

---

Жевнеронк И.В.<sup>1</sup>, Крюкова О.В.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> 5-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Zhevneronok I.V.<sup>1</sup>, Kryukova O.V.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> City Clinical Hospital No. 5, Minsk, Belarus

## Мигрень без ауры в детском возрасте: динамика клинических, нейрофизиологических показателей при лечении Ноофеном

Migraine without aura in childhood: dynamics of clinical and  
neurophysiological measures in Noophen therapy

---

### Резюме

В статье представлены сведения о некоторых аспектах мигрени без ауры в детском возрасте, приводятся международные диагностические критерии, указывается роль провоцирующих факторов и подходы медикаментозной терапии при частых приступах мигрени. Установлено, что при учащении атак мигрени без ауры в межприступном периоде у детей выявляются нарушения со стороны церебральной гемодинамики и электроэнцефалографических показателей. Использование  $\gamma$ -амино- $\beta$ -финилмасляной кислоты гидрохлорид (Ноофен®) в комплексной терапии у детей может влиять на течение мигрени, уменьшая количество приступов, способствует нормализации показателей электроэнцефалограммы и церебральной гемодинамики.

**Ключевые слова:** мигрень, мигрень без ауры, цефалгия, дети, провоцирующие факторы, триггер, церебральная гемодинамика,  $\gamma$ -амино- $\beta$ -финилмасляной кислоты гидрохлорид (Ноофен®).

---

### Resume

The article presents data on certain aspects of migraine without aura in childhood, gives international diagnostic criteria, specifies the role of promoters and medication approaches to frequent migraine episodes. It was found that cerebral hemodynamic disorders and electroencephalogram reading disorders were detected in children with more frequent attacks of migraine without aura between episodes. Administration of  $\gamma$ -amino- $\beta$ -phenylbutyric acid hydrochloride (Noophen®) for combined therapy in children may affect the course of migraine by reducing the number of episodes, contributing to normalization of electroencephalogram readings and cerebral hemodynamics.

**Key words:** migraine, migraine without aura, cephalgia, children, promoters, trigger, cerebral hemodynamics,  $\gamma$ -amino- $\beta$ -phenylbutyric acid hydrochloride (Noophen®).



Мигрень – одна из частых форм первичной головной боли. Основными клиническими проявлениями являются повторные пароксизмальные приступы цефалгии умеренной или выраженной интенсивности, часто сопровождающиеся тошнотой и/или рвотой, фото- и/или фонофобией, а также различными другими неврологическими, соматическими и вегетативными проявлениями.

Данная патология заслуживает особого внимания в детском возрасте.

Распространенность мигрени у детей за последние десятилетия значительно возросла. Исследование Sillanpaa, Antilla (1996 г.) показало, что в 1974 г. среди детей 7-летнего возраста 1,9% страдало мигренью. В 1992 г. распространенность мигрени у детей такой же возрастной группы была уже 5,7%. Согласно эпидемиологическим исследованиям, проведенным в различных странах мира, мигренью страдают от 3% до 16%, а по некоторым данным – до 30% населения. Особенно часто жалуются на головную боль школьники (60%). Такая вариабельность данных связана не только с различиями в выборе групп наблюдения, но и с полиморфизмом клинических проявлений заболевания у детей.

Диагностика мигрени основана на клинических симптомах. В 2003 г. классификационным комитетом Международного общества по изучению цефалгий было принято и опубликовано 2-е переработанное и дополненное издание Международной классификации головных болей (МКГБ-II). В русскоязычном варианте оно было опубликовано в 2004 г. по инициативе кафедры нервных болезней факультета последипломного профессионального образования Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова.

Международная классификация мигрени 2-го издания:

1. Мигрень
  - 1.1. Мигрень без ауры
  - 1.2. Мигрень с аурой
    - 1.2.1. Типичная аура с мигренозной головной болью
    - 1.2.2. Типичная аура с немигренозной головной болью
    - 1.2.3. Типичная аура без головной боли
    - 1.2.4. Семейная гемиплегическая мигрень
    - 1.2.5. Спорадическая гемиплегическая мигрень
    - 1.2.6. Мигрень базилярного типа
  - 1.3. Периодические синдромы детства, обычно предшествующие мигрени
    - 1.3.1. Циклические рвоты
    - 1.3.2. Абдоминальная мигрень
    - 1.3.3. Доброкачественное пароксизмальное головокружение детского возраста
  - 1.4. Ретинальная мигрень
  - 1.5. Осложнения мигрени
    - 1.5.1. Хроническая мигрень
    - 1.5.2. Мигренозный статус
    - 1.5.3. Персистирующая аура без инфаркта
    - 1.5.4. Мигренозный инфаркт
    - 1.5.5. Мигрень – триггер эпилептического припадка
  - 1.6. Возможная мигрень

1.6.1. Возможная мигрень без ауры

1.6.2. Возможная мигрень с аурой

1.6.3. Возможная хроническая мигрень.

В детском возрасте наиболее часто встречается мигрень без ауры. В соответствии с МКГБ-II для мигрени без ауры определены следующие диагностические критерии:

- A. По меньшей мере 5 приступов, отвечающих критериям B–D.
- B. Продолжительность приступов 4–72 ч (без лечения или при неэффективном лечении).
- C. Головная боль имеет как минимум две из следующих характеристик:
  - 1) односторонняя локализация;
  - 2) пульсирующий характер;
  - 3) интенсивность головной боли от средней до значительной;
  - 4) головная боль ухудшается от обычной физической активности или требует прекращения обычной физической активности.
- D. Головная боль сопровождается как минимум одним из следующих симптомов:
  - 1) тошнота и/или рвота;
  - 2) фотофобия или фонофобия.
- E. Не связана с другими причинами (нарушениями).

В развитии приступа мигрени без ауры можно выделить ряд стадий: продром, непосредственно болевая стадия цефалгии с ассоциированными симптомами, разрешение боли и постдром.

Наши клинические наблюдения при первоначальных приступах мигрени у детей и последующей оценкой в течение нескольких лет позволяют усомниться в значимости одного триггера в развитии приступа, так как наличие провоцирующего фактора у одного и того же ребенка в одном случае вызовет приступ, в другом случае – нет. Вероятно, по аналогии с эпилепсией существует определенный порог, и при суммации факторов развивается приступ.

Исходя из наших исследований, при длительном течении мигрени в детском возрасте первостепенное значение имеют психоэмоциональные провоцирующие факторы. Психотравмирующая ситуация, страх, тревога, гнев, обида и даже огорчение могут провоцировать не только приступ мигрени, но и вызывать психогенно-обусловленные головные боли. Существование нескольких разновидностей головной боли у одного и того же ребенка порой маскирует течение мигрени, частые цефалгии могут эмоционально истощать ребенка, формировать тревогу, «ожидание» приступа. По нашим наблюдениям, характер и течение мигренозных приступов у детей тяжелее, несмотря на короткую продолжительность атак. Приступы сопровождаются выраженными эмоциональными переживаниями и ярко выраженными вегетативными симптомами. Кроме того, примерно у 65% детей и подростков в межприступный период мигрени также отмечаются нарушения в работе вегетативной нервной системы, которые проявляются колебанием артериального давления с преобладанием пониженного, эпизодическими головными болями, метеочувствительностью и др.

В настоящее время этиологического лечения мигрени не существует. Препараты, используемые при лечении мигрени, можно разделить на несколько групп:

В литературе, посвященной проблеме мигрени, имеются работы о роли триггеров или провоцирующих факторов в возникновении атаки мигрени. В настоящее время описано около 60 различных факторов, провоцирующих приступ.



- 1) препараты для купирования приступа мигрени;
- 2) препараты для превентивного лечения мигрени;
- 3) вспомогательные препараты.

При выборе лекарственного средства для превентивного лечения следует руководствоваться безопасностью, возможностью применения в детском возрасте и, главным образом, эффективностью, влияющей на частоту приступов. В связи с этим ученые-фармакологи, неврологи постоянно ведут поиск новых лекарственных средств, которые могут использоваться при терапии мигрени.

Определяясь с выбором тактики ведения детей с частыми приступами мигрени, при которых в большинстве случаев провоцирующим фактором являются психоэмоциональные переживания, мы использовали препарат Ноофен® (действующее вещество  $\gamma$ -амино- $\beta$ -финилмасляной кислоты гидрохлорид, производное  $\gamma$ -аминомасляной кислоты и фенилэтиламина). Ноофен® обладает центральным ГАМК-эргическим действием, влияя через ГАМКБ-рецепторы на тормозные процессы в центральной нервной системе (ЦНС). Кроме того, препарат влияет на синтез и других медиаторов: дофамина, серотонина и др. Ноофен® положительно влияет на метаболические и биоэнергетические процессы в нервной клетке. Обоснованием в выборе препарата Ноофен® стал большой опыт клинического применения и многочисленные исследования в детской неврологии, педиатрии и детской психиатрии. Препарат имеет сертификат качества GMP, обладает минимальным спектром побочных эффектов, может назначаться детям самого раннего возраста, а также совместим с любыми группами лекарственных средств, в т.ч. с препаратами, используемыми для купирования мигренозной атаки.

Целью исследования было изучение динамики клинических, церебральных гемодинамических, электрофизиологических показателей при использовании Ноофена® в лечении мигрени у детей.

Критерии оценки безопасности определялись на основе субъективных и объективных явлений непереносимости (изменения артериального давления, общий анализ крови, анализ мочи). Субъективная переносимость регистрировалась при общей оценке переносимости пациентом на последнем визите после начала лечения. Суммарная оценка проводилась как сумма случаев проявления аллергических реакций, дискомфорта сразу после применения исследуемого препарата.

В исследование включили 58 детей с мигренью без ауры в возрасте от 9 до 15 лет. Длительность заболевания составила  $2,1 \pm 1,3$  года. Путем рандомизации пациенты разделены на две группы. Основная группа: 30 детей (18 мальчиков, 12 девочек), средний возраст –  $12 \pm 2,9$  года. Контрольная группа 28 детей (15 мальчиков, 13 девочек), сопоставимых по возрасту, тяжести клинических проявлений. Во всех случаях диагнозы соответствовали международным критериям диагностики мигрени. В исследование включались пациенты с частотой более двух приступов мигрени ежемесячно на протяжении двух последних месяцев. Важным условием являлось отсутствие тяжелых сопутствующих органических заболеваний ЦНС, отсутствие грубой органической патологии по данным нейровизуализации (компьютерная томография/магнитно-резонансная томография головного мозга), т.е. исключение симптоматического характера головной боли. Критерии исключения:

Основные группы препаратов, используемых для превентивной терапии мигрени: бета-блокаторы, антиконвульсанты, антидепрессанты.

- редкие эпизодические приступы мигрени;
- наличие тяжелых соматических заболеваний, требующих медикаментозной терапии (инсулин, кортикостероиды и т.д.);
- нарушение принципа непрерывности лечения в период исследования с длительностью перерыва более 7 дней, препятствующее оценке эффективности препарата;

задержка психоречевого развития, эпилепсия и другие неврологические заболевания, которые предусматривают затруднение понимания и сбора информации, конкурентное лечение другими препаратами.

Дизайн исследования включал оценку частоты приступов мигрени по дневникам головной боли, количество принятых таблеток для купирования приступа, оценку показателей церебральной гемодинамики (систолическую скорость кровотока по передним, средним, задним мозговым и базилярной артериям). Показатели регистрировались до и после лечения. Всем пациентам проводилась электроэнцефалография (ЭЭГ) по стандартной методике с функциональными пробами (ритмическая фотостимуляция, проба с гипервентиляцией в течение 3 мин, проба с открыванием глаз) в период частых приступов до курса терапии Ноофеном® и после курса лечения.

Дети основной группы получали Ноофен® по 250 мг 2 раза в день в течение 5 недель (35 дней). При развитии приступа разрешались препараты, купирующие атаку мигрени. Пациенты контрольной группы принимали только препараты для купирования приступов.

Результаты лечения по количественным оценочным шкалам и количественные параклинические показатели обработаны с помощью программ Excel и Statistica 6.0. Рассчитывали среднее арифметическое и стандартное отклонение. При нормальном распределении степень достоверности определяли с помощью t-критерия Стьюдента. За уровень статистической достоверности принимали результаты при  $p < 0,05$ .

Клинические результаты оценивались через 2 месяца от начала приема препарата: выявлено, что в основной группе по сравнению с контрольной достоверно отмечалось уменьшение количества приступов мигрени без ауры (табл. 1).

По данным дневников головной боли проведен анализ количества принятых за 2 месяца препаратов, купирующих атаку. В основной группе отмечается статистически достоверное уменьшение количества принятых препаратов, что наряду с уменьшением количества атак может указывать на клинически положительный эффект от приема Ноофена®. Результаты данных приведены в гистограммах (рис. 1, 2), по оси X указано количество принятых таблеток.

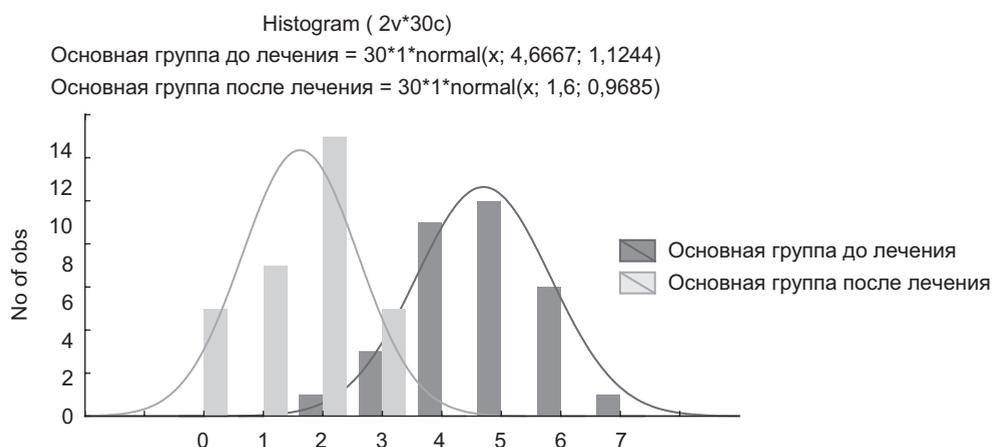
**Таблица 1**  
**Динамика частоты приступов мигрени без ауры в основной и контрольной группе до курсового приема Ноофена® и после**

| Группа             | Частота приступов в течение 2 месяцев до приема Ноофена® | Частота приступов за 2 месяца с начала приема препарата |
|--------------------|--|---|
| Основная (n=30)    | 4 ± 1,5  | 1,25 ± 0,5  |
| Контрольная (n=28) | 4 ± 1,25   | 3 ± 1   |

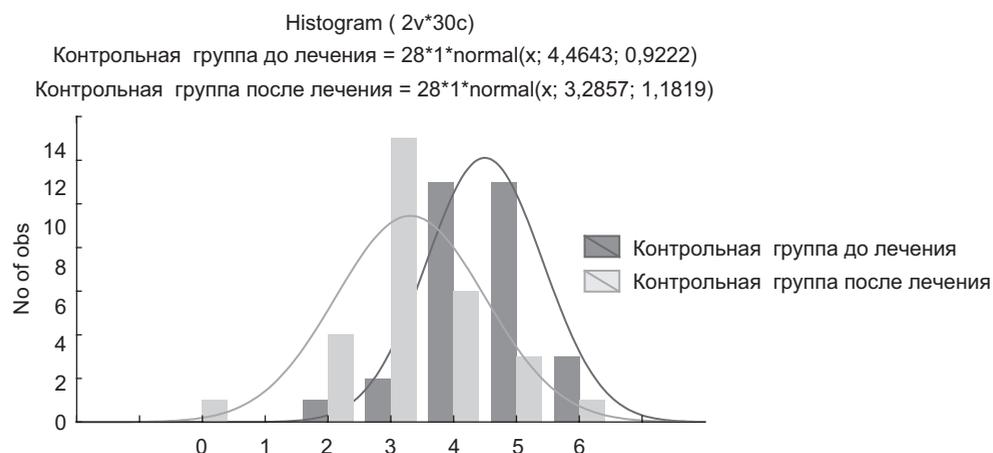


При проведении транскраниальной доплерографии оценивалась линейная скорость, поскольку этот показатель является основной количественной характеристикой мозгового кровотока. При этом наименее вариабельной считается систолическая (пиковая) скорость. Результаты сравнивались с возрастными показателями у здоровых детей (Bode H., 1988).

Также анализировалась асимметрия скорости кровотока по средним мозговым артериям (как наименее вариабельный показатель), которая выражалась в процентах. По данным Росина Ю.А. (2004 г.), у здоровых детей асимметрия скорости кровотока в средней мозговой артерии (СМА), задней мозговой артерии, внутренней сонной артерии не превышает 10%.



**Рис. 1. Количество принятых таблеток (за 2 месяца) для купирования приступа мигрени детьми основной группы**



**Рис. 2. Количество принятых таблеток (за 2 месяца) для купирования приступа мигрени детьми контрольной группы до исследования и после**

По нашим данным, при обследовании детей во время учащения атак мигрени даже в межприступный период отмечается изменение показателей церебральной гемодинамики, но статистически достоверно отмечено увеличение систолической (линейной) скорости кровотока ( $M \pm SD$ , см/с) по СМА. Для сравнения взята систолическая скорость кровотока по СМА у здоровых детей в возрасте 10–16,9 лет (Bode H., 1988 г.) –  $129 \pm 17$  см/с. Результаты представлены в табл. 2.

На изменение церебральной гемодинамики у детей с мигренью без ауры в период учащения атак указывает и асимметрия показателей кровотока по СМА. Отмечена большая вариабельность в основной группе – от 2% до 45%, в контрольной – соответственно от 1,8% до 32%. Результаты представлены на рис. 3.

У детей контрольной группы достоверных изменений не отмечалось (рис. 4).

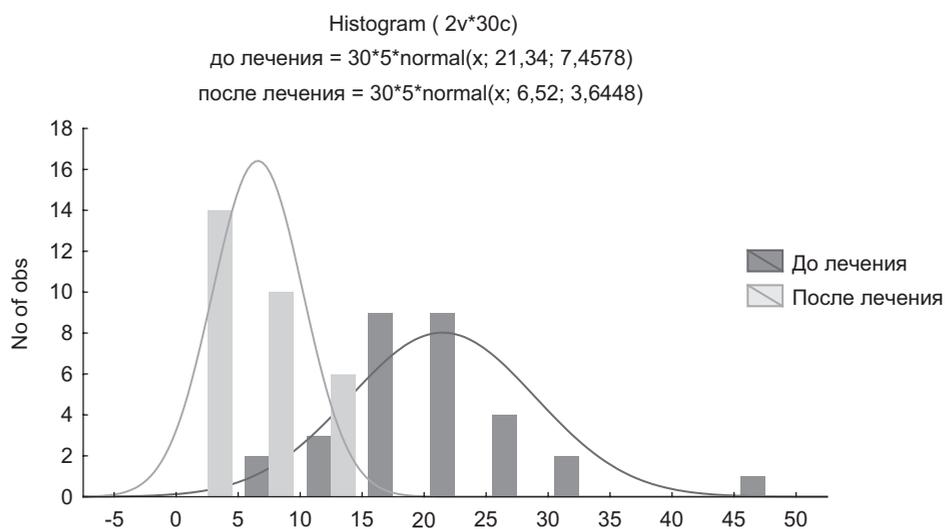
Анализ данных фоновой записи ЭЭГ показал, что в подавляющем большинстве случаев выявлялись неспецифические изменения биоэлектрической активности головного мозга в виде снижения амплитуды и нерегулярности альфа-ритма, преобладания быстрых волн, сглаженности зональных различий. При этом в период частых приступов, до приема Ноофена® показатели фоновой ЭЭГ были нормальные или близкие к норме в основной группе ( $n=30$ ) только у 10 (33,3%) детей, в контрольной группе ( $n=28$ ) – лишь у 9 (32,1%). Пароксизмальная активность в фоне в виде единичных вспышек острых волн определялась в основной группе у 15 детей (50%); из них при пробе с гипервентиляцией у 6 (20%) выявлялась пароксизмальная активность, которая была представлена в основном билатеральными высокоамплитудными альфа- и тета-дельта-волн с акцентом в лобно-височных, затылочных отделах. У 5 детей (16,6%) выявлялись вспышки билатерально-синхронных разрядов. В контрольной группе пароксизмальная активность в фоне в виде единичных вспышек острых волн определялась у 13 (46,4%) детей, у 6 (21,4%) отмечалась значительная межполушарная асимметрия в затылочных отведениях. В динамике, после курсового приема Ноофена®, в основной группе отмечалось улучшение, при этом показатели фоновой ЭЭГ нормальные или близкие к норме регистрировались у 23 (76,6 %) человек, в контрольной группе – соответственно у 13 (46,4%).

Итак, полученные результаты свидетельствуют о нарушении церебральной гемодинамики у детей с частыми атаками мигрени без ауры.

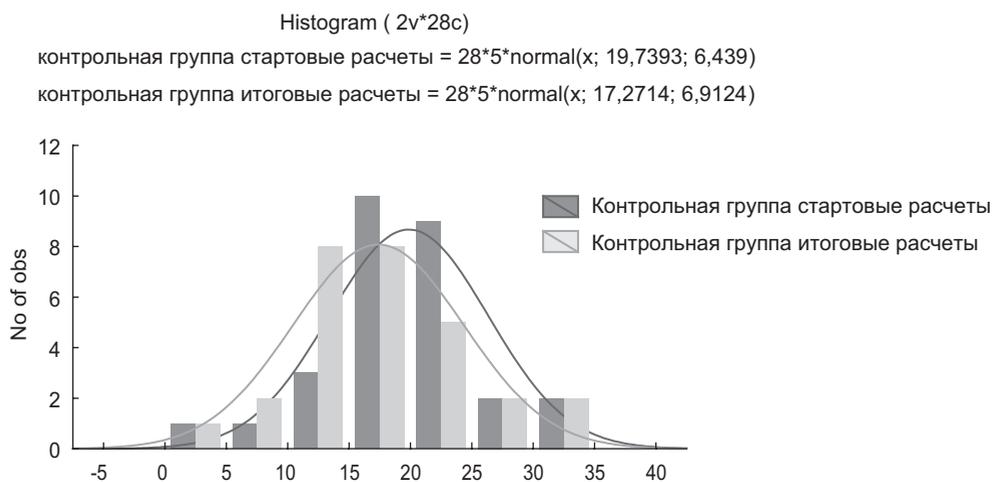
**Таблица 2**

**Систолическая скорость кровотока ( $M \pm SD$ , см/с) по средним мозговым артериям (S – слева, D – справа) до и после лечения**

| Опытная группа (n=30)  |            |   |            | Контрольная группа (n=28)   |            |   |            |
|--|------------|---|------------|---|------------|---|------------|
| Систолическая скорость кровотока ( $M \pm SD$ , см/с) до лечения |            | Систолическая скорость кровотока ( $M \pm SD$ , см/с) после лечения |            | Систолическая скорость кровотока ( $M \pm SD$ , см/с) при первом исследовании |            | Систолическая скорость кровотока ( $M \pm SD$ , см/с) при втором исследовании |            |
| Левая СМА  | Правая СМА | Левая СМА   | Правая СМА | Левая СМА   | Правая СМА | Левая СМА   | Правая СМА |
| 131 ± 12   | 148 ± 24   | 125 ± 13  | 130 ± 12   | 135 ± 20  | 142 ± 16   | 134 ± 24  | 138 ± 14   |



**Рис. 3. Встречаемость и степень выраженности асимметрии скорости кровотока у детей основной группы до лечения и после**



**Рис. 4. Встречаемость и степень выраженности асимметрии скорости кровотока у детей контрольной группы**

Высокая частота приступов мигрени без ауры у детей, вероятно, является отражением корковой гипервозбудимости. Включение  $\gamma$ -амино- $\beta$ -финилмасляной кислоты гидрохлорид (Ноофен®) в комплексную терапию мигрени без ауры у детей может способствовать уменьшению количества приступов, влияя на церебральную гемодинамику, нейрональную активность и психоэмоциональный фон ребенка, что улучшает качество жизни и позволяет рекомендовать данное лекарственно средство для более широкого применения.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Амелин, А.В., Игнатов, Ю.Д., Скоромец, А.Л. Мигрень. – СПб.: Мед. изд-во, 2001. – 200 с.
2. Бут, Г. Эволюция взглядов на причины развития мигрени // Международный неврологический журнал. – 2009. – № 5. – С. 119–120.
3. Гузева, В.И. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – С. 511–524.
4. Жулев, Н.М., Пустозеров, В.Г., Полякова, Л.А., Жулев, С.Н. Цефалгии. Головная боль (диагностика и лечение). – СПб.: ЗАО «ХОКА», 2007. – 135 с.
5. Осипова, В.В. Качество жизни при мигрени: роль коморбитных нарушений // Боль. – 2005. – № 1. – С. 45–46.
6. Садох, К.А. Диагностика и лечение мигрени // ARS MEDICA. – 2009. – № 3 (13). – С. 30–40.
7. Феничел, Д.М. Педиатрическая неврология: Основы клинической диагностики: пер. с англ. – М.: ОАО «Издательство медицина», 2004. – 640 с.
8. Шанько, Г.Г., Бондаренко, Е.С. Неврология детского возраста. – Минск. – 1990. – С. 435–446.
9. Barea, L.M., Tannhauser, M., Rotta, N.T. An epidemiologic study of headache among children and adolescents of southern Brazils // Cephalalgia. – 1996. – Vol. 16. – P. 545–549.
10. Bille, B. Migraine and tension-type headache in children and adolescents // Cephalalgia. – 1996. – Vol. 16. – P. 78–80.
11. Maytal, J., Young, M., Schechter, A., Lipton, R. Pediatric migraine and the International Headache Society criteria // Neurology. – 1997. – Vol. 48. – P. 602–607.
12. Mortimer, M.J., Kay, J., Jaron, A. Childhood migraine in general practice: clinical features and characteristics // Ibid. – 1992. – Vol. 12. – P. 238–243.
13. Sillanpaa, M., Antilla, P. Increasing prevalence of headache in 7-year-old school children / Headache. – 1996. – Vol. 36. – P. 466–470.
14. Stewart, W., Linet, M., Celentano, D. et al. Age and sex specific incidence rates of migraine with and without visual aura // Am. J. Epidemiol. – 1991. – Vol. 134. – P. 1111–1120.
15. Rahmann, A., Wienecke, T., Hansen, J.M., Fahrenkrug, J., Olesen, J., Ashina, M. Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilation, but does not induce migraine // Cephalalgia. – 2008, 28: 226–236.

---

Поступила в редакцию 27.02.2013 г.

Контакт:

e-mail: ira\_jevner@tut.by