Depression and other nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2017;95(5):419–24. Russian. doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-5-419-424.
9. Ershova MV, Ivanova EO, Illarionovskiy SN. Parkinson's Disease and Neurotrophic Homeostasis. *Nervous Diseases*. 2018;(1):3–9. Russian. doi: 10.24411/2071-5315-2018-11991.
10. Lu B, Nagappan G, Guan X, Nathan PJ, Wren P. BDNF-based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(6):401–16. doi: 10.1038/nrn3505.
11. Sun M, Kong L, Wang X, Lu XG, Gao Q, Geller AI. Comparison of the capability of GDNF, BDNF, or both, to protect nigrostriatal neurons in a rat model of Parkinson's disease. *Brain Res*. 2005;1052(2):119–29. doi: 10.1016/j.brainres.2005.05.072.
12. Wang Y, Liu H, Du XD, Zhang Y, Yin G, Zhang BS, Soares JC, Zhang XY. Association of low serum BDNF with depression in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;41:73–8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.05.012.
13. Wang Y, Liu H, Zhang BS, Soares JC, Zhang XY. Low BDNF is associated with cognitive impairments in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;29:66–71. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.05.023.
14. Jiang L, Zhang H, Wang C, Ming F, Shi X, Yang M. Serum level of brain-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;88:168–74. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.07.010.
15. Fedorova NV, Omarova SM. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson disease: Pharmacotherapy and surgical treatment. *Nervous Diseases*. 2017;(1):22–30. Russian.
16. Raimova MM. [Range of displays and principles correction of late motor complications of dopaminergic therapy in Parkinson's disease and vascular parkinsonism]. *Meditsinskie novosti*. 2016;(4):80–2. Russian.
17. Kim SD, Allen NE, Canning CG, Fung VSC. Parkinson disease. *Handb Clin Neurol*. 2018;159:173–193. doi: 10.1016/B978-0-444-63916-5.00011-2.
18. Rosinskaya AV, Vasenina EE, Khaybullin TN, Levin OS. [Rate of progression of Parkinson's disease with early and delayed prescription of levodopa preparations]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2018;118(6.Vyp. 2):77–81. Russian. doi: 10.17116/jnevro201811806277.
19. Carvalho MM, Campos FL, Coimbra B, Pêgo JM, Rodrigues C, Lima R, Rodrigues AJ, Sousa N, Salgado AJ. Behavioral characterization of the 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease and pharmacological rescuing of non-motor deficits. *Mol Neurodegener*. 2013;8:14. doi: 10.1186/1750-1326-8-14.
20. Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 7th Edition. Academic Press; 2013. 388 p.
21. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2⁻(Delta Delta C(T)) Method. *Methods*. 2001;25(4):402–8. doi: 10.1006/meth.2001.1262.
22. Molinoff PB, Axelrod J. Biochemistry of catecholamines. *Annu Rev Biochem*. 1971;40:465–500. doi: 10.1146/annurev.bi.40.070171.002341.
23. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591–601. doi: 10.1002/mds.26424.
24. Deumens R, Blokland A, Prickaerts J. Modeling Parkinson's disease in rats: an evaluation of 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. *Exp Neurol*. 2002;175(2):303–17. doi: 10.1006/exnr.2002.7891.
25. Stavrovskaya AV, Yamshchikova NG, Olshansky AS, Gushchina AS. Modeling Parkinson's disease: Analysis of behavioral disturbances. *Nervous Diseases*. 2018;(2):44–50. Russian. doi: 10.24411/2071-5315-2018-12022.
26. Xu JT, Qian Y, Wang W, Chen XX, Li Y, Li Y, Yang ZY, Song XB, Lu D, Deng XL. Effect of stromal cell-derived factor-1/CXCR4 axis in neural stem cell transplantation for Parkinson's disease. *Neural Regen Res*. 2020;15(1):112–9. doi: 10.4103/1673-5374.264470.
27. Branchi I, D'Andrea I, Armida M, Cassano T, Pèzola A, Potenza RL, Morgese MG, Popoli P, Allea E. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease: investigating early-phase onset of behavioral dysfunction in the 6-hydroxydopamine-lesioned rat model. *J Neurosci Res*. 2008;86(9):2050–61. doi: 10.1002/jnr.21642.
28. Tadaiesky MT, Dombrowski PA, Figueiredo CP, Cargnin-Ferreira E, Da Cunha C, Takahashi RN. Emotional, cognitive and neurochemical alterations in a premotor stage model of Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2008;156(4):830–40. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.08.035.
29. Hanganu A, Degroot C, Monchi O, Bedetti C, Mejia-Constain B, Lafontaine AL, Chouinard S, Bruneau MA. Influence of depressive symptoms on dopaminergic treatment of Parkinson's disease. *Front Neurol*. 2014;5:188. doi: 10.3389/fneur.2014.00188.
30. Eskow Jaunarajs KL, Dupre KB, Ostrock CY, Button T, Deak T, Bishop C. Behavioral and neurochemical effects of chronic L-DOPA treatment on nonmotor sequelae in the hemiparkinsonian rat. *Behav Pharmacol*. 2010;21(7):627–37. doi: 10.1097/FBP.0b013e32833e7e80.
31. Hernández VS, Luquín S, Jáuregui-Huerta F, Corona-Morales AA, Medina MP, Ruiz-Velasco S, Zhang L. Dopamine receptor dysregulation in hippocampus of aged rats underlies chronic pulsatile L-Dopa treatment induced cognitive and emotional alterations. *Neuropharmacology*. 2014;82:88–100. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.11.013.
32. Winter C, von Rumohr A, Mundt A, Petrus D, Klein J, Lee T, Morgenstern R, Kupsch A, Juckel G. Lesions of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta and in the ventral tegmental area enhance depressive-like behavior in rats. *Behav Brain Res*. 2007;184(2):133–41. doi: 10.1016/j.bbr.2007.07.002.



The pro-depressive effect of levodopa in a 6-OHDA-induced hemiparkinsonism rat model

O.S. Karimova¹ • A.Yu. Morozova¹ • Ya.A. Zorkina¹ • E.A. Zubkov¹ • V.M. Ushakova^{1,2} • O.V. Abramova¹ • V.P. Chekhonin^{1,3}

Rationale: Treatment of Parkinson's disease has been by now symptomatic. The literature on the efficacy and side effects of levodopa has been contradictory. Some authors mention an anti-depressant effect of the agent, while others believe that it is exactly levodopa that eventually induces the occurrence of depressive symptoms. **Aim:** To reproduce the OHDA-hemiparkinsonism rat model with subsequent assessment of both external and structural manifestations of the disorder, as well as to study the efficacy of levodopa for motor and non-motor symptoms of parkinsonism. **Materials and methods:** The study was performed in 52 male Wistar rats. The disease model included stereotaxic administration of neurotoxic 6-OHDA into the *pars compacta* of the *substantia nigra*. At 2 months after the administration, the animals underwent test for motor (Rotarod, cylinder, ketamine-induced rotation in the rotometer) and non-motor abnormalities (open field, social interest, conditioned escape response). **Results:** In 18% of the animals no hemiparkinsonism symptoms were found. 32% of rats had only motor

symptoms, whereas in 50% of the animals both motor and non-motor symptoms were noted. Levodopa could partially correct the motor abnormalities, with augmentation of depressive-like behavior. **Conclusion:** Levodopa has shown its partial efficacy in correction of the motor symptoms caused by administration of 6-OHDA neurotoxin; however, it caused such side effects as augmentation of depressive-like behavior and anxiety.

Key words: neurodegenerative disorders, Parkinson's disease, 6-OHDA, levodopa

For citation: Karimova OS, Morozova AY, Zorkina YA, Zubkov EA, Ushakova VM, Abramova OV, Chekhonin VP. The pro-depressive effect of levodopa in a 6-OHDA-induced hemiparkinsonism rat model. Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(1):22–33. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-005.

Received 23 September 2019; revised 29 January 2020; accepted 31 January 2020; published online 17 February 2020

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

O.S. Karimova, Parkinson's disease model with stereotaxic administration of neurotoxin 6-OHDA, tests for motor and non-motor symptoms, data collection, management and analysis, text writing; A.Yu. Morozova, the study concept and design, including its experimental part, tests for motor and non-motor symptoms, analysis of clinical experimental study results, editing of the manuscript, approval of the final version of the manuscript; Ya.A. Zorkina, the study concept and design, analysis and interpretation of the study results, text writing, approval of the final version of the manuscript; E.A. Zubkov, the study concept and design, analysis of the results, approval of the final version of the manuscript; V.M. Ushakova, analysis of clinical experimental study results, text writing, editing of the manuscript; O.V. Abramova, management and care of the experimental animals, tests for motor and non-motor symptoms; V.P. Chekhonin, general guidance of the study. All the authors made their significant contributions to the research and preparation of the article, have read and approved the final version before submission.

Olga S. Karimova – Laboratory Assistant Research Fellow, Laboratory of Immunochemistry, Department of Basic and Applied Neurobiology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6377-3356> ✉ 23/1 Kropotkinskiy pereulok, Moscow, 119034, Russian Federation. Tel.: +7 (985) 988 13 73. E-mail: karimovaos@yandex.ru

Anna Yu. Morozova – MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Neurochemistry, Department of Basic and Applied Neurobiology¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8681-5299>. E-mail: hakurate77@gmail.com

Yana A. Zorkina – PhD (in Biol.), Research Fellow, Laboratory of Immunochemistry, Department of Basic and Applied Neurobiology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0247-2717>. E-mail: zorkina.ya@serbsky.ru

Eugene A. Zubkov – PhD (in Biol.), Senior Research Fellow, Laboratory of Neurochemistry, Department of Basic and Applied Neurobiology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6133-3421>. E-mail: zubkov@ngs.ru

Valeria M. Ushakova – PhD (in Biol.), Junior Research Fellow, Laboratory of Immunochemistry, Department of Basic and Applied Neurobiology¹; Educational Master of the 1st category, Chair of Higher Nervous Activity, Biological Faculty²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3480-910X>. E-mail: ushakovavm@yandex.ru

Olga V. Abramova – Junior Research Fellow, Laboratory of Neurochemistry, Department of Basic and Applied Neurobiology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8793-1833>. E-mail: abramova1128@gmail.com

Vladimir P. Chekhonin – MD, PhD, Professor, Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Basic and Applied Neurobiology¹; Head of the Chair of Nanobiotechnology in Medicine, Faculty of Medicine and Biology³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4386-7897>. E-mail: chekhoninnew@yandex.ru

¹ Serbsky Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology; 23 Kropotkinskiy pereulok, Moscow, 119034, Russian Federation

² Lomonosov Moscow State University; 1/2 Leninskie gory, Moscow, 119991, Russian Federation

³ Pirogov Medical University; 1 Ostrovityanova ul., Moscow, 117997, Russian Federation



Оригинальная статья

Характерные морфологические признаки поражения головного мозга при хронической HCV-инфекции, выявляемые на аутопсийном материале

Майбогин А.М.¹

Обоснование. Поражение центральной нервной системы – одно из наиболее распространенных внепеченочных проявлений хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С (HCV), с частотой до 50% наблюдений среди инфицированных. Ранее в исследованиях определены основные клинические, патогенетические и нейрометаболические особенности данной патологии, позволяющие говорить о ее определенной нозологической самостоятельности. Однако морфологическая картина изменений головного мозга при хронической HCV-инфекции остается практически не изученной, что существенно ограничивает возможности полноценной патологоанатомической диагностики заболевания. **Цель** – изучить морфологическую картину и выявить характерные, диагностически значимые патогистологические признаки поражения головного мозга при хронической HCV-инфекции. **Материал и методы.** Проведено ретроспективное описательное одномоментное (поперечное) исследование. С применением комплекса иммуногистохимических и патоморфологических методов изучен секционный материал

головного мозга умерших в исходе хронической HCV-инфекции (40 случаев) и умерших без признаков психической и инфекционной патологии в анамнезе (группа контроля – 15 случаев). **Результаты.** Характерными морфологическими признаками HCV-ассоциированного поражения мозга являются иммуногистохимическая экспрессия вирусного маркера NS3, повышение количества CD68-позитивных клеток микроглии, микроглиоз в белом веществе мозга, периваскулярная и диффузная круглоклеточная воспалительная инфильтрация, дистрофические изменения и выпадение нейронов, нейронафагия, демиелинизация, аксональная дегенерация, периваскулярный склероз, волокнисто-клеточный глиоз, мелкие периваскулярные кровоизлияния, очаговые проявления гемосидероза и кальцификации. Параметры наблюдаемых изменений статистически значимо различаются в зависимости от отдела мозга ($p < 0,001$). Определяющее диагностическое значение имеет иммуноморфологическое выявление реакции маркера NS3 в нервной ткани. **Заключение.** Совокупность патогистологических изменений, выявленных

в различных отделах головного мозга инфицированных, представляет собой морфологический эквивалент клинических и функциональных проявлений HCV-ассоциированной церебральной дисфункции. Полученные результаты могут быть использованы для улучшения патологоанатомической диагностики поражения мозга при хронической HCV-инфекции, их применение возможно в условиях рутинной патологоанатомической практики.

Ключевые слова: вирус гепатита С, мозг, морфологические изменения

Для цитирования: Майбогин АМ. Характерные морфологические признаки поражения головного мозга при хронической HCV-инфекции, выявляемые на аутопсийном материале. Альманах клинической медицины. 2020;48(1):34–43. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-008.

Поступила 18.01.2020; доработана 23.02.2020; принята к печати 26.02.2020; опубликована онлайн 06.03.2020

Инфекция, вызываемая вирусом гепатита С (HCV), характеризуется значительной распространенностью – доля инфицированных в мировой популяции составляет 2–3%, большой вероятностью перехода в хроническую форму течения, а также высоким риском развития неблагоприятного исхода в течение 15–20 лет. Более чем в 90% случаев хроническая HCV-инфекция осложняется

развитием внепеченочных проявлений, в основе которых лежит способность возбудителя к репликации в различных органах и тканях, иммуносупрессивные свойства вируса. Эти особенности хронической HCV-инфекции позволяют рассматривать ее как системное заболевание [1, 2].

HCV-ассоциированное поражение головного мозга считается одним из наиболее распространенных внепеченочных проявлений хронической



HCV-инфекции, поражая до 50% больных [3]. К его основным клиническим признакам относят снижение когнитивной функции, различные психогенные и неврологические расстройства, развитие ишемических и воспалительных изменений в веществе мозга [4, 5]. По данным литературы, течение указанной симптоматики не зависит от степени печеночного страдания, клинических и иммунологических показателей, а ее дебют может наблюдаться уже в прецирротической стадии заболевания. Это отличает поражение мозга при HCV-инфекции от церебральных расстройств, наблюдаемых при других заболеваниях печени [3–6]. Данные клинические особенности позволяют говорить об определенной нозологической самостоятельности рассматриваемой патологии, для обозначения которой в зарубежной литературе применяется термин «HCV-ассоциированный церебральный синдром» (англ. “HCV brain syndrome”) [4].

HCV проникает в мозг по механизму «тройного коня» в инфицированных моноцитах периферической крови, которые образуют в мозге популяцию нерезидентной микроглии и являются основным источником вирусной репликации в нервной ткани [7–10]. Ведущими патогенетическими факторами церебральных проявлений хронической HCV-инфекции считаются индуцируемая возбудителем цитокинемия, а также аутоиммунное повреждение нервной ткани и мелких церебральных сосудов антителами и циркулирующими иммунными комплексами. Их исходом становится развитие воспалительных, пролиферативных и дистрофических изменений в веществе мозга [11–13]. Большое значение также имеет гиперактивация клеток микроглии под воздействием HCV, которая обуславливает развитие эксайтотоксического повреждения нейронов в различных отделах серого вещества мозга [14–16].

Проведенные ранее исследования позволили сформулировать патогенетическую концепцию HCV-ассоциированного поражения мозга и изучить его основные нейрометаболические, функциональные и клинические особенности [3, 14, 16]. В противоположность этому, морфологические изменения мозга при рассматриваемом заболевании остаются недостаточно изученными. Опубликованные по этому вопросу данные весьма немногочисленны и представлены в виде отдельных гистологических «находок», что существенно ограничивает возможности патологоанатомической диагностики и оценки поражения мозга при хронической HCV-инфекции [1, 12, 13].

Целью настоящего исследования было изучение морфологической картины и выявление

Майбогин Артемий Михайлович – исследователь в области медицинских наук (академическое звание Республики Беларусь), врач-патологоанатом отдела патологической анатомии и гистологии глаза¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1582-2106>
✉ 105062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Российская Федерация.
Тел.: +7 (965) 107 24 75.
E-mail: uvb777@rambler.ru

характерных, диагностически значимых патологических признаков поражения головного мозга при хронической HCV-инфекции на основании комплексного морфологического исследования аутопсийного материала мозга инфицированных.

Материал и методы

Настоящее исследование является ретроспективным описательным одномоментным (поперечным). Характеристика экспрессии CD68, иммуногистохимических и морфологических параметров микроглиоза основана на ретроспективном одномоментном сравнительном исследовании аутопсийных образцов головного мозга 40 умерших в исходе хронической HCV-инфекции и 15 умерших из контрольной группы.

Исследования выполнены на базе ГУЗ «Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро» и прокуратуры Государственной службы судебных экспертиз Управления по Гомельской области (г. Гомель, Республика Беларусь) на текущем и архивном аутопсийном материале в период 2009–2013 гг.

Объектом исследования были аутопсийные образцы головного мозга 40 умерших в исходе хронической HCV-инфекции в возрасте от 35 до 76 лет (медиана возраста 47 (42–49) лет). Диагноз основного заболевания во всех случаях был подтвержден прижизненно молекулярно-генетическими методами согласно действующим клиническим протоколам. В исследуемую группу включали только те случаи, в которых при иммуногистохимическом исследовании маркер HCV NS3 определялся в веществе мозга и в ткани печени. Группу сравнения составили 15 умерших без признаков психической патологии по данным истории болезни в возрасте от 31 до 72 лет (медиана возраста 49,5 (44–55) года).

При вскрытии мозг извлекали целиком и фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина не менее 48 часов. Для гистологического исследования вырезали кусочки коры и белого вещества из лобных и височных долей больших полушарий (поле 10, поле 21), базальных ядер (*n. lentiformis*), гиппокампа, мозжечка ствола мозга на уровне оливы, которые подвергали стандартной гистологической проводке с последующей заливкой в парафин. С парафиновых блоков готовили срезы толщиной 4–6 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином для последующего обзорного исследования.

В результате проведенного сравнительного микроскопического исследования были

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Минздрава России; 105062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Российская Федерация



определены морфологические признаки, по которым образцы мозга из исследуемой группы отличались от аналогичных образцов из группы контроля. Для последующего морфологического исследования были выбраны 15 наиболее распространенных патогистологических признаков, отражающих различные изменения нервной ткани, частота встречаемости каждого из которых составляла не менее 30% случаев в исследуемой группе. Среди них: экспрессия вирусного белка NS3 (1), экспрессия CD68 (2), периваскулярная воспалительная инфильтрация (3), паренхиматозная воспалительная инфильтрация (4), нейронофагия (5), микроглиоз (6), демиелинизация (7), аксональная дегенерация (8), степень поражения (9), периваскулярный склероз (10), выпадение нейронов (11), волокнисто-клеточный глиоз (12), периваскулярные кровоизлияния (13), гемосидероз (14), кальцификация (15). Интенсивность выявленных изменений оценивали в 10 случайных полях зрения при 200- и 400-кратном увеличении микроскопа с применением визуально-аналоговых морфометрических шкал балльной (для критериев 1–9) и бинарной (для критериев 10–15) оценки по предложенным ранее методикам [17, 18]. Для оценки реакций клеток микроглии в белом веществе мозга применялся метод, предложенный нами в работах [19, 20]. Для верификации выявленных патогистологических изменений применяли элективные окраски пикрофуксином по Ван-Гизону, на миелин по Клюверу – Баррера, кризильвиолетом по Ниссю, методом Lendrum на фибрин, методом серебрения по Миягава – Александровской, методом фон Косса для выявления солей кальция и прусским голубым на железо [17–19]. Иммуногистохимические исследования осуществляли с применением моноклональных антител к маркеру NS3 (клон MMM 33, “Monosan Xtra”, США) и к клеткам микроглии (CD68, клон KP1, “Biocare Medical”, США) [9, 21]. Иммуногистохимические реакции проводили в автоматическом режиме с использованием автоматизированного иммуностейнера Leica BOND MAX (“Leica Microsystems”, Германия) согласно протоколам компании-производителя. Микроскопическое исследование выполняли с помощью микроскопа Leica Axioskop 2 plus, оборудованного цифровой фотокамерой Digital Interface DFW-X710.

Этическая экспертиза. Исследование выполнено в соответствии с законом Республики Беларусь № 55-3 от 12.11.2001 «О погребении и похоронном деле».

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью программы для статистической обработки данных IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corporation, США). Поскольку в работе рассматривались порядковые признаки, сравнительный анализ между группами проводили с использованием методов непараметрической статистики: дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса для множественных сравнений независимых групп, анализа таблиц сопряженности с определением критерия хи-квадрат для бинарных значений. За уровень статистической значимости принималось значение $p < 0,05$.

Результаты

В результате проведенного морфологического исследования установлены показатели исследуемых признаков в различных отделах мозга. Средние значения показателей балльных признаков приведены в табл. 1. При исследовании статистической связи между морфологическими признаками, измеряемыми в баллах, и отделами мозга методом Краскела – Уоллиса в качестве зависимых переменных были выбраны порядковые переменные, а независимых переменных – исследованные отделы головного мозга. Выдвигалась нулевая гипотеза об отсутствии различий средних рангов исследуемых признаков, измеряемых балльной шкалой, в зависимости от отделов головного мозга. Нулевая гипотеза была отвергнута для всех исследуемых переменных ($p < 0,001$ во всех случаях). Результаты применения критерия Краскела – Уоллиса обобщены в табл. 2.

Для выявления статистически значимых различий в анализе Краскела – Уоллиса проводили попарное сравнение выборок по каждому признаку в разных отделах мозга. При выполнении апостериорных сравнений выдвигалась нулевая гипотеза об отсутствии различий между выборками на уровне значимости $p = 0,05$. В результате по каждому из морфологических критериев в программе SPSS были установлены гомогенные подмножества, образованные средними рангами исследуемого признака.

По критерию «экспрессия NS3» выделялось 3 подмножества. Наиболее высокие ранговые показатели признака наблюдались в подкорковом белом веществе лобной и височной долей, а также в стволе мозга – подмножество 3 (статистика критерия (H) = 3,82, достигнутый уровень значимости – $p = 0,148$). Менее выраженные значения определялись в гиппокампе и базальных ядрах – подмножество 2 (H = 0,133, $p = 0,715$). Наименьшие средние ранги экспрессии отмечались в мозжечке

**Таблица 1.** Медианные значения балльных признаков повреждения нервной ткани при хронической HCV-инфекции в разных отделах головного мозга

Морфологический признак, общая частота встречаемости (%)	Отделы головного мозга							
	базальные ядра	кора височной доли	подкорка височной доли	гиппокамп	кора лобной доли	подкорка лобной доли	мозжечок	ствол мозга
Экспрессия вирусного белка NS3, 100%	2,0	1,0	3,0	2,0	1,0	3,0	1,0	3,0
Экспрессия CD68, 100%	2,0	2,0	3,0	2,5	2,0	3,0	2,0	3,0
Периваскулярная воспалительная инфильтрация, 90%	2,0	1,0	1,0	2,0	1,0	2,0	1,0	2,0
Паренхиматозная воспалительная инфильтрация, 90%	2,0	2,0	3,0	2,0	2,0	3,0	1,5	2,0
Нейронофагия, 90%	1,0	2,0	–	0,0	2,0	–	1,0	1,0
Микроглиоз, 100%	–	–	3,0	2,0	–	3,0	3,0	3,0
Демиелинизация, 100%	–	–	1,0	1,0	–	1,0	1,0	1,0
Аксональная дегенерация, 100%	–	–	2,0	1,0	–	2,0	1,0	1,0
Степень поражения нейронов, 100%	1,0	3,0	–	1,0	2,0	–	1,0	2,0

Пропуски в таблице означают отделы мозга, в которых оценка данного признака не проводилась

и сером веществе больших полушарий – подмножество 1 ($H=5,74$, $p=0,56$). Рассчитанные значения r_1 , r_2 , r_3 были более 0,05, что указывало на неравномерный характер экспрессии маркера NS3 в нервной ткани, наиболее выраженные показатели которой определялись в белом веществе мозга (рис. 1).

По критерию «экспрессия CD68» выделено 2 подмножества. Наибольшие показатели обнаруживались в подкорковом белом веществе лобной и височной долей, а также в стволе мозга ($H=1,53$, $p=0,465$). Менее выраженные показатели определялись в гиппокампе, мозжечке, базальных ядрах, в коре лобной и височной долей больших полушарий ($H=9,11$, $p=0,58$). Очевидно, что наибольшие ранги экспрессии CD68 наблюдаются в тех же отделах мозга, что и аналогичные показатели экспрессии NS3. Это согласуется с данными литературы о том, что клетки микроглии являются основным резервуаром HCV в веществе мозга [7–9].

Проведенное исследование показало, что абсолютное увеличение количества CD68-позитивных клеток микроглии при хронической HCV-инфекции сопровождается относительным

повышением их количества в белом веществе мозга (микроглиозом). Развитие микроглиоза наблюдается при различных заболеваниях центральной нервной системы, а в некоторых случаях

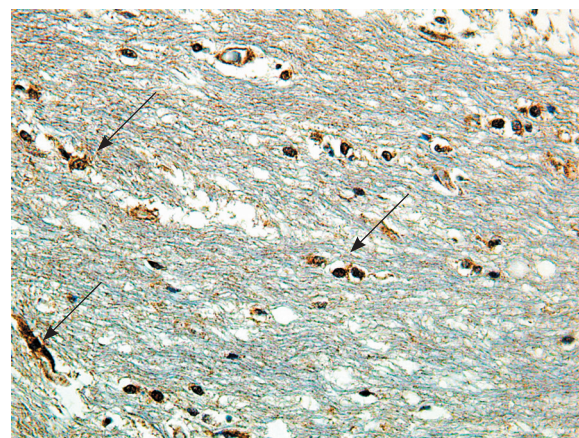


Рис. 1. Иммуногистохимическая реакция с антителами к неструктурному белку NS3 вируса гепатита С (HCV) в подкорковом белом веществе лобной доли мозга при хронической HCV-инфекции. Хромоген – диаминобензидин; $\times 400$

Таблица 2. Результаты применения критерия Краскела – Уоллиса для определения различий средних рангов балльных признаков в разных отделах головного мозга

Морфологический признак	Статистика критерия (H)	Степени свободы (df)	Уровень значимости (P)	Объем выборки (n)
Экспрессия NS3	194,043	7	< 0,001	320
Экспрессия CD68	84,917	7	< 0,001	320
Периваскулярная круглоклеточная инфильтрация	28,244	7	< 0,001	320
Диффузная круглоклеточная инфильтрация	65,244	7	< 0,001	320
Нейронофагия	95,120	5	< 0,001	240
Микроглиоз	49,686	4	< 0,001	200
Демиелинизация	28,976	4	< 0,001	200
Аксональная дегенерация	85,976	4	< 0,001	200
Степень поражения нейронов	52,832	5	< 0,001	240

(болезнь Альцгеймера и др.) выступает одним из наиболее ранних патологоанатомических признаков дегенеративного процесса в мозге [22]. В литературе указывается, что активированные под воздействием HCV клетки микроглии в белом веществе мозга претерпевают определенные метаболические изменения, в результате чего они приобретают способность оказывать повреждающее действие на нейроны по механизму эксайтотоксичности [4, 14–16]. По существующим данным и собственным наблюдениям в группе контроля, содержание клеток микроглии в белом веществе мозга в нормальных условиях не превышает 13–15%. В связи с этим в настоящем исследовании пороговым значением для определения микроглиоза принималось содержание клеток CD68-позитивной микроглии свыше 15% в общей глиальной популяции [19, 20]. Было установлено, что показатели средних рангов микроглиоза образовывали 3 подмножества. Наиболее высокие значения признака наблюдались в подкорковом белом веществе лобной и височной долей больших полушарий – подмножество 1 ($H=0,71$, $p=0,399$). Менее выраженные значения имели место в белом веществе стволовых отделов мозга – подмножество 2 ($H=3,09$, $p=0,78$). Наименьшие показатели

микроглиоза определялись в гиппокампе – подмножество 3 ($H=0,988$, $p=0,32$). Значение средних рангов признака в мозжечке позволяет в равной степени отнести данный отдел к подмножествам 1 и 2. Выявленные различия показателей микроглиоза говорят о том, что наиболее выраженные продуктивные изменения клеток микроглии наблюдаются в подкорковом белом веществе больших полушарий мозга. При микроскопическом исследовании обращали на себя внимание качественные изменения популяции микроглии, в которой преобладали амебоидные фагоцитирующие клетки (рис. 2), а также обнаруживалось формирование микроглиальных узелков. Наблюдаемые изменения согласуются с имеющимися данными визуализации с признаками пролиферативных изменений CD68-позитивных клеток микроглии в подкорковом белом веществе больших полушарий при хронической HCV-инфекции [3, 4, 20].

По критерию «паренхиматозная воспалительная инфильтрация» было выделено 4 подмножества. Наиболее высокие показатели средних рангов признака определялись в подкорковых отделах лобной и височной долей больших полушарий ($H=0,185$, $p=0,667$). В остальных подмножествах ($H_{1-3}=3,24$, $6,74$, $6,4$; $p_{1-3}=0,197$, $0,82$, $0,93$) значения ранговых показателей признака пересекались по большинству независимых переменных, что не позволяет выявить значимых различий между ними. Полученные данные согласуются с имеющимися сведениями об активации воспалительных реакций в подкорковом белом веществе больших полушарий мозга у инфицированных HCV (рис. 3) [3, 11, 15].

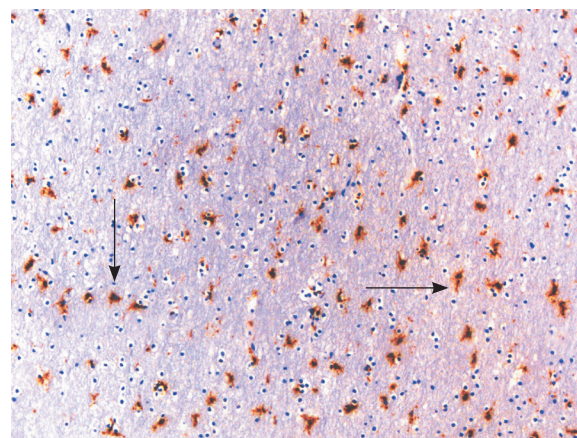


Рис. 2. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD68 в подкорковом белом веществе мозга при хронической HCV-инфекции. Амeбоидные клетки CD68-позитивной микроглии частично обозначены стрелками. Хромоген – диаминобензидин; $\times 200$

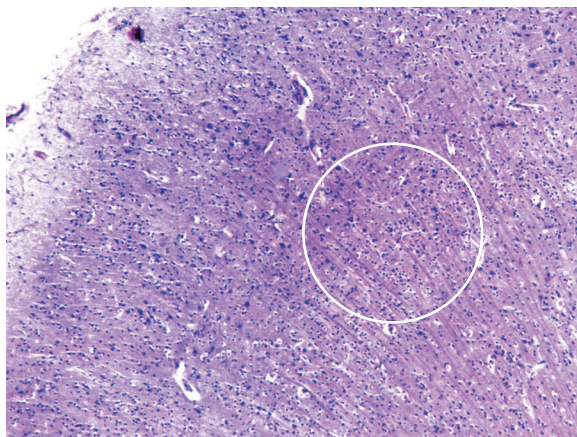


Рис. 3. Диффузная круглоклеточная воспалительная инфильтрация в сером веществе больших полушарий головного мозга (частично обведено). Окраска гематоксилином и эозином; $\times 200$

По критерию «периваскулярная воспалительная инфильтрация» в результате процедуры апостериорных сравнений были установлены 4 гомогенных подмножества ($H_{1-4} = 8,76, 9,20, 8,72, 7,24$; $p_{1-4} = 0,67, 0,56, 0,68, 0,23$), ранговые показатели которых пересекаются по большинству независимых переменных, что затрудняет определение четких различий между ними.

Наибольшие показатели средних рангов по степени поражения нейронов определялись в коре лобной и височной долей больших полушарий ($H = 3,06, p = 0,80$), в которых обнаруживались (преимущественно в V слое) отдельные нервные клетки с признаками гидропической дистрофии и пикноза ядер (рис. 4). Менее выраженные показатели признака фиксировали в стволе мозга, ядрах мозжечка, базальных ядрах и гиппокампе ($H = 6,84, p = 0,77$), где изменения нейронов были представлены главным образом признаками острого набухания и изменения тинкториальных свойств. По критерию «нейронофагия» также выделялись 2 подмножества. Наибольшие показатели средних рангов признака обнаруживались в сером веществе лобной и височной долей ($H = 2,01, p = 0,156$); менее выраженные значения – в ядерных группах ствола мозга, базальных ядрах, мозжечке и гиппокампе ($H = 2,49, p = 0,477$). Таким образом, проведенный анализ показал, что при хронической HCV-инфекции в разных отделах мозга наблюдаются неспецифические дистрофические изменения нейронов, которые имеют наиболее выраженный характер в сером веществе больших полушарий мозга. По данным литературы, регрессивные изменения нейронов, обнаруживаемые

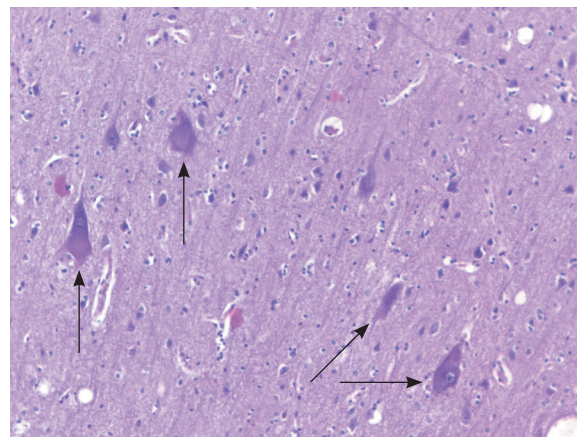


Рис. 4. Тяжелые дистрофические изменения в V слое нейронов коры височной доли головного мозга при хронической HCV-инфекции (обозначены стрелками). Окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$

в коре больших полушарий мозга, имеют большое значение в развитии HCV-ассоциированной когнитивной дисфункции [3, 4, 11].

Повреждение нейронов сопровождалось дегенеративными изменениями нервных волокон. Наибольшие значения средних рангов демиелинизации отмечены в подкорковых отделах лобной и височной доли ($H = 1,70, p = 0,192$) (рис. 5). Менее выраженные показатели признака выявлялись в белом веществе стволовых отделов мозга, гиппокампа и мозжечка ($H = 2,63, p = 0,268$). Аналогичный характер распределения ранговых показателей наблюдался и по критерию «аксональная дегенерация»: более выраженный характер признака имел место в подкорковых отделах лобной и височной доли ($H = 3,46, p = 0,63$); в меньшей степени деструктивные изменения нервных волокон были выражены в стволовых отделах мозга, белом веществе мозжечка и гиппокампа ($H = 3,90, p = 0,142$). Полученные данные указывают на то, что выраженность процессов демиелинизации и аксональной дегенерации при рассматриваемом заболевании в целом соответствуют друг другу, что отличает их от проявлений первичных демиелинизирующих процессов и нейродегенеративных заболеваний, при которых на первый план выходят процессы деструкции миелиновой оболочки [20]. Обнаруженные изменения не противоречат имеющимся данным отдельных морфологических исследований и визуализации [11–13]. Повреждение белого вещества, наблюдаемое при хронической HCV-инфекции, способствует развитию прогрессирующей энцефалопатии и когнитивной дисфункции у таких пациентов [3, 11, 12].

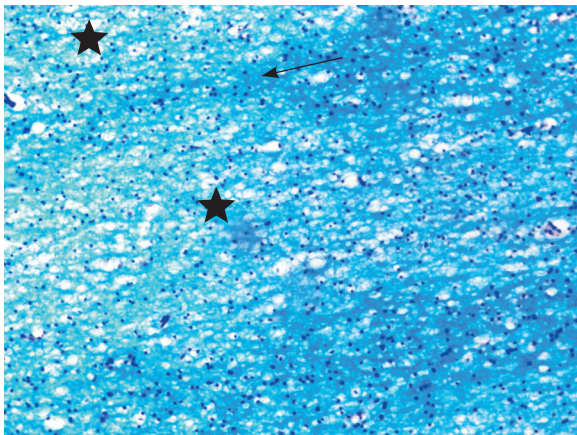


Рис. 5. Очаги демиелинизации и спонгиоза в глубоких отделах белого вещества лобной доли головного мозга (указаны звездочками), разделенные участком сохранных нервных волокон (указан стрелкой), при хронической HCV-инфекции; $\times 200$

Для исследования взаимосвязи между бинарными признаками и отделами головного мозга выводились таблицы сопряженности, на их основе рассчитывался тест независимости хи-квадрат.

Показатели бинарных признаков приведены в табл. 3. Выдвигалась нулевая гипотеза об отсутствии различий исследуемых бинарных признаков в зависимости от отделов мозга. Для всех зависимых переменных нулевая гипотеза отвергалась ($p < 0,001$). Показатели хи-квадрат на основании таблиц сопряженности даны в табл. 4.

Установлено, что доли встречаемости периваскулярного склероза при хронической HCV-инфекции были значимо выше в базальных ядрах, гиппокампе, мозжечке и стволе головного мозга по сравнению с таковыми в сером и белом веществе исследованных долей больших полушарий ($p < 0,05$). Развитие периваскулярного склероза, в основе которого лежит патология периваскулярных астроцитов и токсические изменения сосудистой стенки, представляет собой субстрат микроваскулярной дисфункции, обнаруживаемой методами визуализации в супратенториальных отделах мозга у пациентов с хронической формой HCV-инфекции [1, 4, 12].

Доли встречаемости феномена выпадения нейронов не имели статистически значимых различий среди исследованных отделов мозга ($p < 0,05$), что свидетельствовало об отсутствии признаков

Таблица 3. Показатели бинарных критериев повреждения нервной ткани при хронической HCV-инфекции в разных отделах головного мозга

Признак, общая частота встречаемости (%)	Отделы головного мозга									
	Балл	базальные ядра	кора височной доли	подкорка височной доли	гиппокамп	кора лобной доли	подкорка лобной доли	мозжечок	ствол мозга	всего, %
Периваскулярный склероз, 95%	0	15,0	95,0	90,0	30,0	90,0	90,0	20,0	5,0	54,4
	1	85,0	5,0	10,0	70,0	10,0	10,0	80,0	95,0	45,6
Выпадение нейронов, 100%	0	22,5	10,0	–	32,5	0,0	–	30,0	17,5	18,8
	1	77,5	90,0	–	67,5	100,0	–	70,0	82,5	81,3
Волокнисто-клеточный глиоз, 85%	0	–	22,5	–	25,0	15,0	–	57,5	37,5	31,5
	1	–	77,5	–	75,0	85,0	–	42,5	62,5	68,5
Периваскулярные кровоизлияния, 67,5%	0	47,5	100,0	97,5	37,5	100,0	92,5	62,5	32,5	71,3
	1	52,5	0,0	2,5	62,5	0,0	7,5	37,5	67,5	28,7
Гемосидероз, 100%	0	40,0	95,0	92,5	12,5	92,3	90,0	55,0	0,0	59,6
	1	60,0	5,0	7,5	87,5	7,7	10,0	45,0	100,0	40,4
Кальцификация, 40%	0	92,5	75,0	80,0	60,0	70,0	80,0	97,5	92,5	80,9
	1	7,5	25,0	20,0	40,0	30,0	20,0	2,5	7,5	19,1

Пропуски в таблице означают отделы мозга, в которых оценка данного признака не проводилась

**Таблица 4.** Показатели хи-квадрат на основании таблиц сопряженности для бинарных признаков

Морфологический признак	Значение хи-квадрат Пирсона	Минимальное предполагаемое число	Степень свободы (df)	Асимптотическая значимость	Количество допустимых наблюдений
Периваскулярный склероз	180,93	18,25	7	< 0,001	320
Выпадение нейронов	19,93	7,50	5	< 0,001	240
Волокнисто-клеточный глиоз	20,53	12,60	4	< 0,001	200
Периваскулярные кровоизлияния	118,62	11,50	7	< 0,001	320
Гемосидероз	174,02	15,77	7	< 0,001	320
Кальцификация	29,47	7,63	7	< 0,001	320

специфического атрофического процесса в мозге при рассматриваемой патологии.

Доли встречаемости волокнисто-клеточного глиоза были выше в сером веществе лобной и затылочной долей больших полушарий мозга, а также в гиппокампе по сравнению с показателями признака в мозжечке ($p < 0,05$). Наблюдаемые изменения, вероятно, отражают токсические изменения астроцитов, выявляемые нейрометаболическими исследованиями при HCV-ассоциированном поражении мозга [11, 14, 15].

Доли встречаемости периваскулярных кровоизлияний были выше в базальных ядрах, гиппокампе, мозжечке и стволе головного мозга по сравнению с белым веществом больших полушарий ($p < 0,05$). Развитие данного признака в ядрах ствола мозга может рассматриваться как один из

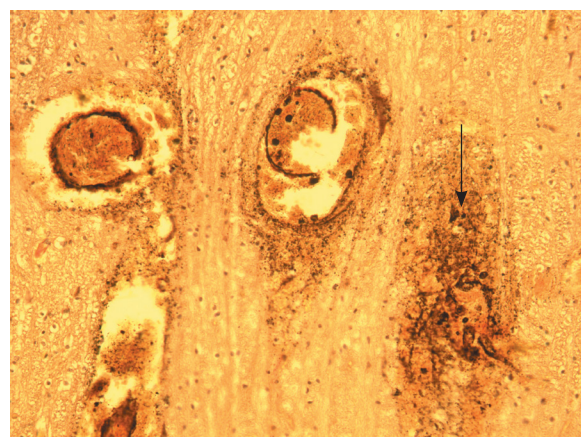


Рис. 6. Мелкие периваскулярные кровоизлияния в белом веществе головного мозга при хронической HCV-инфекции. Видна деструкция стенок мелких церебральных сосудов с развитием очаговых кровоизлияний и гемосидероза (указан стрелкой). Ножки мозга. Окраска по Ван-Гизону; $\times 400$

патогенетических факторов прогрессирующей вегетативной дисфункции у инфицированных HCV (рис. 6) [12].

Доли встречаемости гемосидероза имели наибольшую величину в базальных ядрах, гиппокампе и мозжечке по сравнению с показателями в сером и белом веществе исследованных долей больших полушарий мозга ($p < 0,05$), что отражало альтернативные изменения микрососудов в глубоких подкорковых структурах мозга [18].

Доли встречаемости кальцификации были выше в гиппокампе по сравнению с показателями в базальных ядрах, мозжечке и стволовых отделах мозга ($p < 0,05$). Выраженный характер кальцификации в гиппокампе, по-видимому, имеет важное патогенетическое значение в развитии HCV-ассоциированной когнитивной дисфункции [18].

Наше исследование показало, что течение хронической HCV-инфекции сопровождается развитием различных морфологических изменений в головном мозге. В основе морфологической картины поражения мозга при хронической HCV-инфекции лежат различные альтеративно-дистрофические, воспалительные и пролиферативные изменения нервной ткани, интенсивность которых значительно различается в зависимости от отделов мозга ($p < 0,001$). Характерными морфологическими признаками HCV-ассоциированного поражения мозга являются: повышение количества CD68-позитивных клеток микроглии, микроглиоз в белом веществе мозга, периваскулярная и диффузная круглоклеточная воспалительная инфильтрация, неспецифические дистрофические изменения нейронов, нейронофагия, выпадение отдельных нейронов в различных отделах серого вещества, очаговая демиелинизация и аксональная дегенерация, волокнисто-клеточный



глиоз, периваскулярный склероз, мелкие периваскулярные кровоизлияния, очаги гемосидероза и кальцификации в нервной ткани. Определяющее диагностическое значение имеет иммуноморфологическое выявление экспрессии вирусного маркера NS3 в нервной ткани.

Совокупность структурных изменений, выявляемых в различных функционально важных зонах (кора и подкорка лобной и височной долей больших полушарий, базальные ядра, гиппокамп, ствол мозга), представляет собой морфологический субстрат церебральной дисфункции при хронической HCV-инфекции [4, 11, 12].

Заключение

Впервые проведена комплексная морфологическая оценка изменений головного мозга при хронической HCV-инфекции; выявлены характерные морфологические признаки HCV-ассоциированных изменений в разных отделах мозга. Полученные результаты статистически значимы и представляются объективными. Их использование позволит улучшить патологоанатомическую диагностику поражения мозга при хронической HCV-инфекции и является возможным в условиях рутинной патологоанатомической практики. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература / References

1. Kuna L, Jakab J, Smolic R, Wu GY, Smolic M. HCV extrahepatic manifestations. *J Clin Transl Hepatol*. 2019;7(2):172–82. doi: 10.14218/JCTH.2018.00049.
2. Lingala S, Ghany MG. Natural history of hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015;44(4): 717–34. doi: 10.1016/j.gtc.2015.07.003.
3. Weissenborn K, Ennen JC, Bokemeyer M, Ahl B, Wurster U, Tillmann H, Trebst C, Hecker H, Berding G. Monoaminergic neurotransmission is altered in hepatitis C virus infected patients with chronic fatigue and cognitive impairment. *Gut*. 2006;55(11):1624–30. doi: 10.1136/gut.2005.080267.
4. Yarlott L, Heald E, Forton D. Hepatitis C virus infection, and neurological and psychiatric disorders – A review. *J Adv Res*. 2017;8(2):139–48. doi: 10.1016/j.jare.2016.09.005.
5. Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Allsop JM, Foster GR, Main J, Wesnes KA, Taylor-Robinson SD. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology*. 2002;35(2):433–9. doi: 10.1053/jhep.2002.30688.
6. Hilsabeck RC, Hassanein TI, Carlson MD, Ziegler EA, Perry W. Cognitive functioning and psychiatric symptomatology in patients with chronic hepatitis C. *J Int Neuropsychol Soc*. 2003;9(6):847–54. doi: 10.1017/S1355617703960048.
7. Forton DM, Karayiannis P, Mahmud N, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants. *J Virol*. 2004;78(10): 5170–83. doi: 10.1128/jvi.78.10.5170-5183.2004.
8. Radkowski M, Wilkinson J, Nowicki M, Adair D, Vargas H, Ingui C, Rakela J, Laskus T. Search for hepatitis C virus negative-strand RNA sequences and analysis of viral sequences in the central nervous system: evidence of replication. *J Virol*. 2002;76(2):600–8. doi: 10.1128/jvi.76.2.600-608.2002.
9. Wilkinson J, Radkowski M, Laskus T. Hepatitis C virus neuroinvasion: identification of infected cells. *J Virol*. 2009;83(3):1312–9. doi: 10.1128/JVI.01890-08.
10. Fletcher NF, Wilson GK, Murray J, Hu K, Lewis A, Reynolds GM, Stamatakis Z, Meredith LW, Rowe IA, Luo G, Lopez-Ramirez MA, Baumert TF, Weksler B, Couraud PO, Kim KS, Romero IA, Jopling C, Morgello S, Balfe P, McKeating JA. Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier. *Gastroenterology*. 2012;142(3):634–43.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2011.11.028.
11. Bokemeyer M, Ding XQ, Goldbecker A, Raab P, Heeren M, Arvanitis D, Tillmann HL, Lanfermann H, Weissenborn K. Evidence for neuroinflammation and neuroprotection in HCV infection-associated encephalopathy. *Gut*. 2011;60(3):370–7. doi: 10.1136/gut.2010.217976.
12. Pawlowski T, Radkowski M, Małyszczak K, Inglot M, Zalewska M, Jablonska J, Laskus T. Depression and neuroticism in patients with chronic hepatitis C: correlation with peripheral blood mononuclear cells activation. *J Clin Virol*. 2014;60(2):105–11. doi: 10.1016/j.jcv.2014.03.004.
13. Bolay H, Söylemezoğlu F, Nurlu G, Tuncer S, Varli K. PCR detected hepatitis C virus genome in the brain of a case with progressive encephalomyelitis with rigidity. *Clin Neurol Neurosurg*. 1996;98(4):305–8. doi: 10.1016/0303-8467(96)00040-6.
14. Seifert F, Struffert T, Hildebrandt M, Blümcke I, Brück W, Staykov D, Huttner HB, Hilz MJ, Schwab S, Bardutzky J. In vivo detection of hepatitis C virus (HCV) RNA in the brain in a case of encephalitis: evidence for HCV neuroinvasion. *Eur J Neurol*. 2008;15(3):214–8. doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.02044.x.
15. Grover VP, Pavese N, Koh SB, Wylezinska M, Saxby BK, Gerhard A, Forton DM, Brooks DJ, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Cerebral microglial activation in patients with hepatitis C: in vivo evidence of neuroinflammation. *J Viral Hepat*. 2012;19(2):e89–96. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01510.x.
16. Forton DM, Hamilton G, Allsop JM, Grover VP, Wesnes K, O'Sullivan C, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Cerebral immune activation in chronic hepatitis C infection: a magnetic resonance spectroscopy study. *J Hepatol*. 2008;49(3):316–22. doi: 10.1016/j.jhep.2008.03.022.
17. Чубинидзе АИ. К методике гистологического (морфологического) определения степени поражения центральной нервной системы. *Архив патологии*. 1972;34(11):77–8. [Chubinidze AI. [On the technique for histological (morphological) determination of the degree of the central nervous system damage]. *Arkhiv Patologii*. 1972;34(11):77–8. Russian.]



18. Herder V, Hansmann F, Wohlsein P, Peters M, Varela M, Palmarini M, Baumgärtner W. Immunophenotyping of inflammatory cells associated with Schmallenberg virus infection of the central nervous system of ruminants. *PLoS One*. 2013;8(5):e62939. doi: 10.1371/journal.pone.0062939.
19. Майбогин АМ, Недзьведь МК, Карапетян ГМ. Метод морфологической диагностики микроглиоза в белом веществе головного мозга: инструкция по применению. Утверждено Министерством здравоохранения Республики Беларусь 11.11.2014. Гомель: Гомельский государственный медицинский университет; 2014. 18 с. [Maybogin AM, Nedzved MK, Karapetyan GM. [The method for morphological diagnosis of microgliosis in brain white matter: an instruction for use. Approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus 11.11.2014]. Gomel: Gomel State Medical University; 2014. 18 p. Russian.]
20. Майбогин АМ, Недзьведь МК. Микроглиоз в белом веществе головного мозга при хронической HCV-инфекции: морфологическое исследование. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2019;11(3):49–56. doi: 10.22328/2077-9828-2019-11-3-49-56. [Maybogin AM, Nedzved MK. [Microgliosis in white matter of the brain in chronic HCV-infection: Morphological study]. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2019;11(3):49–56. Russian. doi: 10.22328/2077-9828-2019-11-3-49-56.]
21. Younis LK, Talaat FM, Deif AH, Borei MF, Reheim SM, El Salmawy DH. Immunohistochemical detection of HCV in nerves and muscles of patients with HCV associated peripheral neuropathy and myositis. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2007;1(2):195–202.
22. Hjerrild S, Renvillard SG, Leutscher P, Sørensen LH, Østergaard L, Eskildsen SF, Videbech P. Reduced cerebral cortical thickness in Non-cirrhotic patients with hepatitis C. *Metab Brain Dis*. 2016;31(2):311–9. doi: 10.1007/s11011-015-9752-3.

Characteristic morphological signs of the brain damage during chronic hepatitis C virus infection identified in autopsy samples

A.M. Maybogin¹

Background: The central nervous system damage is one of the most common extra hepatic manifestations of chronic hepatitis C viral (HCV) infection, with the prevalence of up to 50% of the infected cases. Previous studies have identified the main clinical, pathogenetic and neurometabolic features of this pathology, which make it possible to suggest its definite nosological independence. However, the morphological pattern of brain lesions in chronic HCV infection remains virtually unexplored, significantly limiting the possibility of comprehensive pathological diagnosis of the disease. **Aim:** To study morphological patterns and to identify typical and diagnostically significant pathological signs of brain involvement in chronic HCV infection. **Materials and methods:** This was a retrospective descriptive cross-sectional study performed with a range of immunohistochemical (IHC) and pathomorphological techniques in the autopsy brain samples from patients who died of chronic HCV infection (40 cases) and those who died without any signs of past mental and infectious disorders (the control group, 15 cases). **Results:** The characteristic morphological signs of HCV-associated brain injury are IHC expression of the NS3 viral marker, an increase in CD68-positive microglial cell count, white brain matter microgliosis, perivascular and diffuse round cell inflammatory infiltration, degeneration and loss of neurons,

neurophagy, demyelination, axonal degeneration, perivascular sclerosis, fibrous cell gliosis, small perivascular hemorrhages, focal hemosiderosis and calcification. The parameters of the identified abnormalities differ significantly depending on the brain region ($p < 0.001$). The identification of the HCV NS3 marker in the nervous tissue has the definitive diagnostic value. **Conclusion:** The body of histopathological abnormalities found in various parts of the brain from the infected patients represents the morphological equivalent of the clinical and functional manifestations of HCV-associated cerebral dysfunction. The results obtained can be used to improve the pathological diagnostics of brain lesions in chronic HCV infection; their implementation is feasible in routine pathological practice.

Key words: hepatitis C virus, brain, morphological changes

For citation: Maybogin AM. Characteristic morphological signs of the brain damage during chronic hepatitis C virus infection identified in autopsy samples *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(1):34–43. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-008.

Received 18 January 2020; revised 23 February 2020; accepted 26 February 2020; published online 6 March 2020

Artemij M. Maybogin – Medical Researcher, Pathologist, Department of Eye Pathology and Histology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1582-2106>

✉ 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya ul., Moscow, 105062, Russian Federation. Tel.: +7 (965) 107 24 75. E-mail: uvb777@rambler.ru

Conflict of interests

The author declares no conflict of interests.

¹ Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases; 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya ul., Moscow, 105062, Russian Federation



Обзор

Взаимосвязь механизмов сна и эпилептогенеза

Кожокару А.Б.^{1,2} • Власов П.Н.³ • Орлова А.С.⁴

Кожокару Анжела Борисовна – канд. мед. наук, заведующая лабораторией клинической нейрофизиологии¹; доцент кафедры неврологии²
✉ 123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, 23, Российская Федерация.
Тел.: +7 (916) 245 56 41.
E-mail: angela.neural@gmail.com

Власов Павел Николаевич – д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней³

Орлова Александра Сергеевна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры патологии человека Института клинической медицины⁴

Тесная взаимосвязь эпилепсии и сна не вызывает сомнений, однако данные литературы не позволяют однозначно трактовать это явление с точки зрения общности патогенетических механизмов. Дефицит ГАМКергических систем рассматривается как нейрхимическая основа близости механизмов сна и эпилептогенеза. Сон влияет на эпилептиформную активность: частота эпилептиформных разрядов увеличивается в период NREM-сна и уменьшается во время REM-сна. Депривация сна отягощает течение эпилепсии, а наличие эпилептических приступов может изменять структуру и качество сна. Противозэпилептические препараты оказывают разнонаправленное действие на архитектуру сна – они могут вызывать седацию или повышать уровень бодрствования. Наши возможности коррекции результатов патологического взаимодействия механизмов сна и эпилепсии весьма ограничены и часто

переоцениваются клиницистами. Изучение взаимосвязи эпилептических приступов и сна, применение полисомнографии могут существенно помочь в диагностике эпилептического синдрома и определении дальнейшего прогноза.

Ключевые слова: эпилепсия, механизмы сна, структура сна, эпилептогенез, расстройства сна

Для цитирования: Кожокару АБ, Власов ПН, Орлова АС. Взаимосвязь механизмов сна и эпилептогенеза. Альманах клинической медицины. 2020;48(1):44–55. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-006.

Поступила 30.09.2019; доработана 15.01.2020; принята к печати 19.02.2020; опубликована онлайн 06.03.2020

¹ ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»; 123182, г. Москва, ул. Живописная, 46, Российская Федерация

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ; 121359, ул. Маршала Тимошенко, 19/1А, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1, Российская Федерация

⁴ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

Эпилепсия – распространенное неврологическое заболевание, сопровождающееся эпилептическими приступами [1], возникающими периодически вследствие аномальной синхронизации нейронов. К отличительным чертам эпилептических приступов относят нейрональную гипервозбудимость и гиперсинхронизацию нейрональных сетей. У одной трети пациентов с эпилепсией

эпилептические приступы возникают во время сна [2, 3]. При эпилепсии наблюдаются различные нарушения сна: бессонница, гиперсомния, нарушения циркадианного ритма, обструктивное ночное апноэ и др. [4, 5], при этом их частота значительно превышает общепопуляционную, составляя от 24 до 55%. Среди сопутствующих эпилепсии заболеваний следует выделить бессонницу – вследствие ее высокой частоты, а также



неблагоприятного влияния на контроль эпилептических приступов и качество жизни [6]. В.А. Карлов и соавт. установили наличие достоверной взаимосвязи между дневной сонливостью в покое или во время активной деятельности и показателями шкалы субъективной характеристики сна, трудностью поддержания сна, нарушением засыпания и уровнем тревожности [2, 7]. Эпилепсия влияет также на архитектуру сна; полисомнографические исследования у людей с эпилепсией обнаруживают качественные и количественные изменения [8–10]. Наряду с этим стоит отметить трудности дифференциальной диагностики различных состояний, возникающих во время сна, как у детей, так и у взрослых [11, 12].

В этой связи нашей целью было осветить патогенетическую взаимосвязь механизмов сна и эпилептогенеза по данным литературы. Поиск публикаций проводился в электронных базах данных Medline (PubMed) и Elibrary. Для поиска статей на английском языке использовали ключевые слова “epilepsy”, “sleep”, “seizures”, “anticonvulsant drugs”, “interaction”, “NREM sleep”, “REM sleep”, “sleep architecture”, на русском – «эпилепсия», «сон», «эпилептический приступ», «антиэпилептические препараты», «структура сна». Оценку приемлемости англоязычных оригинальных источников выполняли в несколько этапов: просматривали заголовки, аннотации и полнотекстовые статьи. Кроме того, осуществлялся дополнительный поиск ссылок из документов. Публикации отдельных наблюдений, исследования на животных, а также статьи, в которых были приведены предварительные результаты исследования или дублировались результаты исследований, были исключены из анализа.

Патогенетическая взаимосвязь механизмов сна и эпилептогенеза

Сон – особое генетически детерминированное состояние организма человека и других теплокровных животных, характеризующееся закономерной последовательной сменой циклов, фаз и стадий [13].

В соответствии с определением, предложенным R.S. Fisher и соавт., эпилепсия представляет собой расстройство головного мозга, проявляющееся в стойкой предрасположенности к эпилептическим приступам [14]. В 2014 г. Международная лига по борьбе с эпилепсией (англ. International League Against Epilepsy – ILAE) приняла рекомендации рабочей группы по формулировке практического определения

эпилепсии у пациентов [15], предполагающего наличие двух неспровоцированных эпилептических приступов с интервалом более 24 часов. Соответственно, с практической точки зрения эпилепсией следует считать заболевание головного мозга, отвечающее следующим критериям:

1) не менее двух неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступов с интервалом более 24 часов;

2) один неспровоцированный (или рефлекторный) приступ и вероятность повторения приступов, близкая к общему риску рецидива ($\geq 60\%$) после двух спонтанных приступов, в последующие 10 лет;

3) диагноз эпилептического синдрома.

Сон как набор определенных функциональных состояний характеризуется неоднозначной связью с эпилепсией [3]. Согласно гипотезе А.Д. Сперанского (1932), имеются общие механизмы реализации пароксизмальной активности в физиологических и патологических условиях, или в авторской формулировке: «Основные части нервных механизмов сна и эпилептического припадка по природе своей одинаковы» [цит. по: 16, с. 526]. Сон представляет собой стадию функционирования сознания, когда оно обратимо отключается от окружающей среды, что подразумевает отсутствие чувствительного восприятия и невосприимчивость спящего человека к окружающим стимулам [17]. Сон у человека может быть разделен на фазу быстрых движений глаз (REM) и медленный сон (NREM), в котором, в свою очередь, выделяют три стадии – N1, N2 и N3 [18]. При REM-фазе отмечается полное отсутствие мышечного тонуса, наличие быстрых движений глаз и способность видеть красочные сны. Генерализованная синхронная активность в период NREM-сна может влиять на мышечный тонус и облегчать возникновение стереотипных движений, типичных для большинства эпилептических приступов. Напротив, в период REM-сна, когда двигательные нейроны подавлены, эпилептиформная активность может быть заблокирована.

В связи с тем что эпилептические приступы преимущественно возникают в период NREM-сна, обсуждение будет касаться его механизмов.

Состояние бодрствования регулируют две противодействующие системы: пробуждения (поддерживает бодрствование) и засыпания (запускает и поддерживает сон). Несмотря на то что в период сна большая часть нейронов головного мозга становится менее активной, чем в период бодрствования, вентролатеральная преоптическая область, расположенная в гипоталамусе,

остаётся активной в течение всего периода NREM-сна [19]. Подобным образом медианное преоптическое ядро действует в качестве инициатора сна [20]. Эти две области, взаимодействуя с системой бодрствования, образуют модель сна, предложенную С.В. Saper и соавт. [21]. В регуляции цикла «сон – бодрствование» участвует и супрахиазмальное ядро. Его повреждение приводит к равномерному перераспределению периодов сна в течение 24-часового цикла [22, 23] и может увеличивать общую продолжительность сна [24]. Расположенные в центральной части супрахиазмального ядра ГАМКергические нейроны, положительные по вазоактивному интестинальному пептиду, получают от нейронов шва среднего мозга входящий серотонинергический сигнал, связанный с пробуждением [25]. Супрахиазмальное ядро также имеет проекции в субпаравентрикулярную зону и в дорсомедиальный гипоталамус. А он тесно связан с нейронами вентролатеральной преоптической области и областями, ответственными за пробуждение, включая базальные отделы переднего мозга, латеральный и задний гипоталамус, а также ствол мозга [25, 26].

Поскольку NREM-сон представляет собой синхронизацию мозговой активности [3, 27], важность исследований взаимосвязи NREM-сна и эпилепсии невозможно переоценить. При объединении данных, полученных в фазу NREM-сна, с результатами функциональной нейровизуализации, нейрофизиологических исследований и клиническими данными становится ясно, что NREM-сон и идиопатическая генерализованная эпилепсия имеют общие таламокортикальные нейрональные сети [28]. Таким образом, индукция NREM-сна может вызывать проявления идиопатической генерализованной эпилепсии. Схожий механизм может лежать в основе взаимосвязи депривации сна и эпилептического синдрома [29]. Комплексы «пик – волна», характерные для типичных абсансов по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ), обнаруживаются при нескольких типах идиопатической генерализованной эпилепсии [28].

P. Gloor и соавт. еще в 1978 г. выдвинули гипотезу о том, что та же нейрональная сеть, что генерирует сонные веретена, может быть ответственной и за возникновение комплексов «спайк – волна» [30]. Однако если бы это было столь однозначно, то у всех пациентов с эпилепсией наблюдались бы те или иные нарушения памяти, так как сонные веретена участвуют в механизмах ее консолидации. Данная гипотеза подразумевает, что ингибирующий сигнал, образующийся

в нейронах ретикулярного ядра таламуса, переключается на релейные ядра таламуса и что сложные таламокортикальные нейрональные связи состоят из кортикальных пирамидальных нейронов, релейных ядер таламуса, а также нейронов ретикулярных ядер таламуса [28]. И это было подтверждено в ряде исследований *in vivo* и *in vitro* [31, 32]. Однако образование комплексов «спайк – волна» и веретен сна может определяться различной степенью ГАМКергического ингибирования в таламусе [33]. В рамках этой гипотезы синхронизация нейронов ретикулярного ядра и таламокортикальной нейрональной сети зависит от степени ГАМКергического ингибирования. Снижение ингибирующего воздействия приводит к повышению степени синхронизации, что, в свою очередь, способствует переходу веретен сна в таламические осцилляции и облегчению формирования эпилептиформных разрядов [34, 35].

В данном процессе принимают участие нейромодуляторы. В нескольких исследованиях была показана возможность предотвратить возникновение межприступных спайков за счет повышения концентрации аденозина и количества его рецепторов [36, 37]. Исследование, проведенное на нескольких типах мышей [38], выявило, что для подавления приступов необходим простагландин D₂, образуемый гемопоетической простагландин-D-синтазой и действующий на рецептор простагландина. Кроме того, сон после эпилептического приступа контролируется той же системой, что и при физиологическом сне [38].

В патогенез эпилепсии также вовлечен мелатонин [39, 40]. С.W. Bazil и соавт. обнаружили резкое повышение уровня мелатонина относительно исходно низкого уровня после эпилептического приступа при фармакорезистентной эпилепсии – 142 ± 52 против 45 ± 7 пг/мл ($p < 0,05$) [41]. В сочетании с результатами других исследований [42] эти данные позволяют предположить, что мелатонин влияет на снижение частоты эпилептических приступов благодаря либо улучшению качества сна, либо нейропротективному действию [43]. Помимо аденозина и мелатонина противозепилептическим эффектом, предположительно, обладают серотонин и гистамин.

Вместе с тем орексин, также способствующий бодрствованию, может провоцировать возникновение эпилептических приступов; его уровень повышен как в животных моделях эпилепсии, так и у пациентов с эпилепсией [44].

Наличие эпилептических приступов влияет на циркадианные ритмы. В исследованиях



на различных животных моделях установлено, что цикл смены светлого и темного времени суток может изменять влияние приступов на сон [45]. После эпилептического приступа наблюдается снижение экспрессии гена *c-Fos* в супрахиазмальном ядре [46]. P.L. Yi и соавт. выдвинули гипотезу о влиянии центрального ядра миндалевидного тела, латеральной гипоталамической области и супрахиазмального ядра на изменения концентрации белка циркадианных часов 1-го типа после эпилептического приступа [47]. Отмечено также снижение порога судорожной готовности у мышей, нокаутных по гену ARNT (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1)-подобного белка 1-го типа, что позволяет предполагать его участие в регуляции возникновения эпилептических приступов [48].

Нейрохимические основы близости механизмов сна и эпилептогенеза

В настоящее время показано наличие общего радикала при эпилепсии и во время сна – дефицитность ГАМКергических систем. Система ГАМКергической трансмиссии зависит от особенностей ГАМКА- и ГАМКБ-рецепторов. Активация ГАМКА-рецепторов открывает хлоридные каналы, а ГАМКБ-рецепторов – калиевые каналы, что приводит к гиперполяризации – основному механизму ингибирования эпилептической активности [49].

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) – основной тормозной нейротрансмиттер коры головного мозга, ингибирующее влияние которого обеспечивает баланс с возбуждающими нейромедиаторами. Результаты экспериментальных и клинических исследований указывают на важную роль ГАМК в механизмах возникновения эпилепсии и лечении данного состояния [49, 50], проявляющуюся в следующем:

- на животных моделях генетически детерминированной и приобретенной эпилепсии регистрируются нарушения ГАМКергических механизмов: редукция числа ГАМКергических нейронов и их терминалей, нарушение обратного захвата ГАМК, снижение чувствительности пирамидных нейронов к ГАМК, мутации ГАМК-рецепторов;
- при исследовании тканей человеческого мозга при эпилепсии обнаруживается снижение ГАМКопосредованного тормозного влияния, активности глутаматдекарбоксилазы, воздействия на области связывания ГАМКА и бензодиазепинов, уровня ГАМК в спинномозговой жидкости и тканях головного мозга, а также

уровня ГАМК, выявленного методом микродиализа. Уменьшение уровня ГАМК также подтверждается результатами магнитно-резонансной спектроскопии;

- агонисты ГАМК подавляют судорожную активность, тогда как антагонисты вызывают судорожные приступы;
- препараты, подавляющие синтез ГАМК, могут провоцировать возникновение эпилептических приступов;
- бензодиазепины и барбитураты оказывают свое действие за счет усиления ГАМКергического торможения.

Наконец, все препараты, повышающие уровень ГАМК в синаптической щели, обладают противоземипептическими свойствами [51].

Что касается сна, ГАМК рассматривается в качестве основного нейромедиатора, запускающего NREM-сон и подавляющего системы пробуждения [52]. Вместе с тем механизм действия ГАМК значительно более сложный и многообразный. Этот нейромедиатор играет ключевую роль и во всех состояниях бодрствования. Он не просто «выключает» мозг, но необходим для поддержания «активированных» состояний бодрствования и REM-сна. Многочисленные популяции ГАМКергических нейронов участвуют в регуляции NREM- и REM-сна, а также пробуждения. Эти группы нейронов расположены в структурах мозга от коры до продолговатого мозга. Если говорить о регуляции REM-сна, в настоящее время обнаружены ГАМКергические нейроны, которые «выключают» либо «запускают» REM-сон [53].

Влияние сна на эпилептиформную активность

Сон влияет на течение эпилепсии. В фазе NREM-сна эпилептиформные разряды становятся чаще и распространяются. Этот феномен наблюдается по мере углубления NREM-сна и регистрируется как при генерализованной, так и при фокальной эпилепсии [54], однако эпилептические приступы обычно возникают на II стадии сна [55–57]. Предположительно, это объясняется тем, что увеличение межприступных разрядов в период NREM-сна представляет собой нарастающую синхронизацию нейронов, наблюдающуюся на стадиях глубокого сна. В период REM-сна, наоборот, снижается и частота, и распространенность межприступных эпилептиформных разрядов. Степень выраженности и латерализация межприступных эпилептиформных разрядов помогают выявить расположение эпилептогенных очагов при рефрактерной височной эпилепсии



[54]. У детей с генерализованными разрядами при регистрации ЭЭГ и нормальной магнитно-резонансной томограмме или с наличием минимальных изменений обнаружение в ходе обследования межприступных эпилептических разрядов в период REM-сна позволяло определить пораженное полушарие и перейти к хирургическому лечению [55]. В фазе REM-сна эпилептические приступы регистрируются значительно реже [57].

Влияние депривации сна на течение эпилепсии

Депривация сна приводит к нарушению памяти и снижению дневной функциональной активности [58, 59]. В.Б. Дорохов и соавт. в экспериментальной модели однодневного обучения у крыс выявили негативное влияние 24-часовой депривации сна после обучения, выражающееся в препятствии закрепления (консолидации) пространственной памяти [60]. В опытах *in vivo* R. Havekes и соавт. показали, что 5-часовая депривация сна селективно уменьшает активность волокнистых дендритов в гиппокампальной области и, как следствие, приводит к дефициту симпатической пластичности в гиппокампе и снижению памяти [61]. Депривация сна при эпилепсии способствует повышению дневной сонливости, снижению качества жизни, уменьшению концентрации внимания, ухудшению памяти и здоровья в целом [59].

Возможно отягощение течения эпилепсии на фоне депривации сна, особенно у пациентов с эпилепсией, возникающей в период бодрствования. Одной из причин может быть повышение нейрональной возбудимости на фоне депривации сна [62]. В проспективном когортном исследовании с участием 104 пациентов депривация сна оказалась вторым по распространенности фактором (71% случаев), провоцирующим приступы, при этом наиболее часто генерализованные [63]. Депривация сна может провоцировать эпилептиформные разряды на ЭЭГ [64], особенно при регистрации в период бодрствования [65]. В сравнительных исследованиях активация эпилептиформных разрядов регистрируется в широких пределах – у 23–93% пациентов с подтвержденной или подозреваемой эпилепсией [66].

В ходе исследования, включившего 85 пациентов с подозрением на эпилепсию, которых случайным образом распределили в группы проведения рутинной ЭЭГ, ЭЭГ с депривацией сна и ЭЭГ в период лекарственного сна, вероятность обнаружения межприступных эпилептиформных разрядов была значительно выше при регистрации ЭЭГ после депривации сна [67]. В аналогичном

исследовании, в котором приняли участие 963 пациента с подозрением на эпилепсию, в группе проведения ЭЭГ на фоне депривации сна вероятность регистрации межприступных эпилептиформных разрядов была выше, чем в группе рутинной ЭЭГ, как при фокальной, так и при генерализованной эпилепсии [68]. Регистрация ЭЭГ после депривации сна в рамках протокола обследования у молодых пациентов с подозрением на эпилепсию позволяет снизить число ЭЭГ-обследований, назначаемых в данной популяции. Многие авторы предполагают, что активация межприступной эпилептиформной активности при депривации сна представляет собой специфический эффект ограничения сна, то есть не связана только с отсутствием или ограничением сна [69, 70].

Влияние эпилепсии на структуру сна

Наличие эпилептических приступов может изменять структуру и качество сна. Вместе с тем само наличие эпилепсии при достаточном контроле над приступами не оказывает на него значительного воздействия. Изменение структуры и качества сна при эпилептических приступах может проявляться в виде постиктальной сонливости, сниженной эффективности сна, повышенной доли бодрствования во время сна, частых смен стадий сна, частых микропробуждений, выраженного снижения доли REM-сна (последнее во взаимосвязи со сложными парциальными и генерализованными тонико-клоническими приступами) [71]. При проведении полисомнографического исследования пациентов с эпилепсией без судорожных приступов [72] не обнаружено различий в продолжительности каждой стадии сна между группами с лобной и височной эпилепсией, а также по сравнению с контрольной группой. У пациентов с височной эпилепсией по сравнению с пациентами с лобной эпилепсией отмечалась более высокая степень бодрствования после начала сна, что приводило к снижению эффективности сна. Специфическую роль эпилептических приступов в структуре сна у пациентов с височной эпилепсией исследовали с помощью видео-ЭЭГ мониторинга [73]. При обследовании пациентов после перенесенных в дневное время комплексных парциальных или вторично генерализованных судорожных приступов зарегистрировано значительное снижение продолжительности REM-сна в течение ночи, при этом не отмечено изменений других стадий сна или его качества. При возникновении эпилептических приступов во время сна наблюдалось более выраженное снижение продолжительности REM-сна (16 против



7%) в сочетании с увеличением продолжительности I фазы сна и снижением эффективности сна. У пациентов с эпилептическим статусом после фокального приступа, сопровождающегося утратой сознания, зафиксировано значительное подавление REM-сна, сохраняющееся в течение нескольких дней [74]. Таким образом, фокальные приступы могут приводить к стойкому нарушению нормального сна, особенно фазы REM-сна, сохраняясь от 1 ночи до нескольких дней (в случае эпилептического статуса). Этим, возможно, объясняется то, что многие пациенты с эпилепсией жалуются на снижение трудоспособности на следующий день после эпилептического приступа, особенно при ночных приступах.

Противоэпилептические препараты и архитектура сна

Поскольку эпилептические приступы оказывают негативное влияние на сон, прием противоэпилептических препаратов (ПЭП) может приводить к его улучшению за счет повышения контроля над приступами. ПЭП могут вызывать седацию либо, наоборот, повышать уровень бодрствования, а также оказывать прямое влияние на структуру сна. Кроме того, крайне сложно отделить эффект ПЭП на сон от основного противоэпилептического действия и, соответственно, оценить этот эффект. Именно поэтому результаты таких исследований следует интерпретировать с осторожностью. Следует также учитывать вероятность возникновения фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при применении препаратов в комбинации. При этом для большинства препаратов подобные исследования на здоровых добровольцах не проводились. Ситуация осложняется еще и тем, что ПЭП могут оказывать различное воздействие на пациентов с эпилепсией и на здоровых людей, вне зависимости от влияния на эпилептические приступы или от их наличия. Платцебоконтролируемые исследования у пациентов с эпилепсией, хотя и целесообразны с научной точки зрения, связаны с чрезмерным риском возникновения приступов, и это тоже может привести к смещению результатов.

Несмотря на перечисленные ограничения, существует достаточное количество данных о применении ПЭП у пациентов с эпилепсией и о различных аспектах действия ПЭП на сон [75]. Так, фенитоин способствует сокращению продолжительности периода до наступления сна. Фенобарбитал и габапентин уменьшают как продолжительность периода до наступления сна, так

и количество пробуждений. Увеличение продолжительности медленноволнового сна наблюдается при применении прегабалина, карбамазепина и габапентина, тогда как леветирацетам и этосуксимид вызывают его уменьшение. Этосуксимид и габапентин потенцируют REM-сон, увеличивая его продолжительность, а фенобарбитал и фенитоин снижают долю REM-сна. Дневная сонливость, оцениваемая по объективным показателям (тест на определение периодов скрытой сонливости), не возникает при применении топирамата, ламотриджина, зонисамида и вигабатрина. Сонливость может возникать при приеме высоких доз фенобарбитала и, возможно, вальпроовой кислоты и леветирацетама. Бензодиазепины увеличивают продолжительность REM-сна и уменьшают продолжительность медленноволнового сна и периода до его наступления [76]. Вальпроаты могут увеличивать частоту пробуждений [77]. Топирамат и зонисамид не оказывают значимого действия на структуру сна у пациентов, а лакозамид – у здоровых добровольцев [78, 79].

В одном из исследований применения ламотриджина в качестве дополнительного ПЭП отмечено увеличение доли REM-сна [75], однако у включенных в исследование пациентов исходно наблюдался укороченный REM-сон, что может быть связано с сопутствующим приемом ПЭП. В ходе более строго контролируемого исследования 10 пациентов с фокальной эпилепсией принимали ламотриджин в дополнение к карбамазепину или фенитоину [76]. Сон оценивали с помощью амбулаторной полисомнографии до и после добавления ламотриджина к лечению. На фоне терапии отмечалось значительное уменьшение продолжительности медленноволнового сна с увеличением продолжительности II стадии сна, в то время как все другие параметры (включая REM-сон) оставались неизменными. Субъективные показатели сна не изменялись. В другом исследовании монотерапия ламотриджином не оказывала влияния на сон [80].

Габапентин увеличивает продолжительность медленноволнового сна в качестве монотерапии и дополнительного ПЭП [75, 80]. Отмечено увеличение продолжительности REM-сна [75] и улучшение качества сна [81]. Прегабалин также увеличивает продолжительность медленноволнового сна и уменьшает число пробуждений [82]. Рандомизированное исследование леветирацетама у здоровых добровольцев не продемонстрировало различий по сравнению с плацебо [83]. В ходе небольшого исследования тиагабина у здоровых пожилых добровольцев зарегистрировано



повышение качества сна и продолжительности медленноволнового сна [84].

Таким образом, влияние ПЭП на сон может варьировать в широких пределах в зависимости от исходных характеристик сна, особенностей заболевания и применяемого ПЭП. Знания о действии ПЭП на сон могут помочь в выборе препарата на основании анамнеза. В частности, при бессоннице предпочтительней назначить ПЭП с более высоким седативным эффектом или перенести большую часть дозы на вечерний прием. У пациентов с гиперсомнией или дневной сонливостью приемлемым выбором могут оказаться ПЭП с более низким уровнем седации или способствующие повышению уровня бодрствования в утренние часы.

Заключение

В настоящем обзоре рассмотрены вопросы сложного взаимоотношения эпилепсии и нарушений сна, имеющие значение для диагностики и лечения. Многие аспекты этой проблемы не ясны. Так, на механизмы эпилептогенеза существенное

влияние может оказывать активность некоторых гормонов, подверженных циркадным законам активации, в том числе циклам «сон – бодрствование». Уровень мелатонина в плазме крови не зависит исключительно от сна и бодрствования, он подвержен сезонным колебаниям, когда в популяции больных эпилепсией резко увеличивается частота приступов [85]. Наши возможности коррекции результатов патологического взаимодействия механизмов сна и эпилепсии весьма ограничены и часто переоцениваются клиницистами.

Изучение взаимосвязи эпилептических приступов и сна, применение полисомнографии могут существенно помочь в диагностике эпилептического синдрома и определении дальнейшего прогноза. Даже если приступы регистрируются только во сне, они могут оказывать влияние на качество жизни за счет нарушения структуры сна, потенциально внося вклад в развитие нарушений памяти, на которые жалуются многие пациенты. Это следует учитывать и при консультировании пациентов с нарушениями сна, и при подборе ПЭП. Ⓒ

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Литература

1. Парфенова ЕВ, Ридер ФК, Герсамян АГ, Яковлев АА, Гехт ФБ. Эпилепсия как социальная проблема. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(9):77–85. doi: 10.17116/jnevro201811809177.
2. Карлов ВА, Иноземцева ОС, Новоселова ГБ. К проблеме расстройства сна при эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017;9(1):36–9. doi: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.036-039.
3. Gibbon FM, McCormac E, Gringras P. Sleep and epilepsy: unfortunate bedfellows. Arch Dis Child. 2019;104(2):189–92. doi: 10.1136/archdischild-2017-313421.
4. Khatami R, Zutter D, Siegel A, Mathis J, Donati F, Bassetti CL. Sleep-wake habits and disorders in a series of 100 adult epilepsy patients – a prospective study. Seizure. 2006;15(5):299–306. doi: 10.1016/j.seizure.2006.02.018.
5. Каймовский ИЛ, Журавлев ДВ, Лебедева АВ. Клиническая значимость нарушений сна у пациентов с эпилепсией (обзор литературы). Доктор.Ру. 2017;(8):14–7.
6. Quigg M, Gharai S, Ruland J, Schroeder C, Hodges M, Ingersoll KS, Thorndike FP, Yan G, Ritterband LM. Insomnia in epilepsy is associated with continuing seizures and worse quality of life. Epilepsy Res. 2016;122:91–6. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.02.014.
7. Михайлов ВА, Полуэктов МГ, Полторац СВ, Левин ЯИ, Поляков АЮ, Стрыгин СК, Бабак СЛ. Клинические и нейрофизиологические характеристики нарушений сна у больных с тревожными расстройствами и способы их коррекции. Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2013;(3):81–8.
8. Хачатрян СГ, Тунян ЮС. Влияние эпилепсии на структуру сна. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(9–2): 88–94. doi: 10.17116/jnevro20171179288-94.
9. Faludi B, Bóné B, Komoly S, Janszky J. [Sleep disordered breathing and epilepsy: relationships and therapeutic considerations]. Ideggyogy Sz. 2015;68(11–12):374–82. Hungarian. doi: 10.18071/isz.68.374.
10. Kataria L, Vaughn BV. Sleep and epilepsy. Sleep Med Clin. 2016;11(1):25–38. doi: 10.1016/j.jsmc.2015.10.008.
11. Foldvary-Schaefer N, Alsheikhtaha Z. Complex nocturnal behaviors: nocturnal seizures and parasomnias. Continuum (Minneapolis). 2013;19(1 Sleep Disorders):104–31. doi: 10.1212/01.CON.0000427210.98305.8f.
12. Peter-Derex L, Catenoux H, Bastuji H, Choucho F. Parasomnia versus epilepsy: An affair of the heart? Neurophysiol Clin. 2018;48(5): 277–86. doi: 10.1016/j.neucli.2018.08.002.
13. Полуэктов МГ. Нарушения сна в практике невролога. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(4):18–24. doi: 10.14412/2074-2711-2012-416.
14. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia. 2005;46(4):470–2. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x.



15. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–82. doi: 10.1111/epi.12550.
16. Полуэктов МГ, ред. Сомнология и медицина сна: национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. М.: Медфорум; 2016. 664 с.
17. Wang YQ, Zhang MQ, Li R, Qu WM, Huang ZL. The mutual interaction between sleep and epilepsy on the neurobiological basis and therapy. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(1):5–16. doi: 10.2174/1570159X15666170509101237.
18. Putilov AA. Principal component analysis of the EEG spectrum can provide yes-or-no criteria for demarcation of boundaries between NREM sleep stages. *Sleep Sci*. 2015;8(1):16–23. doi: 10.1016/j.slsci.2015.02.004.
19. Porkka-Heiskanen T, Zitting KM, Wigren HK. Sleep, its regulation and possible mechanisms of sleep disturbances. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013;208(4):311–28. doi: 10.1111/apha.12134.
20. Khubchandani M, Jagannathan NR, Mallick HN, Mohan Kumar V. Functional MRI shows activation of the medial preoptic area during sleep. *Neuroimage*. 2005;26(1):29–35. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.01.002.
21. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 2005;437(7063):1257–63. doi: 10.1038/nature04284.
22. Mistlberger RE. Circadian regulation of sleep in mammals: role of the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res Brain Res Rev*. 2005;49(3):429–54. doi: 10.1016/j.brainresrev.2005.01.005.
23. Fleshner M, Booth V, Forger DB, Diniz Behn CG. Circadian regulation of sleep-wake behaviour in nocturnal rats requires multiple signals from suprachiasmatic nucleus. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. 2011;369(1952):3855–83. doi: 10.1098/rsta.2011.0085.
24. Easton A, Meerlo P, Bergmann B, Turek FW. The suprachiasmatic nucleus regulates sleep timing and amount in mice. *Sleep*. 2004;27(7):1307–18. doi: 10.1093/sleep/27.7.1307.
25. Morin LP, Allen CN. The circadian visual system, 2005. *Brain Res Rev*. 2006;51(1):1–60. doi: 10.1016/j.brainresrev.2005.08.003.
26. Rosenwasser AM. Functional neuroanatomy of sleep and circadian rhythms. *Brain Res Rev*. 2009;61(2):281–306. doi: 10.1016/j.brainresrev.2009.08.001.
27. Shouse MN, Farber PR, Staba RJ. Physiological basis: how NREM sleep components can promote and REM sleep components can suppress seizure discharge propagation. *Clin Neurophysiol*. 2000;111 Suppl 2:S9–18. doi: 10.1016/s1388-2457(00)00397-7.
28. Halász P. How sleep activates epileptic networks? *Epilepsy Res Treat*. 2013;2013:425697. doi: 10.1155/2013/425697.
29. Halász P, Flakovsky J, Vargha A, Bagdy G. Effect of sleep deprivation on spike-wave discharges in idiopathic generalised epilepsy: a 4×24 h continuous long term EEG monitoring study. *Epilepsy Res*. 2002;51(1–2):123–32. doi: 10.1016/s0920-1211(02)00123-7.
30. Gloor P. Generalized epilepsy with bilateral synchronous spike and wave discharge. New findings concerning its physiological mechanisms. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1978;(34):245–9.
31. Avoli M. A brief history on the oscillating roles of thalamus and cortex in absence seizures. *Epilepsia*. 2012;53(5):779–89. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03421.x.
32. Maheshwari A, Noebels JL. Monogenic models of absence epilepsy: windows into the complex balance between inhibition and excitation in thalamocortical microcircuits. *Prog Brain Res*. 2014;213:223–52. doi: 10.1016/B978-0-444-63326-2.00012-0.
33. Sinha SR. Basic mechanisms of sleep and epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2011;28(2):103–10. doi: 10.1097/WNP.0b013e3182120d41.
34. Miano S, Paolino MC, Peraita-Adrados R, Montesano M, Barberi S, Villa MP. Prevalence of EEG paroxysmal activity in a population of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2009;32(4):522–9. doi: 10.1093/sleep/32.4.522.
35. Koutroumanidis M, Tsiptsios D, Kokkinos V, Kostopoulos GK. Focal and generalized EEG paroxysms in childhood absence epilepsy: topographic associations and distinctive behaviors during the first cycle of non-REM sleep. *Epilepsia*. 2012;53(5):840–9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03424.x.
36. Świąder MJ, Kotowski J, Łuszczki JJ. Modulation of adenosinergic system and its application for the treatment of epilepsy. *Pharmacol Rep*. 2014;66(3):335–42. doi: 10.1016/j.pharep.2013.10.005.
37. Huang ZL, Zhang Z, Qu WM. Roles of adenosine and its receptors in sleep-wake regulation. *Int Rev Neurobiol*. 2014;119:349–71. doi: 10.1016/B978-0-12-801022-8.00014-3.
38. Kaushik MK, Aritake K, Kamauchi S, Hayaishi O, Huang ZL, Lazarus M, Urade Y. Prostaglandin D(2) is crucial for seizure suppression and postictal sleep. *Exp Neurol*. 2014;253:82–90. doi: 10.1016/j.expneurol.2013.12.002.
39. Литвиненко ИВ, Красаков ИВ, Цыган НВ, Иллариошкин СН. Терапевтический потенциал мелатонина при заболеваниях нервной системы. *Нервные болезни*. 2017;(3):3–11.
40. Олейникова ОМ, Карева ЕН, Богомазова МА, Авакян ГГ, Лагутин ЮВ, Авакян ГН. Эпилепсия и гормон эпифиза: современное состояние проблемы. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2011;3(4):22–7.
41. Bazil CW, Short D, Crispin D, Zheng W. Patients with intractable epilepsy have low melatonin, which increases following seizures. *Neurology*. 2000;55(11):1746–8. doi: 10.1212/wnl.55.11.1746.
42. Gupta M, Gupta YK, Agarwal S, Aneja S, Ka-laivani M, Kohli K. Effects of add-on melatonin administration on antioxidant enzymes in children with epilepsy taking carbamazepine monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2004;45(12):1636–9. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.17604.x.
43. Авакян ГН, Олейникова ОМ, Карева ЕН, Богомазова МА, Лагутин ЮВ, Авакян ГГ. Содержание уринарного 6-сульфатоксимелатонина на фоне лечения больных эпилепсией: пилотное клиническое исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(4):32–6.
44. Goudarzi E, Elahdadi Salmani M, Lashkarbolouki T, Goudarzi I. Hippocampal orexin receptors inactivation reduces PTZ induced seizures of male rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2015;130:77–83. doi: 10.1016/j.pbb.2015.01.006.
45. Yi PL, Tsai CH, Lin JG, Lee CC, Chang FC. Kindling stimuli delivered at different times in the sleep-wake cycle. *Sleep*. 2004;27(2):203–12. doi: 10.1093/sleep/27.2.203.
46. Sanabria ER, Scorza FA, Bortolotto ZA, Calde-razzo-Filho LS, Cavalheiro EA. Disruption of light-induced c-Fos immunoreactivity in the suprachiasmatic nuclei of chronic epileptic rats. *Neurosci Lett*. 1996;216(2):105–8. doi: 10.1016/0304-3940(96)13020-2.
47. Yi PL, Chen YJ, Lin CT, Chang FC. Occurrence of epilepsy at different zeitgeber times alters sleep homeostasis differently in rats. *Sleep*. 2012;35(12):1651–65. doi: 10.5665/sleep.2238.
48. Gerstner JR, Smith GG, Lenz O, Perron LJ, Buono RJ, Ferraro TN. BMAL1 controls the diurnal rhythm and set point for electrical seizure threshold in mice. *Front Syst Neurosci*. 2014;8:121. doi: 10.3389/fnsys.2014.00121.
49. Зайцев АВ. Роль гамкергических интернейронов коры и гиппокампа при развитии эпилепсии. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2016;102(5):513–28.
50. DiNuzzo M, Mangia S, Maraviglia B, Giove F. Physiological bases of the K+ and the glutamate/GABA hypotheses of epilepsy. *Epilepsy Res*. 2014;108(6):995–1012. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2014.04.001.
51. Карпова МН, Кузнецова ЛВ, Клишина НЮ. ГАМК и ее рецепторы в патогенезе эпилепсии.



- лепсии. Успехи физиологических наук. 2015;46(3):46–59.
52. Левин ЯИ. Парасомнии – современные проблемы. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010;2(2):10–6.
53. Gottesmann C. GABA mechanisms and sleep. *Neuroscience*. 2002;111(2):231–9. doi: 10.1016/s0306-4522(02)00034-9.
54. Malow BA, Lin X, Kushwaha R, Aldrich MS. Interictal spiking increases with sleep depth in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 1998;39(12):1309–16. doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01329.x.
55. Okanari K, Baba S, Otsubo H, Widjaja E, Sakuma S, Go CY, Jones KC, Nishioka K, Oba S, Matsui T, Ueno M, Ukitsu S, Rutka JT, Drake JM, Donner EJ, Weiss SK, Snead OC 3rd, Ochi A. Rapid eye movement sleep reveals epileptogenic spikes for resective surgery in children with generalized interictal discharges. *Epilepsia*. 2015;56(9):1445–53. doi: 10.1111/epi.13081.
56. Minecan D, Natarajan A, Marzec M, Malow B. Relationship of epileptic seizures to sleep stage and sleep depth. *Sleep*. 2002;25(8):899–904.
57. Herman ST, Walczak TS, Bazil CW. Distribution of partial seizures during the sleep – wake cycle: differences by seizure onset site. *Neurology*. 2001;56(11):1453–9. doi: 10.1212/wnl.56.11.1453.
58. Василенко АВ, Онищенко ЛС, Живолупов СА, Лобзин СВ, Заболотский НН, Бодрова ТВ. Значение депривации сна в развитии локально обусловленной эпилепсии с позиций концепции нейропластичности. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(7):59–65. doi: 10.17116/jnevro20161167159-65.
59. Havekes R, Vecsey CG, Abel T. The impact of sleep deprivation on neuronal and glial signaling pathways important for memory and synaptic plasticity. *Cell Signal*. 2012;24(6):1251–60. doi: 10.1016/j.cellsig.2012.02.010.
60. Дорохов ВБ, Кожедуб РГ, Арсеньев ГН, Кожечкин СН, Украинцева ЮВ, Куликов МА, Манолов АИ, Ковальзон ВМ. Влияние депривации сна на консолидацию пространственной памяти крыс после однодневного обучения в водном тесте Морриса. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2011;61(3):322–31.
61. Havekes R, Park AJ, Tudor JC, Luczak VG, Hansen RT, Ferri SL, Bruinenberg VM, Poplawski SG, Day JP, Aton SJ, Radwańska K, Meerlo P, Houslay MD, Baillie GS, Abel T. Sleep deprivation causes memory deficits by negatively impacting neuronal connectivity in hippocampal area CA1. *Elife*. 2016;5:e13424. doi: 10.7554/eLife.13424.
62. Badawy RA, Curatolo JM, Newton M, Berkovic SF, Macdonell RA. Sleep deprivation increases cortical excitability in epilepsy: syndrome-specific effects. *Neurology*. 2006;67(6):1018–22. doi: 10.1212/01.wnl.0000237392.64230.f7.
63. Forsgård JA, Metsähonkala L, Kiviranta AM, Cizinauskas S, Junnila JJT, Laitinen-Vaapavuori O, Jokinen TS. Seizure-precipitating factors in dogs with idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med*. 2019;33(2):701–7. doi: 10.1111/jvim.15402.
64. Fountain NB, Kim JS, Lee SI. Sleep deprivation activates epileptiform discharges independent of the activating effects of sleep. *J Clin Neurophysiol*. 1998;15(1):69–75. doi: 10.1097/00004691-199801000-00009.
65. Ellingson RJ, Wilken K, Bennett DR. Efficacy of sleep deprivation as an activation procedure in epilepsy patients. *J Clin Neurophysiol*. 1984;1(1):83–101. doi: 10.1097/00004691-198401000-00005.
66. Foldvary-Schaefer N, Grigg-Damberger M. Sleep and epilepsy: what we know, don't know, and need to know. *J Clin Neurophysiol*. 2006;23(1):4–20. doi: 10.1097/01.wnp.0000206877.90232.cb.
67. Leach JP, Stephen LJ, Salveta C, Brodie MJ. Which electroencephalography (EEG) for epilepsy? The relative usefulness of different EEG protocols in patients with possible epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(9):1040–2. doi: 10.1136/jnnp.2005.084871.
68. Giorgi FS, Perini D, Maestri M, Guida M, Pizzanelli C, Caserta A, Iudice A, Bonanni E. Usefulness of a simple sleep-deprived EEG protocol for epilepsy diagnosis in de novo subjects. *Clin Neurophysiol*. 2013;124(11):2101–7. doi: 10.1016/j.clinph.2013.04.342.
69. Giorgi FS, Guida M, Caciagli L, Maestri M, Carnicelli L, Bonanni E, Bonuccelli U. What is the role for EEG after sleep deprivation in the diagnosis of epilepsy? Issues, controversies, and future directions. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;47:533–48. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.10.005.
70. Schmitt B. Sleep and epilepsy syndromes. *Neuropediatrics*. 2015;46(3):171–80. doi: 10.1055/s-0035-1551574.
71. Kataria L, Vaughn BV. Sleep and Epilepsy. *Sleep Med Clin*. 2016;11(1):25–38. doi: 10.1016/j.jsmc.2015.10.008.
72. Crespel A, Baldy-Moulinier M, Coubes P. The relationship between sleep and epilepsy in frontal and temporal lobe epilepsies: practical and pathophysiologic considerations. *Epilepsia*. 1998;39(2):150–7. doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01352.x.
73. Bazil CW, Castro LH, Walczak TS. Reduction of rapid eye movement sleep by diurnal and nocturnal seizures in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*. 2000;57(3):363–8. doi: 10.1001/archneur.57.3.363.
74. Bazil CW, Anderson CT. Sleep structure following status epilepticus. *Sleep Med*. 2001;2(5):447–9. doi: 10.1016/s1389-9457(01)00068-5.
75. Jain SV, Glauser TA. Effects of epilepsy treatments on sleep architecture and daytime sleepiness: an evidence-based review of objective sleep metrics. *Epilepsia*. 2014;55(1):26–37. doi: 10.1111/epi.12478.
76. Sammaritano M, Sherwin A. Effect of anticonvulsants on sleep. *Neurology*. 2000;54(5 Suppl 1):S16–24.
77. Nayak C, Sinha S, Ramachandiraiah CT, Nagappa M, Thennarasu K, Taly AB, Satishchandra P. Differential improvement of the sleep quality among patients with juvenile myoclonic epilepsy with valproic acid: A longitudinal sleep questionnaire-based study. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015;18(4):403–7. doi: 10.4103/0972-2327.165472.
78. Bonanni E, Galli R, Maestri M, Pizzanelli C, Fabbrini M, Manca ML, Iudice A, Murri L. Daytime sleepiness in epilepsy patients receiving topiramate monotherapy. *Epilepsia*. 2004;45(4):333–7. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.47803.x.
79. Romigi A, Izzi F, Placidi F, Zannino S, Evangelista E, Del Bianco C, Copetti M, Vitriani G, Mercuri NB, Cum F, Marciari MG. Effects of zonisamide as add-on therapy on sleep-wake cycle in focal epilepsy: a polysomnographic study. *Epilepsy Behav*. 2013;26(2):170–4. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.11.049.
80. Legros B, Bazil CW. Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture: a pilot study. *Sleep Med*. 2003;4(1):51–5. doi: 10.1016/s1389-9457(02)00217-4.
81. Biyik Z, Solak Y, Atalay H, Gaipov A, Guney F, Turk S. Gabapentin versus pregabalin in improving sleep quality and depression in hemodialysis patients with peripheral neuropathy: a randomized prospective crossover trial. *Int Urol Nephrol*. 2013;45(3):831–7. doi: 10.1007/s11255-012-0193-1.
82. Bazil CW, Dave J, Cole J, Stalvey J, Drake E. Pregabalin increases slow-wave sleep and may improve attention in patients with partial epilepsy and insomnia. *Epilepsy Behav*. 2012;23(4):422–5. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.02.005.
83. Bazil CW, Battista J, Basner RC. Effects of levetiracetam on sleep in normal volunteers. *Epilepsy Behav*. 2005;7(3):539–42. doi: 10.1016/j.yebeh.2005.08.001.
84. Mathias S, Wetter TC, Steiger A, Lancel M. The GABA uptake inhibitor tiagabine promotes slow wave sleep in normal elderly subjects. *Neurobiol Aging*. 2001;22(2):247–53. doi: 10.1016/s0197-4580(00)00232-3.
85. Олейникова ОМ, Карева ЕН, Авакян ГГ, Богомазова МА, Авакян ГН. Мелатонин и эпилепсия: анализ влияния планетарных геомагнитных факторов. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015;7(4):29–34. doi: 10.17749/2077-8333.2015.7.4.029-034



References

1. Parfenova EV, Rider FK, Gersamia AG, Yakovlev AA, Guekht AB. [Epilepsy as a social problem]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2018;118(9):77–85. Russian. doi: 10.17116/jnevro201811809177.
2. Karlov VA, Inozemtseva OS, Novoselova GB. [Sleep disorders in epileptic patients. Epilepsy and Paroxysmal Conditions]. 2017;9(1):36–9. Russian. doi: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.036-039.
3. Gibbon FM, McCormack E, Gringras P. Sleep and epilepsy: unfortunate bedfellows. *Arch Dis Child*. 2019;104(2):189–92. doi: 10.1136/archdischild-2017-313421.
4. Khatami R, Zutter D, Siegel A, Mathis J, Donati F, Bassetti CL. Sleep-wake habits and disorders in a series of 100 adult epilepsy patients – a prospective study. *Seizure*. 2006;15(5):299–306. doi: 10.1016/j.seizure.2006.02.018.
5. Kaimovsky IL, Zhuravlev DV, Lebedeva AV. [The clinical significance of sleep disturbances in epilepsy patients: review of the literature]. *Doctor.Ru*. 2017;(8):14–7. Russian.
6. Quigg M, Gharai S, Ruland J, Schroeder C, Hodges M, Ingersoll KS, Thorndike FP, Yan G, Ritterband LM. Insomnia in epilepsy is associated with continuing seizures and worse quality of life. *Epilepsy Res*. 2016;122:91–6. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.02.014.
7. Mikhailov VA, Poluektov MG, Poltorak SV, Levin Ya, Polyakov AY, Strigin KN, Babak SL. [Clinical and neurophysiological characteristics of sleep disorders and methods of their correction in patients with anxiety disorders]. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2013;(3):81–8. Russian.
8. Khachatryan SG, Tunyan YS. [An effect of epilepsy on sleep structure]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2017;117(9 Vyp 2): 88–94. Russian. doi: 10.17116/jnevro20171179288-94.
9. Faludi B, Bóné B, Komoly S, Janszky J. [Sleep disordered breathing and epilepsy: relationships and therapeutic considerations]. *Ideggyogy Sz*. 2015;68(11–12):374–82. Hungarian. doi:10.18071/isz.68.374.
10. Kataria L, Vaughn BV. Sleep and epilepsy. *Sleep Med Clin*. 2016;11(1):25–38. doi: 10.1016/j.jsmc.2015.10.008.
11. Foldvary-Schaefer N, Alsheikhtaha Z. Complex nocturnal behaviors: nocturnal seizures and parasomnias. *Continuum (Minneapolis)*. 2013;19(1 Sleep Disorders):104–31. doi: 10.1212/01.CON.0000427210.98305.8f.
12. Peter-Derex L, Catenoux H, Bastuji H, Chouchou F. Parasomnia versus epilepsy: An affair of the heart? *Neurophysiol Clin*. 2018;48(5):277–86. doi: 10.1016/j.neucli.2018.08.002.
13. Poluektov MG. [Sleep disorders in neurological practice]. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(4):18–24. Russian. doi: 10.14412/2074-2711-2012-416.
14. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470–2. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x.
15. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4): 475–82. doi: 10.1111/epi.12550.
16. Poluektov MG, editor. [Somnology and sleep medicine: national guideline dedicated to the memory of A.M. Vein and Ya.I. Levin]. Moscow: Medforum; 2016. 664 p. Russian.
17. Wang YQ, Zhang MQ, Li R, Qu WM, Huang ZL. The mutual interaction between sleep and epilepsy on the neurobiological basis and therapy. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(1):5–16. doi: 10.2174/1570159X15666170509101237.
18. Putilov AA. Principal component analysis of the EEG spectrum can provide yes-or-no criteria for demarcation of boundaries between NREM sleep stages. *Sleep Sci*. 2015;8(1):16–23. doi: 10.1016/j.slsci.2015.02.004.
19. Porkka-Heiskanen T, Zitting KM, Wigren HK. Sleep, its regulation and possible mechanisms of sleep disturbances. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013;208(4):311–28. doi: 10.1111/apha.12134.
20. Khubchandani M, Jagannathan NR, Mallick HN, Mohan Kumar V. Functional MRI shows activation of the medial preoptic area during sleep. *Neuroimage*. 2005;26(1):29–35. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.01.002.
21. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 2005;437(7063):1257–63. doi: 10.1038/nature04284.
22. Mistlberger RE. Circadian regulation of sleep in mammals: role of the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res Brain Res Rev*. 2005;49(3):429–54. doi: 10.1016/j.brainresrev.2005.01.005.
23. Fleshner M, Booth V, Forger DB, Diniz Behn CG. Circadian regulation of sleep-wake behaviour in nocturnal rats requires multiple signals from suprachiasmatic nucleus. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. 2011;369(1952): 3855–83. doi: 10.1098/rsta.2011.0085.
24. Easton A, Meerlo P, Bergmann B, Turek FW. The suprachiasmatic nucleus regulates sleep timing and amount in mice. *Sleep*. 2004;27(7): 1307–18. doi: 10.1093/sleep/27.7.1307.
25. Morin LP, Allen CN. The circadian visual system, 2005. *Brain Res Rev*. 2006;51(1):1–60. doi: 10.1016/j.brainresrev.2005.08.003.
26. Rosenwasser A.M. Functional neuroanatomy of sleep and circadian rhythms. *Brain Res Rev*. 2009;61(2):281–306. doi: 10.1016/j.brainresrev.2009.08.001.
27. Shouse MN, Farber PR, Staba RJ. Physiological basis: how NREM sleep components can promote and REM sleep components can suppress seizure discharge propagation. *Clin Neurophysiol*. 2000 Sep;111 Suppl 2:59–18. doi: 10.1016/s1388-2457(00)00397-7.
28. Halász P. How sleep activates epileptic networks? *Epilepsy Res Treat*. 2013;2013:425697. doi: 10.1155/2013/425697.
29. Halász P, Filakovsky J, Vargha A, Bagdy G. Effect of sleep deprivation on spike-wave discharges in idiopathic generalised epilepsy: a 4 × 24 h continuous long term EEG monitoring study. *Epilepsy Res*. 2002;51(1–2):123–32. doi: 10.1016/s0920-1211(02)00123-7.
30. Gloor P. Generalized epilepsy with bilateral synchronous spike and wave discharge. New findings concerning its physiological mechanisms. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1978;(34):245–9.
31. Avoli M. A brief history on the oscillating roles of thalamus and cortex in absence seizures. *Epilepsia*. 2012;53(5):779–89. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03421.x.
32. Maheshwari A, Noebels JL. Monogenic models of absence epilepsy: windows into the complex balance between inhibition and excitation in thalamocortical microcircuits. *Prog Brain Res*. 2014;213:223–52. doi: 10.1016/B978-0-444-63326-2.00012-0.
33. Sinha SR. Basic mechanisms of sleep and epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2011;28(2):103–10. doi: 10.1097/WNP.0b013e3182120d41.
34. Miano S, Paolino MC, Peraita-Adrados R, Montesano M, Barberi S, Villa MP. Prevalence of EEG paroxysmal activity in a population of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2009;32(4):522–9. doi: 10.1093/sleep/32.4.522.
35. Koutroumanidis M, Tsiptsios D, Kokkinos V, Kostopoulos GK. Focal and generalized EEG paroxysms in childhood absence epilepsy: topographic associations and distinctive behaviors during the first cycle of non-REM sleep. *Epilepsia*. 2012;53(5):840–9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03424.x.
36. Świąder MJ, Kotowski J, Łuszczki JJ. Modulation of adenosinergic system and its application for the treatment of epilepsy. *Pharmacol Rep*. 2014;66(3):335–42. doi: 10.1016/j.pharep.2013.10.005.
37. Huang ZL, Zhang Z, Qu WM. Roles of adenosine and its receptors in sleep-wake regulation. *Int Rev Neurobiol*. 2014;119:349–71. doi: 10.1016/B978-0-12-801022-8.00014-3.



38. Kaushik MK, Aritake K, Kamauchi S, Hayaishi O, Huang ZL, Lazarus M, Urade Y. Prostaglandin D(2) is crucial for seizure suppression and postictal sleep. *Exp Neurol*. 2014;253:82–90. doi: 10.1016/j.expneurol.2013.12.002.
39. Litvinenko IV, Krasakov IV, Tsygan NV, Illarionovskiy SN. [Therapeutic potential of melatonin in neurological disorders]. *Journal of Nervous Diseases*. 2017;(3):3–11. Russian.
40. Oleynikova OM, Kareva EN, Bogomazova MA, Avakyan GG, Lagutin YV, Avakyan GN. Epilepsy and pineal hormone: current state of the problem. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2011;3(4):22–7. Russian.
41. Bazil CW, Short D, Crispin D, Zheng W. Patients with intractable epilepsy have low melatonin, which increases following seizures. *Neurology*. 2000;55(11):1746–8. doi: 10.1212/wnl.55.11.1746.
42. Gupta M, Gupta YK, Agarwal S, Aneja S, Kailaivani M, Kohli K. Effects of add-on melatonin administration on antioxidant enzymes in children with epilepsy taking carbamazepine monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2004;45(12):1636–9. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.17604.x.
43. Avakian GN, Oleinikova OM, Kareva EN, Bogomazova MA, Lagutin YV, Avakyan GG. [Concentrations of urine 6-sulfatoxymelatonin during the treatment of patients with epilepsy: a pilot clinical trial]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2012;112(4):32–6. Russian.
44. Goudarzi E, Elahdadi Salmani M, Lashkarbolouki T, Goudarzi I. Hippocampal orexin receptors inactivation reduces PTZ induced seizures of male rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2015;130:77–83. doi: 10.1016/j.pbb.2015.01.006.
45. Yi PL, Tsai CH, Lin JG, Lee CC, Chang FC. Kindling stimuli delivered at different times in the sleep-wake cycle. *Sleep*. 2004;27(2):203–12. doi: 10.1093/sleep/27.2.203.
46. Sanabria ER, Scorza FA, Bortolotto ZA, Caldeirazzo-Filho LS, Cavalheiro EA. Disruption of light-induced c-Fos immunoreactivity in the suprachiasmatic nuclei of chronic epileptic rats. *Neurosci Lett*. 1996;216(2):105–8. doi: 10.1016/0304-3940(96)13020-2.
47. Yi PL, Chen YJ, Lin CT, Chang FC. Occurrence of epilepsy at different zeitgeber times alters sleep homeostasis differently in rats. *Sleep*. 2012;35(12):1651–65. doi: 10.5665/sleep.2238.
48. Gerstner JR, Smith GG, Lenz O, Perron JJ, Buono RJ, Ferraro TN. BMAL1 controls the diurnal rhythm and set point for electrical seizure threshold in mice. *Front Syst Neurosci*. 2014;8:121. doi: 10.3389/fnsys.2014.00121.
49. Zaitsev AV. [The role of cortical and hippocampal gabaergic interneurons in epilepsy]. *Russian Journal of Physiology*. 2016;102(5):513–28. Russian.
50. DiNuzzo M, Mangia S, Maraviglia B, Giove F. Physiological bases of the K⁺ and the glutamate/GABA hypotheses of epilepsy. *Epilepsy Res*. 2014;108(6):995–1012. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.04.001.
51. Karpova MN, Kuznetsova LV, Klishina NY. [GABA and its receptors in pathogenesis of epilepsy]. *Usp Fiziol Nauk*. 2015;46(3):46–59. Russian.
52. Levin YI. [Parasomnias – current state of the issue]. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2010;2(2):10–6. Russian.
53. Gottesmann C. GABA mechanisms and sleep. *Neuroscience*. 2002;111(2):231–9. doi: 10.1016/s0306-4522(02)00034-9.
54. Malow BA, Lin X, Kushwaha R, Aldrich MS. Interictal spiking increases with sleep depth in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 1998;39(12):1309–16. doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01329.x.
55. Okanari K, Baba S, Otsubo H, Widjaja E, Sakuma S, Go CY, Jones KC, Nishioka K, Oba S, Matsui T, Ueno M, Ukitsu S, Rutka JT, Drake JM, Donner EJ, Weiss SK, Snead OC 3rd, Ochi A. Rapid eye movement sleep reveals epileptogenic spikes for resective surgery in children with generalized interictal discharges. *Epilepsia*. 2015;56(9):1445–53. doi: 10.1111/epi.13081.
56. Minecan D, Natarajan A, Marzec M, Malow B. Relationship of epileptic seizures to sleep stage and sleep depth. *Sleep*. 2002;25(8):899–904.
57. Herman ST, Walczak TS, Bazil CW. Distribution of partial seizures during the sleep – wake cycle: differences by seizure onset site. *Neurology*. 2001;56(11):1453–9. doi: 10.1212/wnl.56.11.1453.
58. Vasilenko AV, Onischenko LS, Zhivolupov SA, Lobzin SV, Zabolotskiy NN, Bodrova TV. [Significance of sleep deprivation in the development of local epilepsy from neuroplasticity opinion]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2016;116(7):59–65. Russian. doi: 10.17116/jnevro20161167159-65.
59. Havekes R, Vecsey CG, Abel T. The impact of sleep deprivation on neuronal and glial signaling pathways important for memory and synaptic plasticity. *Cell Signal*. 2012;24(6):1251–60. doi: 10.1016/j.cellsig.2012.02.010.
60. Dorokhov VB, Kozhedub RG, Arsen'ev GN, Kozhechkin SN, Ukraintseva IuV, Kulikov MA, Manolov AI, Koval'zon VM. [Sleep deprivation effect upon spatial memory consolidation in rats after one-day learning in a Morris water maze]. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova*. 2011;61(3):322–31. Russian.
61. Havekes R, Park AJ, Tudor JC, Luczak VG, Hansen RT, Ferri SL, Bruinenberg VM, Poplawski SG, Day JP, Aton SJ, Radwańska K, Meerlo P, Houslay MD, Baillie GS, Abel T. Sleep deprivation causes memory deficits by negatively impacting neuronal connectivity in hippocampal area CA1. *Elife*. 2016;5:e13424. doi: 10.7554/eLife.13424.
62. Badawy RA, Curatolo JM, Newton M, Berkovic SF, Macdonell RA. Sleep deprivation increases cortical excitability in epilepsy: syndrome-specific effects. *Neurology*. 2006;67(6):1018–22. doi: 10.1212/01.wnl.0000237392.64230.f7.
63. Forsgård JA, Metsähonkala L, Kiviranta AM, Cizinauskas S, Junnila JJT, Laitinen-Vapaavuori O, Jokinen TS. Seizure-precipitating factors in dogs with idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med*. 2019;33(2):701–7. doi: 10.1111/jvim.15402.
64. Fountain NB, Kim JS, Lee SI. Sleep deprivation activates epileptiform discharges independent of the activating effects of sleep. *J Clin Neurophysiol*. 1998;15(1):69–75. doi: 10.1097/00004691-199801000-00009.
65. Ellingson RJ, Wilken K, Bennett DR. Efficacy of sleep deprivation as an activation procedure in epilepsy patients. *J Clin Neurophysiol*. 1984;1(1):83–101. doi: 10.1097/00004691-198401000-00005.
66. Foldvary-Schaefer N, Grigg-Damberger M. Sleep and epilepsy: what we know, don't know, and need to know. *J Clin Neurophysiol*. 2006;23(1):4–20. doi: 10.1097/01.wnp.0000206877.90232.cb.
67. Leach JP, Stephen LJ, Salveta C, Brodie MJ. Which electroencephalography (EEG) for epilepsy? The relative usefulness of different EEG protocols in patients with possible epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(9):1040–2. doi: 10.1136/jnnp.2005.084871.
68. Giorgi FS, Perini D, Maestri M, Guida M, Pizzanelli C, Caserta A, Iudice A, Bonanni E. Usefulness of a simple sleep-deprived EEG protocol for epilepsy diagnosis in de novo subjects. *Clin Neurophysiol*. 2013;124(11):2101–7. doi: 10.1016/j.clinph.2013.04.342.
69. Giorgi FS, Guida M, Caciagli L, Maestri M, Carnicelli L, Bonanni E, Bonuccelli U. What is the role for EEG after sleep deprivation in the diagnosis of epilepsy? Issues, controversies, and future directions. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;47:533–48. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.10.005.
70. Schmitt B. Sleep and epilepsy syndromes. *Neuropediatrics*. 2015;46(3):171–80. doi: 10.1055/s-0035-1551574.
71. Kataria L, Vaughn BV. Sleep and Epilepsy. *Sleep Med Clin*. 2016;11(1):25–38. doi: 10.1016/j.jsmc.2015.10.008.
72. Crespel A, Baldy-Moulinier M, Coubes P. The relationship between sleep and epilepsy in frontal and temporal lobe epilepsies: practical and physiopathologic considerations. *Epilepsia*. 1998;39(2):150–7. doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01352.x.
73. Bazil CW, Castro LH, Walczak TS. Reduction of rapid eye movement sleep by diurnal and



- nocturnal seizures in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol.* 2000;57(3):363–8. doi: 10.1001/archneur.57.3.363.
74. Bazil CW, Anderson CT. Sleep structure following status epilepticus. *Sleep Med.* 2001;2(5):447–9. doi: 10.1016/s1389-9457(01)00068-5.
75. Jain SV, Glauser TA. Effects of epilepsy treatments on sleep architecture and daytime sleepiness: an evidence-based review of objective sleep metrics. *Epilepsia.* 2014;55(1):26–37. doi: 10.1111/epi.12478.
76. Sammaritano M, Sherwin A. Effect of anticonvulsants on sleep. *Neurology.* 2000;54(5 Suppl 1):S16–24.
77. Nayak C, Sinha S, Ramachandraiah CT, Nagappa M, Thennarasu K, Taly AB, Satishchandra P. Differential improvement of the sleep quality among patients with juvenile myoclonic epilepsy with valproic acid: A longitudinal sleep questionnaire-based study. *Ann Indian Acad Neurol.* 2015;18(4):403–7. doi: 10.4103/0972-2327.165472.
78. Bonanni E, Galli R, Maestri M, Pizzanelli C, Fabbrini M, Manca ML, Iudice A, Murri L. Daytime sleepiness in epilepsy patients receiving topiramate monotherapy. *Epilepsia.* 2004;45(4):333–7. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.47803.x.
79. Romigi A, Izzi F, Placidi F, Zannino S, Evangelista E, Del Bianco C, Copetti M, Vitrani G, Mercuri NB, Cum F, Marciani MG. Effects of zonisamide as add-on therapy on sleep-wake cycle in focal epilepsy: a polysomnographic study. *Epilepsy Behav.* 2013;26(2):170–4. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.11.049.
80. Legros B, Bazil CW. Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture: a pilot study. *Sleep Med.* 2003;4(1):51–5. doi: 10.1016/s1389-9457(02)00217-4.
81. Biyik Z, Solak Y, Atalay H, Gaipov A, Guney F, Turk S. Gabapentin versus pregabalin in improving sleep quality and depression in hemodialysis patients with peripheral neuropathy: a randomized prospective crossover trial. *Int Urol Nephrol.* 2013;45(3):831–7. doi: 10.1007/s11255-012-0193-1.
82. Bazil CW, Dave J, Cole J, Stalvey J, Drake E. Pregabalin increases slow-wave sleep and may improve attention in patients with partial epilepsy and insomnia. *Epilepsy Behav.* 2012;23(4):422–5. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.02.005.
83. Bazil CW, Battista J, Basner RC. Effects of levitracetam on sleep in normal volunteers. *Epilepsy Behav.* 2005;7(3):539–42. doi: 10.1016/j.yebeh.2005.08.001.
84. Mathias S, Wetter TC, Steiger A, Lancel M. The GABA uptake inhibitor tiagabine promotes slow wave sleep in normal elderly subjects. *Neurobiol Aging.* 2001;22(2):247–53. doi: 10.1016/s0197-4580(00)00232-3.
85. Oleinikova OM, Kareva EN, Avakyan GG, Bogomazova MA, Avakyan GN. [Melatonin and epilepsy: analysis of influence of planetary geomagnetic factors]. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2015;7(4):29–34. Russian. doi: 10.17749/2077-8333.2015.7.4.029-034.

The relationship of sleep mechanisms and epileptogenesis

A.B. Kozhokaru^{1,2} • P.N. Vlasov³ • A.S. Orlova⁴

Close links between epilepsy and sleep is doubtless; however, the available literature does not allow for its unequivocal interpretation from the common pathophysiological mechanisms' perspective. GABAergic neuronal deficiency is believed to be the neurochemical background of the intimate mechanisms of sleep and epileptogenesis. Sleep impacts the epileptiform activity, with an increase in epileptiform discharge during NREM and a decrease during REM phases. Sleep deprivation may complicate the course of epilepsy, while epileptic attacks may change the sleep structure and quality. Anti-epileptic agents exert diverse effects on the sleep architectonics; they can induce sedation or increase alertness. Our potential to correct the results of the pathological interplay between sleep mechanisms and epilepsy are

rather limited and are frequently overestimated by clinicians. Investigation of the interrelationship between epileptic seizures and sleep and the use of polysomnography can substantially add to the diagnosis of the epileptic syndrome and define the subsequent outcomes.

Key words: epilepsy, sleep mechanisms, sleep structure, epileptogenesis, sleep disorder

For citation: Kozhokaru AB, Vlasov PN, Orlova AS. The relationship of sleep mechanisms and epileptogenesis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2020;48(1):44–55. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-006.

Received 30 September 2019; revised 15 January 2020; accepted 19 February 2020; published online 6 March 2020

Anzhela B. Kozhokaru – MD, PhD, Chief of the Laboratory of Clinical Neurophysiology¹; Associate Professor, Chair of Neurology²
✉ 23 Marshala Novikova ul., Moscow, 123098, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 245 56 41. E-mail: angela.neural@gmail.com

Pavel N. Vlasov – MD, PhD, Professor, Neurology Department³

Aleksandra S. Orlova – MD, PhD, Associate Professor, Department of Human Pathology, Institute of Clinical Medicine⁴

¹ State Research Center – Burnasnyan Federal Medical Biophysical Center; 46 Zhivopisnaya ul., Moscow, 123182, Russian Federation

² Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19/1A Marshala Timoshenko ul., Moscow, 121359, Russian Federation

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD); 20/1 Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.



Обзор

Клиническая гетерогенность хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии: трудности диагностики

Ризванова А.С.¹ • Гришина Д.А.¹ • Супонева Н.А.¹

Ризванова Алина Сафовна – врач-невролог Центра заболеваний периферической нервной системы¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9890-3552>

✉ 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80, Российская Федерация.
Тел.: +7 (967) 250 37 93.
E-mail: rizvanova.alina@gmail.com

Гришина Дарья Александровна – канд. мед. наук, руководитель Центра заболеваний периферической нервной системы¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>.
E-mail: dgrishina82@gmail.com

Супонева Наталья Александровна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, руководитель отделения нейрореабилитации и физиотерапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>.
E-mail: nasu2709@mail.ru

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) – самая распространенная приобретенная нейропатия дизиммунного генеза, проявляющаяся симметричным двигательным дефицитом и нарушениями чувствительности. С момента первого упоминания о заболевании описано множество вариантов его атипичного течения, которые составляют около половины всех случаев ХВДП и характеризуются особенностями диагностики и ответа на терапию. Активное изучение патогенеза ХВДП способствует получению новой информации о группе дизиммунных нейропатий в целом и ставит вопрос о классификации этих заболеваний. В настоящее время ХВДП рассматривается скорее как спектр заболеваний, нежели отдельная нозология. Предложено более 15 диагностических критериев, что обуславливает трудности диагностики этого заболевания. Многие полинейропатии имеют схожую с ХВДП клиническую картину, поэтому нередко ХВДП становится диагнозом исключения. Ключевым инструментальным методом считается электронейромиография, однако именно с особенностями ее проведения и интерпретацией результатов связано наибольшее количество случаев

ошибочного диагноза. Дополнительные лабораторно-инструментальные методы диагностики обладают вариабельной чувствительностью и специфичностью, в связи с чем определение достаточного и необходимого объема обследования, особенно в случаях атипичного течения заболевания, становится непростой задачей. Очевидно, что необходимость грамотной и своевременной диагностики тесно сопряжена с наличием эффективной патогенетической терапии, определяющей прогноз и степень инвалидизации пациента.

Ключевые слова: хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, дизиммунные полинейропатии, полинейропатия

Для цитирования: Ризванова АС, Гришина ДА, Супонева НА. Клиническая гетерогенность хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии: трудности диагностики. Альманах клинической медицины. 2020;48(1):56–64. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-007.

Поступила 09.09.2019; доработана 17.02.2020; принята к публикации 18.02.2020; опубликована онлайн 06.03.2020

¹ ФГБНУ «Научный центр неврологии»; 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80, Российская Федерация



Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) – приобретенное аутоиммунное заболевание периферической нервной системы, характеризующееся ремиттирующим, прогрессирующим или стационарным течением на протяжении более 8 недель, наличием электрофизиологических или патоморфологических признаков демиелинизации периферических нервов, а также ответом на иммуносупрессивную и/или иммуномодулирующую терапию [1, 2].

Распространенность заболевания, по данным разных источников, варьируется от 0,7 до 10,3 случая на 100 тыс. Эпидемиологических данных по ХВДП на территории Российской Федерации нет. Мужчины болеют чаще женщин (соотношение 1,5–4:1) [3].

В настоящее время ХВДП рассматривается как клинически и иммунологически более гетерогенное заболевание, чем считалось ранее. В связи с этим частота ошибочного диагноза ХВДП может достигать 50% [4, 5]. Обусловлено это прежде всего ошибочной интерпретацией инструментальных и электрофизиологических данных, а также большим перечнем заболеваний, протекающих под маской ХВДП [5, 6].

Очевидно, что имеющиеся сложности диагностики приводят к задержке адекватного лечения и, как следствие, инвалидизации пациентов, преимущественно трудоспособного возраста [7].

Целью настоящего обзора стал анализ актуальных научных работ, освещающих вопрос гетерогенности вариантов ХВДП и роль лабораторно-инструментальных данных в установлении диагноза.

Проведен поиск в различных электронных базах данных (Medline, Embase, Scopus, Web of Science, Google Scholar) по ключевым словам «ХВДП» или «хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия», «дизиммунные полинейропатии», «атипичная ХВДП» / "CIDP" или "chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy", "dysimmune neuropathy", "atypical CIDP" научных работ на русском и английском языках, опубликованных в период с января 2014 по октябрь 2019 г.

Классификация и краткое описание форм хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии

В большинстве случаев ХВДП проявляется наиболее распространенной и изученной «классической» формой, которая клинически

выражается вялым тетрапарезом с равномерным вовлечением проксимальных и дистальных отделов, преобладанием моторного дефицита над сенсорным, нарушениями глубокой и – в меньшей степени – поверхностной чувствительности, наличием сенситивной атаксии, снижением или выпадением сухожильных рефлексов, что отражает вовлечение в патологический процесс толстых, наиболее миелинизированных нервных волокон. Черепные нервы, дыхательная мускулатура, вегетативные волокна поражаются достаточно редко. Степень выраженности неврологического дефицита может варьировать от легкой до тяжелой. Несмотря на то что одним из критериев установления диагноза служит временной фактор – прогрессирование симптоматики в течение минимум 8 недель, до 16% случаев заболевания приходится на дебют с острым началом, имитирующий синдром Гийена – Барре [1, 2, 8].

Впервые клиническая картина «классической» ХВДП, патоморфологические изменения при данном состоянии и ответ на терапию глюкокортикостероидами были описаны J. Austin в 1958 г. Позднее, в 1975 г., P. Dyck с коллегами предложили термин «хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия», описав помимо клинической картины особенности электронейромиографии, изменения в спинномозговой жидкости и биоптатах нервов [2].

Сегодня, согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ/обществ периферической нервной системы (European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nervous System – EFNS/PNS, 2010), выделяют следующие атипичные формы ХВДП: мультифокальная приобретенная демиелинизирующая сенсомоторная полинейропатия (синдром Льюиса – Самнера), дистальная приобретенная демиелинизирующая симметричная полинейропатия, преимущественно сенсорная форма, преимущественно моторная форма, фокальная форма [1].

Проведенные в течение последних лет исследования в области иммунологии позволили взглянуть по-новому на патогенез дизиммунных нейропатий благодаря выявлению аутоантител к нодальным и паранодальным белкам периферических нервов (NF155, CNTN1, CASPR1, NF140, NF186) [9, 10].

Характеристика основных вариантов ХВДП, включая недавно выделенные, ассоциированные с анти-IgG4-антителами, приведена в табл. 1.

**Таблица 1.** Основные формы хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии [11–14]

Форма	Доля среди всех форм ХВДП	Клинические проявления	Характер распределения симптоматики	Ответ на терапию	Дифференциальный диагноз
Типичная ХВДП	> 50%	Хроническое течение, сенсорный и моторный дефицит	Симметричный; равномерное вовлечение проксимального и дистального отделов	ВВИГ, ГКС, ПФ	Другие формы моторно-сенсорной ПНП (парапротеинемические, наследственные и пр.)
ХВДП с острым началом	До 18%	Острое, подострое начало; сенсорный и моторный дефицит	Симметричный; равномерное вовлечение проксимального и дистального отделов	ВВИГ, ГКС, ПФ	Синдром Гийена – Барре; ПНП, ассоциированные с наличием NF155- и CNTN1-антител
Синдром Льюиса – Самнера (MADSAM)	До 34%	Хроническое течение, сенсорный и моторный дефицит	Асимметричный; верхние конечности вовлечены в большей степени, чем нижние; дистальный отдел вовлечен в большей степени, чем проксимальный	ВВИГ, ГКС, ПФ	Мультифокальная моторная нейропатия, нейропатия со склонностью к параличам от сдавления, васкулит-ассоциированная ПНП, невралгическая амиотрофия, спинальная мышечная атрофия
Дистальная приобретенная демиелинизирующая симметричная ПНП (DADS)	До 17%	Хроническое течение, преимущественно сенсорный дефицит	Симметричный; дистальный отдел вовлечен в большей степени, чем проксимальный	ВВИГ, ГКС, ПФ	Диабетическая ПНП; НМСН; IgM-MGUS ПНП, ассоциированная с анти-MAF- антителами; NF155-ассоциированная ПНП
Преимущественно сенсорная ХВДП, включая хроническую иммунную сенсорную полирадикулопатию	До 35%	Хроническое течение, преимущественно сенсорный дефицит	Симметричный; нижние конечности вовлечены в большей степени, чем верхние; дистальный отдел вовлечен в большей степени, чем проксимальный	ВВИГ, ГКС, ПФ	Паранеопластические ПНП, парапротеинемические ПНП, ПНП при болезнях соединительной ткани
Преимущественно моторная	До 10%	Хроническое течение, преимущественно моторный дефицит	Симметричный; равномерное вовлечение проксимального и дистального отделов	ВВИГ, возможно ухудшение состояния на фоне ГКС	Другие моторные ПНП; болезни двигательного нейрона; ПНП, ассоциированная с анти-CNTN1-антителами
Фокальная	1%	Хроническое течение, медленное прогрессирование, сенсорный и моторный дефицит	Асимметричный; плечевое или пояснично-крестцовое сплетение; один нерв или более на одной конечности; дистальный отдел вовлечен в большей степени, чем проксимальный	ВВИГ, ГКС, ПФ	Мультифокальная моторная нейропатия, нейропатия со склонностью к параличам от сдавления, васкулит-ассоциированная нейропатия, невралгическая амиотрофия, болезнь двигательного нейрона
ХВДП, ассоциированная с нодальными и паранодальными анти-IgG4-антителами					
NF155	10%	Подострый дебют с выраженным дефицитом (преимущественно моторным), возраст 25 лет, сенсорная атаксия, тремор	Симметричный; дистальный отдел вовлечен в большей степени, чем проксимальный	Плохой ответ на ВВИГ, частичный ответ на ГКС, потенциально хороший ответ на ПФ и ритуксимаб	Анти-NF155-антитела выявляются при других ПНП (синдром Гийена – Барре, ряд наследственных ПНП и др.)
NF140, NF186		Подострый дебют, моторный и сенсорный дефицит, сенситивная атаксия, вовлечение черепной мускулатуры	Симметричный	Частичный ответ на ВВИГ и ГКС, потенциально хороший ответ на ритуксимаб	Другие атактические ПНП
CNTN1		Подострый дебют с выраженным дефицитом (преимущественно моторным), возраст около 25 лет, сенсорная атаксия, тремор	Симметричный; равномерное вовлечение проксимального и дистального отделов	Плохой ответ на ВВИГ, частичный ответ на ГКС, потенциально хороший ответ на ПФ и ритуксимаб	Синдром Гийена – Барре, моторные ПНП, болезнь двигательного нейрона
CASPR1		Подострый дебют с выраженным дефицитом (преимущественно моторным), нейропатический болевой синдром	Симметричный; дистальный отдел вовлечен в большей степени, чем проксимальный	Плохой ответ на ВВИГ, потенциально хороший ответ на ритуксимаб	Другие ПНП с нейропатическим болевым синдромом

ВВИГ – внутривенная высокодозная терапия иммуноглобулином, ГКС – глюкокортикостероидные препараты, НМСН – наследственная моторно-сенсорная нейропатия, ПНП – полинейропатия, ПФ – плазмаферез, ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия



Диагностика

Клиническая гетерогенность ХВДП наряду с неспецифичностью лабораторно-инструментальных методов исследования и отсутствием биомаркеров заболевания делает диагностику ХВДП весьма непростой задачей [4, 13, 15]. На данный момент предложено около 15 различных диагностических критериев ХВДП. Наиболее актуальными признаны критерии, разработанные EFNS/PNS в 2010 г., которые учитывают клинические, электрофизиологические, лабораторные, нейровизуализационные и морфологические данные, позволяя диагностировать типичный и атипичный варианты заболевания и выделять «достоверную», «возможную» и «вероятную» ХВДП [1].

Несмотря на высокую чувствительность используемых критериев, клиническим критериям EFNS/PNS (2010) могут удовлетворять до 44% пациентов с альтернативным диагнозом, электрофизиологическим – до 14,8% пациентов без ХВДП [4].

Электронейромиография – ключевой метод в диагностике ХВДП, она должна быть проведена у всех пациентов с подозрением на данное заболевание [2, 15].

Демиелинизирующий нейрофизиологический паттерн включает:

- наличие блока проведения импульса, оцениваемого по падению амплитуды и площади М-ответа в проксимальной точке стимуляции по отношению к дистальной на 50% и более;
- значительное замедление скорости распространения возбуждения;
- изменение формы М-ответа в виде темпоральной дисперсии, увеличение длительности ответа;
- увеличение дистальной латентности М-ответа;
- выраженное увеличение латентности поздних ответов (F-волн) или их отсутствие в результате нарушения проведения возбуждения на проксимальном отрезке периферического нерва [1, 2, 15].

Несмотря на характерную электрофизиологическую картину при ХВДП, именно с интерпретацией результатов электронейромиографии связано большинство случаев ошибочного диагноза [4]. При аксональной полинейропатии с негрубым снижением скорости определяющими становятся следующие факторы:

- ошибочная интерпретация данных, определение «демиелинизации» в распространении

возбуждения по двигательным нервам (например, при диабетической или токсической полинейропатии);

- наличие локального замедления скорости распространения возбуждения или блок проведения в месте, типичном для невралгической компрессии (на уровне туннеля), может быть расценен как признак дизиммунной нейропатии, особенно в случае множественного поражения;
- технические ошибки при проведении исследования – низкая поверхностная температура конечностей (рекомендованная температура – не менее 33 °С на ладони и не менее 30 °С в области наружной лодыжки);
- переоценка наличия изменений или отсутствия S-ответов, что может быть связано с техническими особенностями, возрастом пациента или сопутствующими заболеваниями;
- сложности при стимуляции проксимальных точек (точка Эрба) для определения проксимальных блоков;
- методологические ошибки исследования – неверная расстановка маркеров ответов, неправильное измерение расстояния между точками стимуляции, недостаточная сила стимула и т.д. [2, 4, 5].

Повышение уровня содержания белка в цереброспинальной жидкости в отсутствие цитоза служит одним из поддерживающих критериев диагностики ХВДП [1]. Однако данный критерий не облигатен – отсутствие изменений в цереброспинальной жидкости не исключает диагноз ХВДП, в то же время белково-клеточная диссоциация может встречаться в половине случаев альтернативных заболеваний, имеющих схожую с ХВДП клиническую картину [4, 13]. Ряд авторов полагают, что рутинное проведение ликворологического исследования может приводить к гипердиагностике ХВДП и должно применяться только с целью исключения альтернативных заболеваний, но не подтверждения диагноза ХВДП. Отмечено, что наибольший процент пациентов с ошибочно установленным диагнозом ХВДП имели небольшое отклонение содержания белка от референсных значений – в среднем 53 мг/дл при верхней границе нормы 45 мг/дл, тогда как такое отклонение у больных с подтвержденным ХВДП было значительным – в среднем 105 мг/дл [16]. Помимо прочего, следует учитывать вероятность повышения данных значений до 0,6 г/л у здоровых людей старше 60 лет [17].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) служит вспомогательным инструментом в диагностике ХВДП, а характерные нейровизуализационные изменения входят в поддерживающие критерии EFNS/PNS (2010) [1]. При классической ХВДП описано повышение сигнала и/или гипертрофия стволов сплетений или корешков на T2-взвешенном изображении с накоплением контрастного вещества или без такового, что, по разным данным, встречается у 44–88% пациентов с ХВДП [18–20]. Такой разброс может быть обусловлен различием дизайна и протоколов исследования, малой выборкой пациентов [3]. Большинство исследований не показало достоверной связи между отсутствием или наличием изменений по данным МРТ, а также их характером с длительностью, тяжестью заболевания и проводимой терапией [18]. МРТ – полезный дополнительный метод диагностики ХВДП, особенно в случае несоответствия критериям EFNS/PNS (2010), однако он отличается высокой стоимостью, наличием требований к техническому оснащению и специальной подготовке врача-радиолога [3].

Еще один дополнительный метод диагностики ХВДП – **биопсия нерва** [1]. Типичные изменения в биоптатах нерва при данном заболевании описаны еще в 1958 г. J. Austin и позднее в 1975 г. P. Dyck и коллегами на более объемной выборке пациентов. Характерными морфологическими проявлениями в этом случае становятся участки сегментарной демиелинизации и ремиелинизации периферического нерва с образованием феномена «луковичной головки». В разной степени выраженности также наблюдаются признаки интерстициального отека и эндоневральные воспалительные клеточные инфильтраты, включая лимфоциты и макрофаги [2, 13].

Обычно для биопсии выбирается нерв, наиболее пораженный клинически и электрофизиологически. Ограничение метода состоит в том, что патологические изменения в нервах при ХВДП мультифокальные, более того, поражаются преимущественно моторные волокна, чем сенсорные, а для биопсии в подавляющем большинстве случаев берутся чувствительные нервы (икроножный, поверхностный малоберцовый и др.). Именно поэтому в ряде случаев типичные изменения в биоптате нерва у пациента с ХВДП могут не обнаруживаться [2].

Не будучи рутинным методом диагностики ХВДП, биопсия нерва может быть полезна при атипичном течении заболевания или для

исключения альтернативных причин полинейритического поражения (амилоидная полинейропатия, саркоидоз, васкулит и др.) [5, 6, 13].

Ультразвуковое исследование периферических нервов – сравнительно новый метод диагностики ХВДП, привлекательный своей доступностью и невысокой стоимостью [3]. Характерные ультразвуковые изменения обнаруживаются при дизиммунных, а также ряде наследственных полинейропатий. У пациентов с ХВДП описано увеличение площади поперечного сечения периферических нервов, особенно в проксимальных отделах, утолщение стволов плечевого сплетения и спинальных нервов, изменение ультразвукового сигнала и морфоструктуры нервных фасцикул [21]. Ряд научных коллективов предложили протоколы, отражающие комплексные ультразвуковые параметры, что оказывает неоспоримую помощь в установлении диагноза [22–24]. В работе L. Padua и соавт. показано, что ультразвуковая картина поперечного сечения нерва коррелирует с длительностью заболевания: утолщенные гипои гиперэхогенные фасцикулы наблюдаются на ранней и промежуточной стадиях ХВДП соответственно, гиперэхогенные неутолщенные фасцикулы – при длительном/тяжелом течении заболевания [24]. A. Kerasnoudis и соавт. разработали балльную оценку ультразвуковых параметров Бохум (Bochum ultrasound score – BUS), которая позволяет на ранней стадии дифференцировать синдром Гийена – Барре от ХВДП с острым началом с чувствительностью и специфичностью до 90% [23, 25]. С помощью расширенной версии BUS – Nerve Ultrasound Protocol (NUP) этой же группы авторов – можно дифференцировать ХВДП, синдром Льюиса – Самнера и мультифокальную моторную невропатию [25]. Протокол Ultrasound Pattern Sum Score (UPSS) оценивает степень изменения площади поперечного сечения периферических и черепных нервов, стволов плечевого сплетения и позволяет рассчитать суммарный балл, который указывает на воспалительную, наследственную полинейропатию или нейропатию другого генеза [22, 26].

Конфокальная микроскопия – неинвазивный метод, используемый преимущественно в офтальмологической практике, способен определять повреждения тонких немиелинизированных волокон при различных полинейропатиях, в том числе воспалительного генеза. На небольшой группе пациентов с ХВДП было показано снижение параметров волокон

**Таблица 2.** Основные заболевания, имитирующие течение хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии

Исследование	Нозология	Ключевой признак
Kaida K. [31]; Esposito S., Longo M.R. [32]	Синдром Гийена – Барре	Монофазное заболевание, нарастание симптоматики к 3–4-й неделе с последующей стабилизацией и улучшением симптоматики Наличие до 70% случаев триггерных факторов (инфекция, вакцинация, оперативное вмешательство)
Beadon K. и соавт. [33]; Yeh W.Z. и соавт. [34]	Мультифокальная моторная нейропатия	Асимметричная симптоматика, преимущественно в области рук Отсутствие ответа на терапию ГКС, положительный ответ на ВВИГ Отсутствие объективных и субъективных сенсорных нарушений Обнаружение анти-GM1-антител в 30–80% случаев
Lunn M.P. [35]; Rison R.A., Beydoun S.R. [36]	Парапротеинемические ПНП (POEMS, MGUS, дистальная приобретенная демиелинизирующая полинейропатия, ассоциированная с IgM, с наличием анти-MAG-антител или без таковых; макроглобулинемия Вальденстрема, криоглобулинемия, хроническая атактическая нейропатия с дисаилозильными антителами)	Отсутствие ответа на патогенетическую терапию Обнаружение секреции аномального парапротеина при иммуноэлектрофорезе Плюс-симптомы – отеки, гепатоспленомегалия, кожные проявления Повышение уровня VEGF, обнаружение анти-MAG-антител
Rajabally Y.A. и соавт. [37]; Bril V. и соавт. [38]	Диабетическая ПНП	Отсутствие ответа на патогенетическую терапию для ХВДП Большая продолжительность сахарного диабета с декомпенсированным течением Преимущественно дистальная симптоматика Первично аксональное поражение нервов
Allen J.A., Lewis R.A. [4]; Neligan A. и соавт. [6]; Özel G. и соавт. [39]	Наследственные ПНП (HMSN 1A, дебют HMSN 1B во взрослом возрасте, HMSN 1X, HMSN 4, HNPP)	Наследственный анамнез Отсутствие эффекта от проводимой терапии Медленно прогрессирующее доброкачественное течение
Lozeron P. и соавт. [1]	Транстриетиновая семейная амилоидная полинейропатия	Наследственный анамнез Отсутствие эффекта от проводимой терапии Быстрое прогрессирование заболевания Вегетативные нарушения (нарушение потоотделения, тазовые расстройства) Необъяснимая потеря массы тела Признаки сопутствующего карпального туннельного синдрома Нарушение работы почек, сердца

ВВИГ – внутривенная высокодозная терапия иммуноглобулином, ГКС – глюкокортикостероидные препараты, ПНП – полинейропатия, ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия

роговичного нерва и возникновение в нем воспалительных инфильтратов в сравнении со здоровыми добровольцами [27].

Учитывая обширный список заболеваний, имеющих схожую картину с ХВДП, в подавляющем большинстве случаев необходима оценка ряда **лабораторных показателей**, позволяющих исключить альтернативный диагноз: глюкозы, гликированного гемоглобина, электролитов, гормонов щитовидной железы, витамина B₁₂, а также общего и биохимического

анализа крови, электрофореза белков сыворотки и мочи с иммунофиксацией и анализом легких цепей. В ряде случаев при наличии настораживающих симптомов требуется исключение боррелиоза, системных заболеваний и наследственных нейропатий. В свою очередь, ХВДП может быть ассоциирована с лимфомой, гепатитом С и ВИЧ-инфекцией [1, 2, 7, 13].

Обнаружение анти-IgG4-антител к нодальным и паранодальным белкам характерно для ряда пациентов с ХВДП-подобным фенотипом,



тем не менее определение данных антител еще не вошло в рутинную клиническую практику, необходимо проведение дальнейших исследований [7, 10, 28, 29].

Антитела к ганглиозидам могут иметь до 40,3% больных. Однако диагностическая ценность этого исследования не определена, поэтому оно не стало рутинным в диагностике ХВДП [30].

Один из важных показателей диагностики заболевания – **ответ на патогенетическую терапию**, что отражено в критериях EFNS/PNS (2010). Ключевым моментом здесь является достаточность объема лечения (соблюдение дозировки, режима и длительности терапии), а также правильность оценки ответа на лечение [4, 15].

Дифференциальный диагноз

В работе J.A. Allen и R.A. Lewis, опубликованной в 2015 г., на когорте из 59 больных показано, что почти половина пациентов с диагнозом ХВДП по факту имели другое заболевание. Следует отметить, что у всех вышеупомянутых пациентов был атипичный фенотип ХВДП [4].

В табл. 2 перечислены основные заболевания, которые могут имитировать течение ХВДП.

Заключение

В настоящее время о ХВДП следует говорить скорее как о спектре заболеваний, нежели отдельной нозологии, при этом обоснования

принадлежности той или иной формы к атипичному варианту ХВДП недостаточно подкреплены имеющимися представлениями о механизмах ее патогенеза.

Показано, что у большого количества (до половины) пациентов с атипичной формой ХВДП со временем данная форма переходит в «классическую», что в очередной раз доказывает общность патогенеза различного спектра форм ХВДП [2, 7, 8, 13]. Тем не менее остальные пациенты сохраняют клиническую картину атипичной ХВДП на протяжении всего времени заболевания [7]. Вопрос, имеют ли атипичный вариант ХВДП или ХВДП-подобное заболевание с другим патогенезом (как в случае полинейропатии, ассоциированной с нодальными и паранодальными антителами к IgG4), до сих пор остается не решенным [8, 13, 29]. С появлением новых исследований мультифокальная моторная нейропатия, а также полинейропатия, ассоциированная с анти-МАГ-антителами, перестали считаться вариантами ХВДП и сегодня относятся к самостоятельным нозологиям [4, 6]. Ожидается, что по мере дальнейшего изучения заболевания классификация форм ХВДП, а возможно, и критерии ее диагностики будут претерпевать изменения. Важно помнить, что ХВДП – потенциально курьезное состояние, а значит, от специалистов требуется особое внимание при диагностическом поиске, тщательное исключение альтернативного диагноза и информированность о вариантах атипичного течения заболевания. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

А.С. Ризванова – концепция и дизайн статьи, поиск и анализ литературы, написание текста; Д.А. Гришина – анализ литературы, редактирование текста, финальное утверждение рукописи; Н.А. Супонева – анализ литературы, редактирование текста, финальное утверждение рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

- Lozeron P, Mariani LL, Dodet P, Beaudonnet G, Théaudin M, Adam C, Arnulf B, Adams D. Transthyretin amyloid polyneuropathies mimicking a demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 2018;91(2):e143–52. doi: 10.1212/WNL.0000000000005777.
- Dyck PJ, Tracy JA. History, Diagnosis, and Management of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(6):777–93. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.03.026.
- Broers MC, Bunschoten C, Nieboer D, Lingsma HF, Jacobs BC. Incidence and Prevalence of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2019;52(3–4):161–72. doi: 10.1159/000494291.
- Allen JA, Lewis RA. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. *Neurology*. 2015;85:498–504.
- Allen JA, Gorson KC, Gelinas D. Challenges in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain Behav*. 2018;8(3):e00932. doi: 10.1002/brb3.932.
- Neligan A, Reilly MM, Lunn MP. CIDP: mimics and chameleons. *Pract Neurol*.



- 2014;14(6):399–408. doi: 10.1136/practneurol-2014-000831.
7. Lehmann HC, Burke D, Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(9):981–7. doi: 10.1136/jnnp-2019-320314.
8. Doneddu PE, Cocito D, Manganelli F, Fazio R, Briani C, Filosto M, Benedetti L, Mazzeo A, Marfia GA, Cortese A, Fierro B, Jann S, Beghi E, Clerici AM, Carpo M, Schenone A, Luigetti M, Lauria G, Antonini G, Rosso T, Siciliano G, Cavaletti G, Liberatore G, Santoro L, Peci E, Tronci S, Ruiz M, Cotti Piccinelli S, Toscano A, Mataluni G, Piccolo L, Cosentino G, Sabatelli M, Nobile-Orazio E; Italian CIDP Database study group. Atypical CIDP: diagnostic criteria, progression and treatment response. Data from the Italian CIDP Database. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(2):125–32. doi: 10.1136/jnnp-2018-318714.
9. Devaux JJ, Miura Y, Fukami Y, Inoue T, Manso C, Belghazi M, Sekiguchi K, Kokubun N, Ichikawa H, Wong AH, Yuki N. Neurofascin-155 IgG4 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 2016;86(9):800–7. doi: 10.1212/WNL.0000000000002418.
10. Delmont E, Manso C, Querol L, Cortese A, Bezzardelli A, Lozza A, Belghazi M, Malissart P, Labauge P, Taieb G, Yuki N, Illa I, Attarian S, Devaux JJ. Autoantibodies to nodal isoforms of neurofascin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain*. 2017;140(7):1851–8. doi: 10.1093/brain/awx124.
11. Kuwabara S, Iose S, Mori M, Mitsuma S, Sawai S, Beppu M, Sekiguchi Y, Misawa S. Different electrophysiological profiles and treatment response in 'typical' and 'atypical' chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(10):1054–9. doi: 10.1136/jnnp-2014-308452.
12. Mahdi-Rogers M, Hughes RA. Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in South-east England. *Eur J Neurol*. 2014;21(1):28–33. doi: 10.1111/ene.12190.
13. Bunschoten C, Jacobs BC, Van den Bergh PYK, Cornblath DR, van Doorn PA. Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Lancet Neurol*. 2019;18(8):784–94. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30144-9.
14. Kuwabara S, Misawa S. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1190:333–43. doi: 10.1007/978-981-32-9636-7_21.
15. Супонева НА, Наумова ЕС, Гнедовская ЕВ. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия у взрослых: принципы диагностики и терапия первой линии. *Нервно-мышечные болезни*. 2016;6(1):44–53. doi: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-44-53. [Suponeva NA, Naumova ES, Gnedovskaya EV. [Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy at adults: principles of diagnostics and first line therapy]. *Neuromuscular Diseases*. 2016;6(1):44–53. Russian. doi: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-44-53.]
16. London ZN, Nowacek DG. Does cerebrospinal fluid analysis have a meaningful role in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy? *Muscle Nerve*. 2019;60(2):111–3. doi: 10.1002/mus.26513.
17. Breiner A, Moher D, Brooks J, Cheng W, Hegen H, Deisenhammer F, McCudden CR, Bourque PR. Adult CSF total protein upper reference limits should be age-partitioned and significantly higher than 0.45 g/L: a systematic review. *J Neurol*. 2019;266(3):616–24. doi: 10.1007/s00415-018-09174-z.
18. Jomier F, Bousson V, Viala K, Péréon Y, Magot A, Cauquil C, Bouhour F, Vial C, Bedat-Millet AL, Taithe F, Bresch S, Siri A, Kubis N, Lozeron P. Prospective study of the additional benefit of plexus magnetic resonance imaging in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur J Neurol*. 2020;27(1):181–7. doi: 10.1111/ene.14053.
19. Lozeron P, Lacour MC, Vandendries C, Théaudin M, Cauquil C, Denier C, Lacroix C, Adams D. Contribution of plexus MRI in the diagnosis of atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies. *J Neurol Sci*. 2016;360:170–5. doi: 10.1016/j.jns.2015.11.048.
20. Василенко АФ, Шестакова МВ, Кочетков ИВ, Карпова МИ. Магнитно-резонансная томография конского хвоста при хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии. *Нервно-мышечные болезни*. 2017;7(4):44–9. doi: 10.17650/2222-8721-2017-7-4-44-49. [Vasilenko AF, Shestakova MV, Kochetkov IV, Karpova MI. [Magnetic resonance imaging of the cauda equina in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy]. *Neuromuscular Diseases*. 2017;7(4):44–9. Russian. doi: 10.17650/2222-8721-2017-7-4-44-49.]
21. Дружинин ДС, Наумова ЕС, Никитин СС. Ультразвуковая визуализация периферических нервов при мультифокальной моторной нейропатии и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии. *Нервно-мышечные болезни*. 2016;6(1):63–73. doi: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-63-73. [Druzhinin DS, Naumova ES, Nikitin SS. [Ultrasound imaging of peripheral nerves in multifocal motor neuropathy and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy]. *Neuromuscular Diseases*. 2016;6(1):63–73. Russian. doi: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-63-73.]
22. Grimm A, Décard BF, Axer H, Fuhr P. The Ultrasound pattern sum score – UPSS. A new method to differentiate acute and subacute neuropathies using ultrasound of the peripheral nerves. *Clin Neurophysiol*. 2015;126(11):2216–25. doi: 10.1016/j.clinph.2015.01.011.
23. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Behrendt V, Gold R, Yoon MS. Bochum ultrasound score versus clinical and electrophysiological parameters in distinguishing acute-onset chronic from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2015;51(6):846–52. doi: 10.1002/mus.24484.
24. Padua L, Granata G, Sabatelli M, Inghilleri M, Lucchetta M, Luigetti M, Coraci D, Martinoli C, Briani C. Heterogeneity of root and nerve ultrasound pattern in CIDP patients. *Clin Neurophysiol*. 2014;125(1):160–5. doi: 10.1016/j.clinph.2013.07.023.
25. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Behrendt V, Gold R, Yoon MS. Nerve ultrasound score in distinguishing chronic from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clin Neurophysiol*. 2014;125(3):635–41. doi: 10.1016/j.clinph.2013.08.014.
26. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Haghikia A, Gold R, Yoon MS. Nerve ultrasound protocol in differentiating chronic immune-mediated neuropathies. *Muscle Nerve*. 2016;54(5):864–71. doi: 10.1002/mus.25138.
27. Stettner M, Hinrichs L, Guthoff R, Bairov S, Petropoulos IN, Warnke C, Hartung HP, Malik RA, Kieseier BC. Corneal confocal microscopy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015;3(2):88–100. doi: 10.1002/acn3.275.
28. Querol L, Devaux J, Rojas-García R, Illa I. Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diagnostic and therapeutic implications. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(9):533–47. doi: 10.1038/nrneurol.2017.84.
29. Kieseier BC, Mathey EK, Sommer C, Hartung HP. Immune-mediated neuropathies. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):31. doi: 10.1038/s41572-018-0027-2.
30. Wanleenuwat P, Iwanowski P, Kozubski W. Antiganglioside antibodies in neurological diseases. *J Neurol Sci*. 2020;408:116576. doi: 10.1016/j.jns.2019.116576.
31. Kaida K. Guillain-Barré Syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1190:323–31. doi: 10.1007/978-981-32-9636-7_20.
32. Esposito S, Longo MR. Guillain-Barré syndrome. *Autoimmun Rev*. 2017;16(1):96–101. doi: 10.1016/j.autrev.2016.09.022.
33. Beadon K, Guimarães-Costa R, Léger JM. Multifocal motor neuropathy. *Curr Opin Neuromuscular Diseases*. 2016;6(1):63–73. Russian. doi: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-63-73.]



- Neurol. 2018;31(5):559–64. doi: 10.1097/WCO.0000000000000605.
34. Yeh WZ, Dyck PJ, van den Berg LH, Kiernan MC, Taylor BV. Multifocal motor neuropathy: controversies and priorities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(2):140–8. doi: 10.1136/jnnp-2019-321532.
35. Lunn MP. Neuropathies and paraproteins. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(5):658–65. doi: 10.1097/WCO.0000000000000726.
36. Rison RA, Beydoun SR. Paraproteinemic neuropathy: a practical review. *BMC Neurol*. 2016;16:13. doi: 10.1186/s12883-016-0532-4.
37. Rajabally YA, Stettner M, Kieseier BC, Hartung HP, Malik RA. CIDP and other inflammatory neuropathies in diabetes – diagnosis and management. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(10):599–611. doi: 10.1038/nrneurol.2017.123.
38. Bril V, Blanchette CM, Noone JM, Runken MC, Gelinas D, Russell JW. The dilemma of diabetes in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Diabetes Complications*. 2016;30(7):1401–7. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.05.007.
39. Özel G, Maisonobe T, Guyant-Maréchal L, Maltête D, Lefaucheur R. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies mimicking chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(7–8):575–7. doi: 10.1016/j.neurol.2017.11.012.

Clinical heterogeneity of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: diagnostic challenges

A.S. Rizvanova¹ • D.A. Grishina¹ • N.A. Suponeva¹

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is the most prevalent acquired dysimmune neuropathy with clinical picture of symmetric motor and sensory disturbances. Since the first description of CIDP, many atypical variants have been described, which may reach up to 50% of cases. Diagnosis of atypical CIDP may be challenging due to different clinical presentation and treatment response. Current researches improve our knowledge about dysimmune neuropathies and highlight the importance of its classification. Nowadays CIDP is considered as a spectrum of disorders rather than a separate disease entity. Up to date, more than 15 diagnostic criteria have been proposed reflecting the complexity of CIDP diagnosis. Many polyneuropathies may mimic CIDP, therefore CIDP is frequently a diagnosis of exclusion. The key diagnostic instrument is electroneuromyography; however, the issues related to results misinterpretation and some technical aspects are the most important in CIDP misdiagnosis.

Supportive instrumental and laboratory methods have variable sensitivity and specificity, making challenging CIDP diagnosis, especially its atypical forms. The importance of an early and accurate diagnosis of CIDP is supported by an effective pathogenic treatment, which affects the patient's prognosis and level of disability.

Key words: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, dysimmune neuropathy, polyneuropathy

For citation: Rizvanova AS, Grishina DA, Suponeva NA. Clinical heterogeneity of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: diagnostic challenges. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(1):56–64. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-007.

Received 9 September 2019; revised 17 February 2020; accepted 18 February 2020; published online 6 March 2020

Alina S. Rizvanova – MD, Neurologist, Center of Peripheral Nerve Disorders¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9890-3552>

✉ 80 Volokolamskoe shosse, Moscow, 125367, Russian Federation. Tel.: +7 (967) 250 37 93. E-mail: rizvanova.alina@gmail.com

Daria A. Grishina – MD, PhD, Head of the Center of Peripheral Nerve Disorders¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>.

E-mail: dgrishina82@gmail.com

Natalia A. Suponeva – MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Head of the Department of Neurorehabilitation and Physiotherapy¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>. E-mail: nasu2709@mail.ru

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

A.S. Rizvanova, the paper concept and design, literature search and analysis, text writing; D.A. Grishina, literature analysis, text editing, final approval of the manuscript; N.A. Suponeva – literature analysis, text editing, final approval of the manuscript. All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

¹ Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe shosse, Moscow, 125367, Russian Federation



Точка зрения

Решение проблемы вождения автомобильного транспорта при эпилепсии – путем либерализации или ужесточения допуска?

Пономарева И.В.¹ • Герцен А.П.² • Лапина М.Н.³ • Шерман М.А.⁴

Пономарева Ирина Викторовна – канд. мед. наук, заведующая неврологическим отделением № 2 поликлиники № 2, врач-невролог, врач-эпилептолог¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6499-3054>. E-mail: irina_victorovna@mail.ru

Герцен Антон Петрович – заведующий областным центром диагностики и лечения эпилепсии, врач-невролог, врач-эпилептолог². E-mail: antngercen@yandex.ru

Лапина Марина Николаевна – врач-невролог, врач-эпилептолог неврологического центра³; ORCID: <http://orcid.org/000-0001-9910-3285>. E-mail: pleasant79@mail.ru

Шерман Михаил Айзикович – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии⁴; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5740-1022> ✉ 610998, г. Киров, ул. Карла Маркса, 112, Российская Федерация. Тел.: +7 (912) 826 06 05. E-mail: sherman@list.ru

В современном мобильном мире не существует единого решения проблемы допуска страдающих эпилепсией пациентов к управлению автомобильным транспортом. Большинство стран имеет законы либеральной направленности, разрешающие лицам с контролируруемыми эпилептическими приступами (ЭП) водить автомобиль. В отношении людей с сохраняющимися припадками накладывается временный запрет на управление автомобилем с перспективой восстановления права вождения в случае отсутствия рецидивов приступов. Опыт показывает, что подобный подход позволяет не только повысить качество жизни больных (свыше 70% пациентов с эпилепсией имеют право на управление автомобилем), но и обеспечить должный уровень безопасности дорожного движения. Даже при таком достаточно мягком подходе у 20% участвующих в дорожном движении лиц с ЭП отсутствует полный контроль припадков. В странах с абсолютным запретом вождения автомобиля при эпилепсии, таких как Российская Федерация и Китай, отсутствует доступная официальная статистика, отражающая состояние проблемы. На основании своего практического опыта авторы сделали вывод о высокой – не менее 35% – распространенности водителей среди пациентов, имеющих ЭП, что не может не повышать риск дорожно-транспортных происшествий, в том числе с летальным исходом. На примере описания клинического наблюдения

проиллюстрирована неэффективность действующих в Российской Федерации механизмов профилактики дорожных аварий, связанных с ЭП. По мнению авторов, обсуждаемая проблема не имеет исключительно медицинского решения. Учитывая накопившийся мировой опыт, для обеспечения безопасности на дорогах необходимо государственное законодательное регулирование, предполагающее, с одной стороны, дифференцированный подход в решении вопроса допуска лиц с ЭП к вождению, а с другой – серьезную правовую оценку действий игнорирующих адекватное лечение эпилепсии пациентов, ставших причиной аварий с нанесением вреда здоровью людей.

Ключевые слова: эпилепсия, автотранспорт, эпилептические припадки во время вождения автомобиля, либерализация допуска к вождению автомобиля

Для цитирования: Пономарева ИВ, Герцен АП, Лапина МН, Шерман МА. Решение проблемы вождения автомобильного транспорта при эпилепсии – путем либерализации или ужесточения допуска? Альманах клинической медицины. 2020;48(1):65–72. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-001.

Поступила 20.10.2019; доработана 18.11.2019; принята к печати 20.11.2019; опубликована онлайн 06.02.2020

¹ ГБУЗ «Областная клиническая больница № 3»; 454021, г. Челябинск, проспект Победы, 287, Российская Федерация

² ГУЗ «Оренбургский областной клинический психоневрологический госпиталь ветеранов войн»; 460035, г. Оренбург, ул. Комсомольская, 202, Российская Федерация

³ КОГБУЗ «Центр кардиологии и неврологии»; 610007, г. Киров, ул. Верхосунская, 8, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России; 610998, г. Киров, ул. Карла Маркса, 112, Российская Федерация



Эпилепсия – одно из наиболее распространенных хронических неврологических заболеваний. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается более 50 млн страдающих эпилептическими приступами (ЭП) [1]. В 2015 г. эпилепсия заняла пятое место после инсульта, мигрени, менингита и болезни Альцгеймера с другими деменциями по показателю DALY (англ. disability-adjusted life year – годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности), при этом ее вклад в совокупное бремя неврологических болезней (10,2%) составил 0,5% [2].

Данное заболевание признано курабельным: 60–70% пациентов и более, получающих адекватную терапию противосудорожными препаратами, достигают долгосрочной ремиссии или прекращения приступов уже в первые 5 лет после установления диагноза [3, 4]. Остальные пациенты – с резистентным течением болезни – имеют не поддающиеся контролю припадки. Популяция таких больных довольно велика – прежде всего за счет пациентов, не получающих оптимального лечения по причине проживания в странах с ограниченными экономическими ресурсами [5, 6].

Помимо экономической составляющей на доступность терапии и приверженность лечению зачастую влияет стремление пациентов утаить от окружающих информацию о своем стигмизированном заболевании, поскольку ее раскрытие сопряжено с дискриминацией при получении образования, трудоустройстве, построении семейных и межличностных отношений [7, 8].

Еще одним фактором, ограничивающим самостоятельность большой группы людей с ЭП и снижающим качество их жизни [9, 10], выступает законодательно принятое ограничение или полный запрет на вождение автомобиля [11]. При этом в первую очередь страдает приверженность лечению [12], также ограничиваются такие аспекты жизни больных, как социализация [13], реализация на рынке труда [14] и проведение досуга [15].

Сегодня практически во всех странах мира отмечается общее стремление, с одной стороны, сократить количество дорожно-транспортных происшествий (ДТП), случившихся по вине водителей, страдающих ЭП, а с другой – избежать нарушения прав и свобод больных эпилепсией, повысить качество их жизни. Основным средством достижения этих целей видится максимальная либерализация правил и требований

для допуска к вождению автомобиля лиц, ранее страдавших от ЭП, но имеющих компенсацию заболевания в виде регламентированной по времени ремиссии припадков. Одновременно на законодательном уровне вводится повышенная ответственность за непредоставление водителем информации о своем страдании, особенно в случае ДТП, связанного с болезнью. Наиболее показательным представляется опыт Японии, где в 2013 г. ужесточили закон в отношении допуска к вождению людей с ЭП из-за увеличения числа жертв автомобильных аварий после принятия в 2002 г. либеральных норм [16].

В большинстве государств изначально преобладала запретительная направленность актов, регулирующих управление транспортом лицами с ЭП, но, по мере исследования проблемы, требования для допуска пациентов к вождению смягчились. В целом это относится и к водителям-любителям, и к профессионалам. Однако к профессиональным водителям предъявляются более жесткие требования вплоть до получения разрешения на вождение только после 10-летнего немедикаментозного бесприступного периода [17].

Например, в США полное ограничение (запрет) на вождение автотранспорта для больных эпилепсией действовало до 1949 г. В настоящее время в большинстве штатов существует частичное ограничение, которое распространяется только на пациентов с наличием ЭП, при этом длительность запрета варьирует от 3 до 6 месяцев [18]. Относительная непродолжительность этих периодов обусловлена отсутствием существенных различий ($p=0,494$) показателей частоты смертельных случаев при ДТП между штатами с разными сроками запрета вождения (от 3 месяцев до неопределенного периода) [19].

Аналогичные временные параметры – 6 месяцев – установлены в Канаде [20]. Исключение составляет провинция Квебек, где для начала или возобновления вождения оптимальным признан период без приступов продолжительностью в 1 год [21], что также основывается на отсутствии значительных различий в показателях несчастных случаев между провинциями государства [22].

Во многих странах мира оптимальным для допуска к вождению признан период без ЭП продолжительностью 1–2 года [23]. В частности, это относится к Австралии [24], Новой Зеландии [18], Бразилии [25]. В некоторых государствах, например, в Саудовской Аравии, где нет законодательных актов, регламентирующих временные



условия допуска, проведенные исследования также подтверждают действенность подобного подхода в отношении достижения баланса рисков и пользы для общества при управлении автомобильным транспортом лицами с ЭП [26].

В странах Европейского Союза (ЕС) в рамках создания единого регулируемого правового поля прослеживается стремление добиться общего подхода и в вопросе урегулирования допуска пациентов с эпилепсией к вождению. По мнению многих авторов, целесообразным для принятия положительного решения о допуске к вождению автомобиля пациента, перенесшего ЭП, следует считать неприступный период продолжительностью в 1 год, после которого риск развития приступа в течение следующих 12 месяцев будет не более 20% [27]. Как результат, период минимального запрета на вождение автомобиля в большинстве стран ЕС, включая Италию, Великобританию, Германию, Францию, Нидерланды, Испанию, Швейцарию, Бельгию, составил 1 год [28], в Польше, Португалии и Словении – 2 года, в Греции – 3 года [29].

Наблюдаемое во всем мире смягчение требований к допуску к вождению лиц с ЭП объясняется не только факторами, связанными с качеством общественной и частной жизни больных, но и неоднозначностью места эпилепсии в возникновении автомобильных аварий. Следует отметить, что, по мнению европейских, канадских и японских исследователей [16, 30, 31], более высокий риск ДТП в группе водителей, больных эпилепсией, не имеет безоговорочного подтверждения.

Результаты исследований, проведенных в 90-х годах прошлого столетия, не позволяют вычислить точное число аварий, связанных именно с эпилепсией, при этом относительный риск их возникновения оказался меньше, чем в популяциях водителей с сердечно-сосудистыми заболеваниями, здоровых моложе 25 лет и страдающих мигренью [32].

Ряд современных публикаций, в том числе канадских авторов, подтверждает полученные ранее данные, согласно которым у водителей без эпилепсии вероятность развития приступов выше, чем у пациентов с ранее диагностированной эпилепсией [33, 34].

Проведенный в США ретроспективный анализ медицинской документации показал: в 1995–1997 гг. только 0,2% автомобильных аварий со смертельным для водителей исходом (ежегодно погибали в среднем 44 027 водителей) были связаны с ЭП. Смертельные ДТП

происходили в 120 раз чаще по вине молодых водителей (без достаточного стажа управления автотранспортным средством) и в 156 раз – из-за злоупотребления алкоголем, нежели вследствие ЭП. При этом летальные исходы ДТП в группе водителей с эпилепсией составили 8,6 на 100 000 и наблюдались в 2,6 раза реже, чем в исследуемой популяции; большинство пациентов с эпилепсией умерли от сердечно-сосудистых и системных нарушений. Использование при подсчетах специфического показателя заболеваемости (англ. specific disease rate) позволило сделать вывод о том, что такие ДТП в группе водителей с эпилепсией встречались в 2,3 раза чаще, чем в группе водителей с заболеваниями сердца и артериальной гипертензией и в 4,6 раза чаще в случае пациентов с диабетом [19]. Одновременно отмечено, что риск попасть в ДТП со смертельным исходом у водителей с эпилепсией снижен как минимум на 50%. Вместе с тем авторы подчеркнули: полученные результаты весьма разнородны, при их интерпретации предпочтение следует отдавать исследованиям, в основы которых положены объективные источники данных (медицинские и страховые базы), но не стоит игнорировать и широко используемые в подобных работах анкеты-самоотчеты водителей с ЭП [35].

По европейским данным, относительный риск ДТП в популяции лиц с ЭП также невысок. В частности, он ниже, чем у водителей в состоянии алкоголизации, водителей старческого возраста (старше 75 лет) и водителей, находящихся в состоянии переутомления (в том числе при депривации сна) [30].

Несмотря на небольшой относительный риск аварий при эпилепсии, следует иметь в виду, что в современном мобильном мире за рулем автомобиля оказывается все больше людей с ЭП. Согласно данным из разных источников, распространенность вождения автомобиля среди пациентов с эпилепсией колеблется от 23 до 73% [22, 33, 36–39]. Так, в США в 2001 г. водительские права имели 60% водителей с ЭП, что составило 700 000 человек [36]. С учетом того, что у 20% из них отсутствовал полный контроль приступов [40], существующая проблема рационального допуска лиц с эпилепсией к вождению представляется крайне актуальной.

Итак, сегодня принято считать: повышенный риск ДТП имеют водители с неконтролируемыми припадками [36, 41, 42]. Такой подход обоснован тем, что эпилепсия – заболевание, сопровождающееся, как правило, внезапной



утратой сознания. Вместе с тем данная позиция предполагает постоянное использование пациентом противоэpileптических препаратов, а они способствуют формированию двигательной и когнитивной дисфункции, негативно влияющей на вождение автомобиля [43]. Считается, что в части случаев предшествующие пароксизмам стереотипные ауры могут выступать в качестве защитного фактора, но они не в состоянии профилировать аварии полностью, так как могут быть структурно сложными и/или скоротечными, а значит, пациент не успеет безопасно остановиться [44].

Согласно данным исследований, у лиц с ЭП повышена вероятность развития повторного пароксизма, что также в целом увеличивает риск возникновения ДТП [45].

Выполненный Федеральным управлением по безопасности транспортных средств Министерства транспорта США метаанализ показал почти двукратное (от 1,13 до 2,13 раза) возрастание числа автомобильных аварий с участием водителей с ЭП при умеренной силе доказательности (достоверности) исследования [46].

Помимо перечисленного, в ряде публикаций выявлена высокая причинно-следственная связь между развитием ЭП у водителя во время управления автомобилем и повышением опасности для жизни и здоровья остальных участников дорожного движения. В подавляющем большинстве случаев (55–84%) приступы становились причиной аварий и несчастных случаев разной степени тяжести [34, 36].

Принятые в большинстве стран мира законы либеральной направленности, регламентирующие вождение автотранспорта лицами с ЭП, как уже обсуждалось выше, позволили взять под контроль статистику ДТП, в том числе со смертельным исходом, критично не влияя на снижение качества жизни больных эпилепсией.

Однако в ряде государств, в том числе в Российской Федерации (Приказ Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н; зарегистрирован в Минюсте России 21.10.2011, № 22111) и в Китайской Народной Республике (The Ministry of Public Security of the People's Republic of China. Provisions on the Application for and Use of Driving Licenses. <http://www.mps.gov.cn/n16/n1282/n3493/n3823/n442207/3386943.html> [Accessed on October 1, 2013]), действует абсолютный запрет на вождение автомобиля лицами с ЭП без учета количества приступов в анамнезе (единичный/часто рецидивирующий) и типа

течения болезни (ремиссия/резистентное течение). В нашей стране заключение о допуске к управлению транспортным средством дает врачебная комиссия. В своем решении она основывается прежде всего на данных о наличии или отсутствии у претендента эпилептического анамнеза и на результатах аппаратного исследования – рутинной электроэнцефалографии (ЭЭГ), используемой в качестве скрининга при экспертизе водителей различных категорий (за исключением, в частности, категории В). «В случае выявления врачом-неврологом симптомов и синдромов, являющихся медицинским противопоказанием к управлению транспортным средством», ЭЭГ проводится всем потенциальным водителям (Приказ Минздрава России от 15.06.2015 № 344н; зарегистрирован в Минюсте России 11.03.2016, № 41376).

«Слабыми звеньями» такого подхода видятся следующие аспекты. Пациент не обязан предоставлять медицинским работникам информацию об испытываемых им приступах. Более того, лечащий врач больного эпилепсией не должен активно сообщать структурам, регламентирующим вождение, об ЭП у наблюдающегося у него пациента. В таких условиях высока вероятность сокрытия больным информации о своем заболевании при получении или продлении водительских прав. Помимо перечисленного, применяемая для обследования потенциальных водителей рутинная непродолжительная ЭЭГ в дневное время не является методом, обладающим высокими диагностическими возможностями (не более 50%) [47]. При этом в большей степени данное исследование коррелирует с генерализованными формами эпилепсии. В целом же чувствительность и специфичность метода составляют от 25 до 56 и от 78 до 96% соответственно [47], что обычно не позволяет однозначно трактовать выявленные эпилептиформные паттерны и прогнозировать ЭП [33].

В качестве иллюстрации неэффективности существующих механизмов профилактики ДТП, связанных с ЭП, предлагаем рассмотреть **клиническое наблюдение**.

Пациент С., 43 года, в 2009 г. впервые обратился к эпилептологу с жалобами на приступы без утраты сознания кратностью 1–2 в день и на приступы с утратой сознания и судорогами в период бодрствования кратностью 1 раз в несколько лет (последний – за 2 дня до приема). В дебюте приступа без утраты сознания, как правило, возникает ощущение «какой-то знакомой навязчивой мысли», «уже виденного», длительно – 1–2 секунды. Одновременно нарушается контакт



с окружающими: не может «связать слова чьей-то речи», все помнит, слышит, но не может говорить во время приступа, если и говорит, то «речь бессвязная», после чего возможна утрата сознания с развитием тонико-клонического припадка.

Эпилепсия манифестировала в 2006 г. тонико-клоническим приступом с кратковременной сенсомоторной афазией в дебюте. В результате обследования пациента выявлена, а затем эмболизирована артериовенозная мальформация в левой височной области. Проведенная после операции рутинная ЭЭГ зарегистрировала эпилептиформную активность. В связи с этим лечащим epileптологом назначен карбамазепин в суточной дозе 600 мг в 3 приема. Отсутствие каких-либо приступов в течение полугода стало поводом для пациента отменить препарат в феврале 2007 г. В течение последующих 2,5 лет больной испытывал очень редкие («раз в несколько месяцев») приступы «уже виденного», которые ему не мешали. В 2009 г. вновь развился эпизод «уже виденного», завершившийся судорожным припадком с длительной постиктальной спутанностью, после которого «уже виденное» и афатические приступы стали ежедневными.

В последующем на фоне приема 1200 мг окскарбазепина в сутки, приступы «уже виденного» возникали очень редко (1 раз в 1–2 месяца), на ЭЭГ в динамике сохранялась периодическая региональная эпилептиформная активность. Попытка увеличения суточной дозы привела к самостоятельной отмене препарата пациентом из-за головокружения. С начала 2014 г. epileптологом была инициирована схема терапии, включающая вальпроат натрия в микрогранулах в дозе 1000 мг в сутки. На фоне лечения приступы без утраты сознания были крайне редкими (1 в 3–4 месяца), а контрольные ЭЭГ-исследования регистрировали субклиническую региональную эпилептиформную активность с низким индексом. После судорожного приступа в конце 2014 г. пациенту сделана повторная внутрисосудистая эмболизация, проведен курс лучевой терапии, откорректирована схема терапии: увеличена доза вальпроата натрия в микрогранулах до 1500 мг в сутки. Результатом стало отсутствие эпилептиформной активности на повторных ЭЭГ и урежение приступов «уже виденного» до 1–2 раз в год, один из которых произошел в декабре 2017 г.

Очередное самостоятельное снижение больным дозы вальпроата натрия до 1000 мг в сутки не привело к учащению приступов, но сопровождалось появлением тревоги на фоне психоэмоциональных перегрузок на работе, в связи с чем по рекомендации врача продолжен прием вальпроата натрия в дозе 1500 мг в сутки. Выполненная в начале марта 2018 г.

контрольная ЭЭГ не зафиксировала патологических отклонений.

При следующем обращении к epileптологу пациент сообщил о том, что через неделю после ЭЭГ (март 2018 г.) у него во время управления автомобилем развился типичный приступ «уже виденного», спровоцировавший ДТП. Пациент описал свое состояние следующим образом: «Я веду машину, и вдруг развивается приступ «уже виденного», во время которого я все вижу: передо мной пешеходный переход, и все машины останавливаются, а я не знаю, как остановить машину, и зачем-то вырливаю между машинами в свободное пространство; после того как «прихожу в себя», понимаю, что совершил ДТП, участниками которого стало 6 автомобилей, без жертв».

Полагаем, представленный клинический случай демонстрирует несостоятельность действующих ограничительных принципов регулирования допуска к вождению автотранспорта. На наш взгляд, в ситуации введения временного запрета (последний приступ произошел 3–4 месяца назад) пациент мог бы на какой-то период воздержаться от управления автомобилем, рассчитывая на получение допуска в перспективе, одновременно осуществляя подбор адекватной противосудорожной терапии. В сложившейся ситуации абсолютного отсутствия возможности законного получения водительского разрешения больной epilepsией игнорировал рекомендации лечащего врача воздержаться от опасных видов деятельности и спровоцировал ДТП, которое по счастливой случайности не привело к человеческим жертвам.

Именно полный запрет вождения при ЭП вызывает особую озабоченность, так как провоцирует непредоставление пациентами информации о своем заболевании лечащим врачам [48, 49] и несоблюдение запрета вождения транспортного средства [50]. Результатом становится парадоксальное увеличение риска ДТП вследствие того, что пациенты с ЭП продолжают управлять автомобилем, не получая адекватной терапии противоэпилептическими препаратами, позволяющей контролировать приступы [51, 52].

В Китае, согласно имеющимся ограниченным данным, полученным в отдельных исследованиях, распространенность вождения среди пациентов с epilepsией составила 19,5% и оказалась относительно ниже, чем показатели, зарегистрированные в таких странах, как США (31,3%), Япония (38,9%) и Республика Корея (40%) [53].



В России также отсутствует доступная статистика по управлению автотранспортом больными эпилепсией. Как правило, страдающие ЭП лица не склонны обсуждать с врачами факт управления автомобилем, тем более участвовать в анкетировании, касающемся этой проблемы. В результате информация об управлении транспортными средствами становится доступна специалистам на основании либо косвенных признаков, либо при ознакомлении с медицинской документацией. Авторы настоящей статьи предлагают для ознакомления собственные данные, полученные в нескольких лечебно-профилактических учреждениях разных городов России. В настоящее время под нашим наблюдением находятся 16 655 больных с диагнозом «эпилепсия». Из них до 35%, несмотря на существующие законодательные ограничения, управляют автомобилем. Подавляющее большинство пациентов находится в клинической ремиссии (в 67–87% случаев), тем не менее известно о 9 случаях ДТП, в том числе 3 – со смертельными исходами. В каждом из указанных случаев поводом для обращения к эпилептологу стала необходимость получения заключения о наличии у них

заболевания в рамках расследования обстоятельств аварии, произошедшей по вине больного.

Таким образом, в ситуации сокрытия лицами с эпилепсией информации о заболевании, обусловленного страхом утраты права вождения автомобиля, и ограниченных диагностических возможностей единственного объективного скринингового аппаратного метода ЭЭГ существенно снижается выявляемость водителей с ЭП, представляющих потенциальную угрозу жизни и здоровью населения.

В заключение следует подчеркнуть, что обсуждаемая проблема уменьшения риска смертельных и тяжелых ДТП с участием водителей, страдающих эпилепсией, не имеет исключительно медицинского решения. Согласно опыту большинства стран планеты, для обеспечения безопасности на дорогах необходимо государственное законодательное регулирование, предполагающее, с одной стороны, дифференцированный подход к решению вопроса допуска лиц с ЭП к вождению, а с другой – серьезную правовую оценку действий пациентов, игнорирующих адекватное лечение эпилепсии и ставших причиной аварий с последствиями для здоровья людей. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

И.В. Пономарева – концепция и дизайн статьи, анализ литературы, обработка исходного материала, написание текста; А.П. Герцен и М.Н. Лапина – обработка исходного материала; М.А. Шерман – концепция и дизайн статьи, поиск и анализ литературы, обработка исходного материала, написание текста, редактирование и финальное утверждение рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Mac TL, Tran DS, Quet F, Odermatt P, Preux PM, Tan CT. Epidemiology, aetiology, and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2007;6(6):533–43. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70127-8.
2. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol.* 2017;16(11): 877–97. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30299-5.
3. Cockerell OC, Eckle I, Goodridge DM, Sander JW, Shorvon SD. Epilepsy in a population of 6000 re-examined: secular trends in first attendance rates, prevalence, and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;58(5):570–6. doi: 10.1136/jnnp.58.5.570.
4. de Boer HM, Mula M, Sander JW. The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2008;12(4):540–6. doi: 10.1016/j.yebeh.2007.12.019.
5. Chisholm D; WHO-CHOICE. Cost-effectiveness of first-line antiepileptic drug treatments in the developing world: a population-level analysis. *Epilepsia.* 2005;46(5):751–9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.52704.x.
6. Wang WZ, Wu JZ, Ma GY, Dai XY, Yang B, Wang TP, Yuan CL, Hong Z, Bell GS, Prilipko L, de Boer HM, Sander JW. Efficacy assessment of phenobarbital in epilepsy: a large community-based intervention trial in rural China. *Lancet Neurol.* 2006;5(1):46–52. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70254-4.
7. Kleinman A, Wang WZ, Li SC, Cheng XM, Dai XY, Li KT, Kleinman J. The social course of epilepsy: chronic illness as social experience in interior China. *Soc Sci Med.* 1995;40(10):1319–30. doi: 10.1016/0277-9536(94)00254-q.
8. Arcot Jayagopal L, Samson KK, Taraschenko O. Driving with drug-resistant and controlled seizures from a patient's perspective: Assessment of attitudes and practices. *Epilepsy Behav.* 2018;81:101–6. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.01.023.
9. Gilliam F, Kuzniecky R, Faught E, Black L, Carpenter G, Schrodt R. Patient-validated content of epilepsy-specific quality-of-life measurement. *Epilepsia.* 1997;38(2):233–6. doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01102.x.



10. Gilliam F, Kuzniecky R, Meador K, Martin R, Sawrie S, Viikinsalo M, Morawetz R, Faught E. Patient-oriented outcome assessment after temporal lobectomy for refractory epilepsy. *Neurology*. 1999;53(4):687–94. doi: 10.1212/wnl.53.4.687.
11. Jehi L, Tesar G, Obuchowski N, Novak E, Najm J. Quality of life in 1931 adult patients with epilepsy: seizures do not tell the whole story. *Epilepsy Behav*. 2011;22(4):723–7. doi: 10.1016/j.yebeh.2011.08.039.
12. Welty TE, Willis SL, Welty EA. Effect of limited transportation on medication adherence in patients with epilepsy. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2010;50(6):698–703. doi: 10.1331/JA-PhA.2010.09081.
13. Myers L, Lancman M, Laban-Grant O, Lancman M, Jones J. Socialization characteristics in persons with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017;72:99–107. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.04.036.
14. Holland P, Lane S, Whitehead M, Marson AG, Jacoby A. Labor market participation following onset of seizures and early epilepsy: Findings from a UK cohort. *Epilepsia*. 2009;50(5):1030–9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01819.x.
15. Gordon KE, Dooley JM, Brna PM. Epilepsy and activity – a population-based study. *Epilepsia*. 2010;51(11):2254–9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02709.x.
16. Imataka G, Arisue K. Epilepsy-related automobile accidents in Japan: legal changes about a precedent and penal regulations. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(3):491–7.
17. Devinsky O. *Epilepsy: A Patient and Family Guide*. 3rd edition. Demos Health; 2007. 408 p.
18. Epilepsy Foundation. State Driving Laws Database. [Internet]. Available from: <http://www.epilepsy.com/driving-laws>.
19. Sheth SG, Krauss G, Krumholz A, Li G. Mortality in epilepsy: driving fatalities vs other causes of death in patients with epilepsy. *Neurology*. 2004;63(6):1002–7. doi: 10.1212/01.wnl.0000138590.00074.9a.
20. Canadian Council of Motor Transport Administrators. Determining Driver Fitness in Canada. September 2013 [Internet]. Available from: <http://ccmta.ca/en/publications/resources-home/item/determining-driver-fitness-in-canada-september-2013>.
21. Winston GP, Jaiser SR. Western driving regulations for unprovoked first seizures and epilepsy. *Seizure*. 2012;21(5):371–6. doi: 10.1016/j.seizure.2012.03.008.
22. McLachlan RS, Starreveld E, Lee MA. Impact of mandatory physician reporting on accident risk in epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48(8):1500–5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01051.x.
23. Ooi WW, Gutrecht JA. International regulations for automobile driving and epilepsy. *J Travel Med*. 2000;7(1):1–4. doi: 10.2310/7060.2000.00001.
24. Austroads. Assessing Fitness to Drive [Internet]. Available from: <http://www.austroads.com.au/drivers-vehicles/assessing-fitness-to-drive>.
25. Brasil. Código de Transito Brasileiro: Instituto pela Lei no. 9503 de 23 de Setembro de 1997 [Internet]. 1a ed. Brasília: DENATRAN. 2008; 708. Available from: <https://www.diretonet.com.br/guias-de-estudo/exibir/176/Codigo-de-Transito-Brasileiro-Lei-no-9503-97>.
26. Al Zaid EH. Prevalence of patients with epilepsy unfit to drive. *J Family Community Med*. 2019;26(1):51–6. doi: 10.4103/jfcm.JFCM_177_17.
27. Bonnett LJ, Powell GA, Tudur Smith C, Marson AG. Risk of a seizure recurrence after a breakthrough seizure and the implications for driving: further analysis of the standard versus new antiepileptic drugs (SANAD) randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2017;7(7):e015868. doi: 10.1136/bmjopen-2017-015868.
28. Schmedding E; Belgian Working Group on Epilepsy and Driving. Epilepsy and driving in Belgium: proposals and justification. *Acta Neurol Belg*. 2004;104(2):68–79.
29. International Bureau for Epilepsy. Survey on driving regulations in Europe [Internet]. February 1, 2012. Available from: <http://ibe-epilepsy.org>.
30. Epilepsy and Driving in Europe: A report of the Second European Working Group on Epilepsy and Driving, an advisory board to the Driving License Committee of the European Union [Internet]. Final report; 3 April 2005. Available from: https://ec.europa.eu/transport/road_safety/sites/roadsafety/files/pdf/behavior/epilepsy_and_driving_in_europe_final_report_v2_en.pdf.
31. Kwon C, Liu M, Quan H, Thoo V, Wiebe S, Jetté N. Motor vehicle accidents, suicides, and assaults in epilepsy: a population-based study. *Neurology*. 2011;76(9):801–6. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820e7b3b.
32. Norton R, Vander Hoorn S, Roberts I, Jackson R, MacMahon S. Migraine: a risk factor for motor vehicle driver injury? *Accid Anal Prev*. 1997;29(5):699–701. doi: 10.1016/s0001-4575(97)00018-3.
33. Pohlmann-Eden B, Hynick N, Legg K. First seizure while driving (FSWD) – an underestimated phenomenon? *Can J Neurol Sci*. 2013;40(4):540–5. doi: 10.1017/s0317167100014633.
34. Inamasu J, Nakatsukasa M, Tomiyasu K. Seizures occurring while driving in patients with and without diagnosis of epilepsy: Frequency and association with automobile accidents. *J Clin Neurosci*. 2019;59:75–8. doi: 10.1016/j.jocn.2018.11.003.
35. Naik PA, Fleming ME, Bhatia P, Harden CL. Do drivers with epilepsy have higher rates of motor vehicle accidents than those without epilepsy? *Epilepsy Behav*. 2015;47:111–4. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.04.016.
36. Krauss GL, Ampaw L, Krumholz A. Individual state driving restrictions for people with epilepsy in the US. *Neurology*. 2001;57(10):1780–5. doi: 10.1212/wnl.57.10.1780.
37. Al Rajeh S, Awada A, Bademosi O, Ogunniyi A. The prevalence of epilepsy and other seizure disorders in an Arab population: a community-based study. *Seizure*. 2001;10(6):410–4. doi: 10.1053/seiz.2001.0602.
38. Sillanpää M, Shinnar S. Obtaining a driver's license and seizure relapse in patients with childhood-onset epilepsy. *Neurology*. 2005;64(4):680–6. doi: 10.1212/01.WNL.0000151957.80848.0E.
39. Elliott JO, Long L. Perceived risk, resources, and perceptions concerning driving and epilepsy: a patient perspective. *Epilepsy Behav*. 2008;13(2):381–6. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.04.019.
40. Bautista RE, Wludyka P. Driving prevalence and factors associated with driving among patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2006;9(4):625–31. doi: 10.1016/j.yebeh.2006.08.020.
41. Lings S. Increased driving accident frequency in Danish patients with epilepsy. *Neurology*. 2001;57(3):435–9. doi: 10.1212/wnl.57.3.435.
42. Krumholz A, Hopp J. Driving Restrictions for Patients with Seizures and Epilepsy [Internet]. UpToDate. Topic 2226, Version 13.0. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/drivingrestrictions-for-patients-with-seizures-and-epilepsy>.
43. Drazkowski J. An overview of epilepsy and driving. *Epilepsia*. 2007;48 Suppl 9:10–2. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01392.x.
44. Punia V, Farooque P, Chen W, Hirsch LJ, Berg AT; Multicenter Study of Epilepsy Surgery, Blumenfeld H. Epileptic auras and their role in driving safety in people with epilepsy. *Epilepsia*. 2015;56(11):e182–5. doi: 10.1111/eip.13189.
45. Brown JW, Lawn ND, Lee J, Dunne JW. When is it safe to return to driving following first-ever seizure? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(1):60–4. doi: 10.1136/jnnp-2013-307529.
46. U.S. Department of Transportation's Federal Motor Carrier Safety Administration. Seizure Disorders and Commercial Motor Vehicle Drivers Safety: Expert Panel Recommendations. [Internet]. October 2007. Available from: <https://www.fmcsa.dot.gov/sites/fmcsa.dot.gov/files/docs/Seizure-Disorders-MEP-Recommendations-v2-prot.pdf>.
47. Smith SJ. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76 Suppl 2(Suppl 2):ii2–7. doi: 10.1136/jnnp.2005.069245.
48. Salinsky MC, Wegener K, Sinnema F. Epilepsy, driving laws, and patient disclosure to physicians. *Epilepsia*. 1992;33(3):469–72. doi: 10.1111/j.1528-1157.1992.tb01693.x. PMID: 1592021.
49. Dalrymple J, Appleby J. Cross sectional study of reporting of epileptic seizures to general



practitioners. *BMJ*. 2000;320(7227):94–7. doi: 10.1136/bmj.320.7227.94.

50. Berg AT, Vickrey BG, Sperling MR, Langfitt JT, Bazil CW, Shinnar S, Walczak TS, Pacia S, Spencer SS. Driving in adults with refractory localization-related epilepsy. Multi-Center Study of Epilepsy Surgery. *Neurology*. 2000;54(3): 625–30. doi: 10.1212/wnl.54.3.625.

51. Bacon D, Fisher RS, Morris JC, Rizzo M, Spanaki MV. American Academy of Neurology position statement on physician reporting of medical conditions that may affect driving competence. *Neurology*. 2007;68(15):1174–7. doi: 10.1212/01.wnl.0000259514.85579.e0.

52. Xu Y, Zhou Z, Shanthosh J, Hackett ML, Anderson CS, Glozier N, Somerville E. Who is driving

and who is prone to have traffic accidents? A systematic review and meta-analysis among people with seizures. *Epilepsy Behav*. 2019;94:252–7. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.03.032.

53. Chen J, Yan B, Lu H, Ren J, Zou X, Xiao F, Hong Z, Zhou D. Driving among patients with epilepsy in West China. *Epilepsy Behav*. 2014;33:1–6. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.01.020.

To solve the problem of driving a car in epilepsy: by liberalization or by tightening the license?

I.V. Ponomareva¹ • A.P. Gerzen² • M.N. Lapina³ • M.A. Sherman⁴

In the modern mobile world, there is no single solution to the problem of issuing a driving license for patients with epilepsy. Most countries do have liberalized laws that allow driving a car to persons with controlled epilepsy. As far as individuals with regular seizures are concerned, there is a temporary prohibition to drive with potential restoration of the driving right if there is no relapse. The existing experience has shown that such strategy can lead not only to higher quality of life of the patients (more than 70% patients with epilepsy has the right to drive a car), but also to ensure the road safety. Even with this quite liberal approach, about 20% of the drivers with epilepsy do not have their epilepsy fully controlled. In the countries with absolute prohibition of the driving in epilepsy, such as the Russian Federation and China, there is no official statistics on the issue. Based on our practical experience, we concluded on a high (at least 35%) prevalence of drivers among patients with epilepsy; this cannot but increase the risk of road accidents, including fatal. Based on a clinical observation, we illustrate the failure of the mechanisms to prevent road accidents related to epilepsy that are currently in force in the Russian Federation. In our

opinion, the problem under discussion does not have an exclusively medical solution. Taking into consideration the accumulated world experience, ensuring of the road safety requires that the state law regulations should be in effect that include a differentiated approach to issuing of permissions to drive a car for persons with epilepsy, from one side, and a serious legal treatment of persons with epilepsy who ignore their adequate therapy and become a cause for road accidents inflicting an injury, from the other.

Key words: epilepsy, road transport, epileptic seizures during driving a car, liberalization of the driving license

For citation: Ponomareva IV, Gerzen AP, Lapina MN, Sherman MA. To solve the problem of driving a car in epilepsy: by liberalization or by tightening the license? *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(1):65–72. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-001.

Received 20 October 2019; revised 18 November 2019; accepted 20 November 2019; published online 6 February 2020

Irina V. Ponomareva – MD, PhD, Head of Neurological Outpatient Department No. 2, Neurologist, Epileptologist¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6499-3054>. E-mail: irina_victorovna@mail.ru

Anton P. Herzen – MD, Head of the Regional Center for Diagnosis and Treatment of Epilepsy, Neurologist, Epileptologist². E-mail: antngercen@yandex.ru

Marina N. Lapina – MD, Neurologist, Epileptologist, Neurological Center³; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9910-3285>. E-mail: pleasant79@mail.ru

Mikhail A. Sherman – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery⁴; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5740-1022>
✉ 112 Karla Marksa ul., Kirov, 610998, Russian Federation. Tel.: +7 (912) 826 06 05. E-mail: sherman@list.ru

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

I.V. Ponomareva, the study concept and design, literature analysis, data management, text writing; A.P. Gerzen and M.N. Lapina, data management; M.A. Sherman, the study concept and design, literature search and analysis, data management, text writing, editing and approval of the final version of the manuscript. All the authors have made their significant contributions into the study conduct and article writing, have read and approved its final version before the publication.

¹ Regional Clinical Hospital No. 3; 287 Pobedy prospekt, Chelyabinsk, 454021, Russian Federation

² Orenburg Regional Clinical Psychoneurological Hospital for War Veterans; 202 Komsomol'skaya ul., Orenburg, 460035, Russian Federation

³ Center for Cardiology and Neurology; 8 Verkhosunskaya ul., Kirov, 610007, Russian Federation

⁴ Kirov State Medical University; 112 Karla Marksa ul., Kirov, 610998, Russian Federation



Точка зрения

Комментарий к статье «Решение проблемы вождения автомобильного транспорта при эпилепсии – путем либерализации или ужесточения допуска?»

Белова Ю.А.¹

Белова Юлианна Алексеевна –
ст. науч. сотр. неврологического
отделения¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2,
Российская Федерация.
Тел.: +7 (917) 573 03 25.
E-mail: juliannabelova@mail.ru

Для цитирования: Белова ЮА. Комментарий к статье «Решение проблемы вождения автомобильного транспорта при эпилепсии – путем либерализации или ужесточения допуска?». Альманах клинической медицины. 2020;48(1):73–74. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-002.

Поступила 05.11.2019; принята к публикации 20.11.2019; опубликована онлайн 06.02.2020

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Законодательное регулирование вопросов управления автотранспортом больными эпилепсией – важнейшая социальная проблема. Ее значимость определяется распространенностью эпилепсии среди населения, потенциальной курабельностью заболевания благодаря широкому внедрению в медицинскую практику противосудорожных препаратов, а также отсутствием клинических проявлений заболевания в межприступный период.

Диагноз эпилепсии, безусловно, стресс для пациента и его близких. С этой точки зрения максимальная адаптация и социальная поддержка могут повысить приверженность лечению. В европейских странах защиту прав больных эпилепсией, оказание помощи при трудоустройстве и в решении трудовых конфликтов осуществляет Международное бюро по эпилепсии (International

Bureau for Epilepsy – IBE) через свои национальные представительства.

Первая автомобильная катастрофа, связанная с эпилептическим приступом, произошла на рубеже XIX века (Wyllie E., editor. Wyllie's treatment of epilepsy: principles and practice. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer; 2011. 1095 p.). После этого по всему миру были созданы рабочие группы, которые на основе анализа статистических данных и моделей пациента с эпилепсией разработали рекомендации, легшие в основу законодательных норм, регламентирующих вопросы управления автомобильным транспортом людьми с эпилепсией. Сегодня Международное бюро по эпилепсии определяет продолжительность периода медикаментозной ремиссии после последнего приступа как 2 года – только по истечении этого срока пациент может



поставить вопрос о получении права на управление автомобилем. В США в зависимости от штата этот период составляет от 3 до 12 месяцев, в некоторых странах Европы может варьировать от 1 до 2 лет.

Согласно законам США и большинства европейских стран, врач не обязан сообщать в дорожно-транспортную службу сведения о больном, но должен информировать больного о риске, связанном с вождением автомобиля; в амбулаторной карте пациента должна содержаться запись о том, что ему даны соответствующие рекомендации.

В России права больных эпилепсией определяются правовыми актами, многочисленными ведомственными инструкциями, однако четко регламентированы только вопросы прохождения военной службы, занятости в пожарной охране, городском транспорте, а также управления транспортными средствами. Диагноз эпилепсии в любой период жизни считается ограничением для летной работы в гражданской авиации, торговом флоте, любых профессий, связанных с вождением автотранспорта, всех видов труда, при которых возникновение приступов создает угрозу для жизни больного или может повлечь серьезную аварию, гибель людей, нанесение ущерба. Препятствием к получению работы по перечисленным специальностям также служат случаи, когда на электроэнцефалограмме выявляются несомненные паттерны эпилептического припадка даже в отсутствие клинических проявлений.

Приведу пример из собственного опыта. Пациентам с впервые установленным диагнозом эпилепсии в течение первых 12 месяцев наблюдения эпилептолог на приеме задавал вопрос о том, соблюдают ли они запрет на управление автомобилем. Все пациенты признали факт информированности о запрете, тем не менее более половины продолжали водить автомобиль, при этом

приводили разные аргументы в свое оправдание. Надо отметить, что нарушителями были люди разного социального уровня, возраста и пола. Всем нарушителям запрета на вождение был задан вопрос: если бы вместо запрета было введено ограничение сроком на 2 года, для того чтобы оценить эффективность и безопасность терапии, согласились бы они не садиться за руль в этот период? Подавляющее большинство ответили отказом, объяснив свою позицию нежеланием менять образ жизни.

В заключение статьи «Решение проблемы вождения автомобильного транспорта при эпилепсии – путем либерализации или ужесточения допуска?» авторы предложили ввести дифференцированный подход к решению вопроса допуска к вождению лиц с эпилептическими приступами и при этом ужесточить ответственность в отношении «пациентов, игнорирующих адекватное лечение эпилепсии и ставших причиной аварий с последствиями для здоровья людей». В рамках этого подхода представляются целесообразными следующие меры:

- 1) для успешного регламентирования прав больных эпилепсией необходимо создание единого общероссийского регистра;
- 2) при вынесении решения правовые организации должны основываться не на риске для населения в целом, а на риске для отдельного человека;
- 3) необходимо законодательно повысить ответственность пациента с эпилепсией, информированного о своем заболевании и пренебрегшего рекомендациями лечащего врача;
- 4) лечащий врач должен быть защищен законом в том, что касается его рекомендаций пациенту в отношении способности управлять транспортным средством, а также если он сообщает или не сообщает властям о не отвечающем требованиям пациенте. ☺

Comment on "To solve the problem of driving a car in epilepsy: by liberalization or by tightening the license?"

Yu.A. Belova¹

For citation: Belova Yu.A. Comment on "To solve the problem of driving a car in epilepsy: by liberalization or by tightening the license?". Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(1):73–74. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-002.

Received 5 November 2019; accessed 20 November 2019; published online 6 February 2020

Yulianna A. Belova – MD, Senior Research Fellow, Department of Neurology¹
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (917) 573 03 25.
E-mail: juliannabelova@mail.ru

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

