

А.В.Амелин, Ю.Д.Игнатов,
А.А.Скоромец, А.Ю.Соколов

МИГРЕНЬ

ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Руководство для врачей

4-е издание



Москва
«МЕДпресс-информ»
2017

УДК 616.857

ББК 56.12

А61

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Книга предназначена для медицинских работников.

Авторы:

Амелин Александр Витальевич – докт. мед. наук, проф. кафедры неврологии с клиникой СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, зав. лабораторией нейрофизиологии и фармакологии обезболивания Института фармакологии им. А.В.Вальдмана, руководитель центра диагностики и лечения головной боли СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; **Игнатов Юрий Дмитриевич** – академик РАМН, докт. мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, директор Института фармакологии им. А.В.Вальдмана; **Скоромец Александр Анисимович** – академик РАМН, докт. мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, лауреат государственной премии Молдовы, зав. кафедрой неврологии с клиникой СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; **Соколов Алексей Юрьевич** – канд. мед. наук, м.н.с. лаборатории экспериментальной фармакологии цефалгий отдела нейрофармакологии Института фармакологии им. А.В.Вальдмана, ассистент кафедры фармакологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, м.н.с. лаборатории кортико-висцеральной физиологии Института физиологии РАН.

Рецензенты:

Гусев Евгений Иванович – академик РАМН, докт. мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии РГМУ им. Н.И.Пирогова; **Сапронов Николай Сергеевич** – член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, зав. отделом нейрофармакологии им. С.В.Аничкова Института экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург.

Амелин А.В.

А61 Мигрень. Патогенез, клиника, фармакотерапия : руководство для врачей / А.В.Амелин, Ю.Д.Игнатов, А.А.Скоромец, А.Ю.Соколов. – 4-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2017. – 256 с. : ил.

ISBN 978-5-00030-534-8

В книге рассмотрены исторические и современные нейрофизиологические, нейрохимические и клинические аспекты мигрени. Проанализированы основные проблемы диагностики мигрени и других острых и хронических головных болей. Обсуждены причины гипердиагностики симптоматических головных болей и необоснованного применения некоторых методов инструментальной диагностики. На основе международных исследований и собственного опыта проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности лекарственных средств, используемых при лечении мигрени, сформулированы рекомендации по их рациональному выбору.

Книга предназначена для неврологов, терапевтов, клинических фармакологов, нейрофизиологов.

УДК 616.857

ББК 56.12

ISBN 978-5-00030-534-8

© Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А., Соколов А.Ю., 2011

© Оформление, оригинал-макет. Издательство «МЕДпресс-информ», 2011

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	6
Введение	8
Глава 1. История развития представлений о мигрени и основные теории ее патогенеза	9
Глава 2. Анатомо-физиологическая характеристика структур, участвующих в патогенезе краниоваскулярной боли	21
2.1. Сегментарный уровень	21
2.1.1. Тригеминоваскулярная система	21
2.1.2. Тригеминоцервикальный комплекс	24
2.1.3. Тригеминомоторные рефлексы	30
2.1.4. Тригеминопарасимпатическая система	31
2.2. Надсегментарный уровень	33
2.2.1. Таламус	33
2.2.2. Гипоталамус	35
2.2.3. Эндогенная антиноцицептивная система	38
2.2.4. Кора головного мозга	43
2.3. Роль сенситизации в патогенезе мигрени и механизмы ее развития	47
Глава 3. Нейрохимические механизмы патогенеза краниоваскулярной боли	51
3.1. Серотонин	51
3.1.1. Рецепторы 5-НТ ₁ -типа	51
3.1.2. Рецепторы 5-НТ ₂ -типа	54
3.1.3. Рецепторы 5-НТ ₃ - и 5-НТ ₇ -типа	55
3.2. Пептид, связанный с геном кальцитонина	56
3.3. Глутамат	59
3.4. Дофамин	63
3.5. Ацетилхолин, вазоактивный интестинальный пептид и активирующий аденилатциклазу гипофизарный полипептид ..	66
3.6. Норадреналин	70
3.7. Нейропептид Y	75
3.8. Пурины	77
3.9. Монооксид азота	79
3.10. γ -аминомасляная кислота	82
Глава 4. Классификация, распространенность и генетика мигрени	85
4.1. Международная классификация головных болей (2004)	85

4.2. Распространенность мигрени	87
4.3. Социально-экономические аспекты мигрени	89
4.4. Генетика мигрени	91
4.5. Связь с другими болезнями	92
4.6. Мигрень как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний	94
Глава 5. Клиническая характеристика и разновидности мигрени	99
5.1. Мигрень без ауры	99
5.2. Мигрень с аурой	101
5.3. Периодические синдромы детского возраста, часто предшествующие мигрени (МКГБ-II: 1.3; МКБ-10: G43.82)	103
5.4. Осложнения мигрени	105
5.5. Менструальная мигрень	106
5.6. Факторы, провоцирующие приступы мигрени (триггеры мигрени)	110
5.7. Распространенные мифы о мигрени	112
Глава 6. Дифференциальный диагноз мигрени	113
6.1. Дифференциальная диагностика мигрени и симптоматических головных болей	113
6.2. Дифференциальная диагностика мигрени и других видов первичных головных болей	121
Глава 7. Лечение приступа мигрени	126
7.1. Характеристика отдельных классов препаратов	126
7.1.1. Противорвотные средства	126
7.1.2. Анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства	129
7.1.3. Комбинированные препараты	135
7.1.4. Агонисты 5-HT _{1B/1D} -рецепторов (триптаны)	136
7.1.5. Сравнительная эффективность триптанов, нестероидных противовоспалительных средств и их комбинации	146
7.1.6. Антагонист рецепторов пептида, связанного с геном кальцитонина	149
7.2. Тактика лечения приступа мигрени	150
Глава 8. Профилактическое лечение частых приступов мигрени	155
8.1. Цель, показания, общие принципы	155
8.2. Выбор препаратов для межприступного лечения	158
8.3. Клиническая характеристика отдельных классов препаратов	161
8.3.1. Антиконвульсанты	161
8.3.2. β -адреноблокаторы	164
8.3.3. Антидепрессанты	165
8.3.4. Блокаторы кальциевых каналов	167
8.3.5. Агонисты α_2 -адренорецепторов	167
8.3.6. Антагонисты серотонина	168

Глава 9. Хроническая мигрень и другие хронические головные боли	170
9.1. Распространенность и диагностика хронических головных болей	170
9.1.1. Хроническая мигрень (МКГБ-II: 1.5.1; МКБ-10: G43.3)	173
9.1.2. Хроническая головная боль напряжения (МКГБ-II: 2.3; МКБ-10: G44.2)	175
9.1.3. Головная боль при избыточном применении лекарственных средств (абзусная головная боль)	176
9.1.4. Хроническая пароксизмальная гемикрания (МКГБ-II: 3.2.2; МКБ-10: G44.03)	179
9.1.5. Новая ежедневная (изначально) персистирующая головная боль (МКГБ-II: 4.8; МКБ-10: G44.2)	180
9.1.6. Хроническая посттравматическая головная боль (МКГБ-II: 5.2; МКБ-10: G44.3)	181
9.1.7. Цервикогенная головная боль (МКГБ-II: 11.2.1; МКБ-10: G44.841)	183
9.2. Проблемы диагностики первичных и симптоматических форм хронической ежедневной головной боли	186
9.3. Патофизиология хронических ежедневных головных болей ...	190
9.4. Стратегия лечения хронических ежедневных головных болей	196
Литература	213

ВВЕДЕНИЕ

Лечение головной боли, и в частности мигрени, до настоящего времени продолжает оставаться одной из актуальных и чрезвычайно трудных проблем медицины. Одно из направлений, позволяющих ее решить, – проведение фундаментальных исследований, посвященных изучению патогенеза мигрени и механизмов действия препаратов, применяемых для ее лечения. Разработка рационального лечения мигрени, основанного на научно обоснованном применении лекарственных препаратов, может стать дальнейшей ступенью прогресса в понимании сути этого заболевания. Широкое распространение мигрени и важное медико-социальное значение этого заболевания инициировало широкомасштабное экспериментально-клиническое изучение, в результате чего была сформулирована новая тригеминоvascularная теория мигрени, концептуальную основу которой составили последние достижения в исследовании взаимоотношения сосудов мозга, твердой мозговой оболочки и нервной системы. Сформированы новые представления о роли распространяющейся корковой депрессии, стволовых структур мозга и сенситизации в механизмах формирования приступа и хронизации мигрени. Получены новые данные о нейрохимических механизмах мигрени, и на их основе синтезированы новые лекарственные средства. В течение последних десятилетий вопросы патогенеза и лечения мигрени являются предметом широкой и оживленной дискуссии, изучения и клинической проверки и привлекают неврологов, фармакологов, нейрофизиологов. Эти проблемы в настоящее время исследуют многие лаборатории, научные центры, институты за рубежом и в нашей стране.

ГЛАВА 1. ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О МИГРЕНИ И ОСНОВНЫЕ ТЕОРИИ ЕЕ ПАТОГЕНЕЗА

Жившие тысячи лет назад люди считали мигрень проявлением периодического буйства злых духов внутри головы. Колдовские заклинания и трепанация черепа для «изгнания духов» были основными методами лечения этой головной боли вплоть до середины XVII в. (Rapoport A., Edmeads J., 2000). В Древнем Египте к голове страдающего цефалгией крепко привязывали глиняную фигуру священного крокодила, пасть которого набивали целебными травами, и, согласно сохранившимся на древних папирусах свидетельствам, этот метод действительно облегчал боль (см. рис. 1.1). Наши современники во время приступа мигрени так же крепко стягивают голову полотенцем. Как в древности, так и сейчас механическое сдавление поверхностных артерий головы уменьшает полнокровие чрезмерно расширенных сосудов и временно облегчает боль (Амелин А.В. и др., 2001; Villalón C.M. et al., 2003a).

Примерно за 400 лет до н.э. Гиппократ предположил, что головная боль является не божьей карой, а заболеванием, развивающимся «вследствие вредных испарений, восходящих из желудка к голове». Он же впервые описал симптомы зрительной ауры при мигрени. Много лет спустя, в I в. н.э., древнегреческий врач Аретей Каппадокийский впервые детально описал похожую на мигрень головную боль и назвал ее «гетерокранией» (от греч. *heteros* – иной, различный и *kranion* – череп). Аретей указывал на светобоязнь как на характерный для мигрени симптом. Римский врач и философ Авл Корнелий Цельс обратил внимание на то, что приступ мигренозной головной боли может быть спровоцирован рядом факторов внешней среды.

Во II в. н.э. Клавдий Гален описал «болезненное расстройство, поражающее половину головы», и впервые назвал его «гемикранией». Этот термин впоследствии трансформировался в «мигрень». Будучи великолепным анатомом, Гален считал, что в основе односторонней локализации боли лежит особенность строения твердой мозговой оболочки. Он утверждал, что именно серп мозга не дает мигрени распространиться на другую половину головы. Ученый предлагал лечить болезнь с помощью диеты, физических упражнений, водных процедур и кровопускания (Rapoport A., Edmeads J., 2000). Гален разделял взгляды Гиппократа на «желудочные» причины возникновения мигрени, и эта концепция просуществовала вплоть до XVII в. В 1664 г.

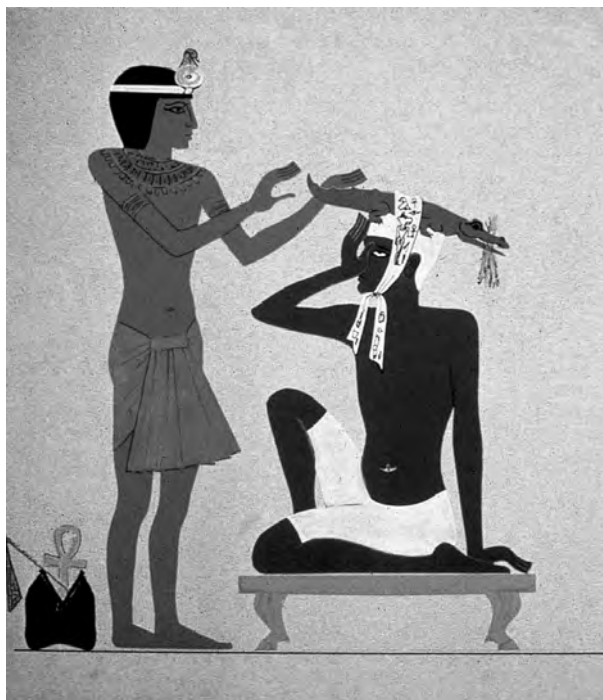


Рис. 1.1. Рисунок с древнеегипетского папируса (около 2500 лет до н.э.), на котором изображен способ лечения головной боли. Голову страдальца сильно стягивали бандажом, предварительно поместив под него глиняную фигуру священного крокодила. Врач при этом произносил молитву, взывая к богам о милости к больному. (Цит. по: *Atlas of Migraine and other headaches* / S.D.Selberstein, M.A.Stiles, W.B.Young (Eds). – 2005.)

английский врач Томас Виллис впервые постулировал, что головная боль возникает вследствие расширения интракраниальных сосудов. Для подтверждения своей гипотезы он ссылался на факты уменьшения интенсивности боли после сдавливания поверхностной височной артерии. Томас Виллис считается основоположником сосудистой теории мигрени, монополизм которой просуществовал вплоть до 70-х годов XIX в.

В 1873 г. Эдвард Ливинг впервые выдвинул концепцию головной боли как первичного нейрогенного нарушения (Shibata K., 2005). Он предположил, что мигрень возникает вследствие «нервного волнения, развивающегося из зрительного бугра», но, в отличие от сосудистой теории, его гипотеза в то время так и не получила фактического подтверждения (Villalón С.М. et al., 2003а). Сторонники сосудистой и нейрогенной теорий вели ожесточенные споры до 1898 г., когда Пауль Мебиус предположил, что в основе приступа мигрени лежит сочетанная дисфункция мозга и его сосудов, и это вполне соответствует современным представлениям о патогенезе этой цефалгии.

В конце XIX в. сторонники сосудистой теории мигрени получили серьезную поддержку своих взглядов. В 1883 г. немецкий врач Альберт Эуленберг впервые использовал подкожную инъекцию вытяжки из спорыньи, обладающей сильным сосудосуживающим свойством, с целью облегчения головной боли. В 1894 г. в США Уильям Томсон предложил принимать внутрь жидкий экстракт спорыньи как эффективное средство лечения мигрени (Thomson W.H., 1894), а англичанин Харри Кампбелл описал антимигренозный эффект спорыньи в медицинском учебнике. Практикующие врачи поначалу настороженно отнеслись к столь прогрессивным идеям, опасаясь возникновения эрготизма. Тем не менее выделенный



Рис. 1.2. Гарольд Вольф (1898–1962).

Артуром Столлом в 1918 г. первый алкалоид спорыньи – эрготамин – был позже успешно внедрен в клиническую практику (Stoll A., 1920).

В 1930-х годах идею сосудистой теории мигрени продолжил развивать Гарольд Вольф (рис. 1.2), который считается первым исследователем мигрени на научной основе (Villalón C.M. et al., 2003a). Он рассматривал это заболевание как внезапно развивающийся генерализованный «срыв» вазомоторной регуляции, проявляющийся лабильностью тонуса интра- и экстракраниальных сосудов. С позиций этой теории, аура при мигрени обусловлена локальным спазмом церебральных сосудов и развитием ишемии участка мозга с появлением разнообразной очаговой неврологической симптоматики. Головная боль при мигрени является следствием избыточной дилатации интра- и экстракраниальных сосудов, а периодическое растяжение сосудистой стенки в такт сокращениям сердца приводит к активации болевых рецепторов и придает головной боли пульсирующий характер. В подтверждение своей теории Вольф приводил данные большого количества наблюдений, когда механическая компрессия наружной височной артерии или назначение обладающего вазоконстрикторным эффектом эрготамина приводили к ослаблению боли во время мигренозного приступа (Wolff H.G., 1948, 1963) (см. рис. 1.3). Кроме этого, Вольф вместе с Пенфилдом и Рэем в нейрохирургических исследованиях показали, что основными источниками головной боли являются синусы твердой мозговой оболочки и ряд крупных церебральных и менингеальных сосудов (Penfield W., McNaughton F.L., 1940; Ray B.S., Wolff H.G., 1940). В 1960-е годы Хартвиг Хейк дополнил теорию Вольфа, высказав предположение о том, что головная боль при мигрени связана с ишемической гипоксией мозга, развивающейся в результате открытия артериовенозных шунтов

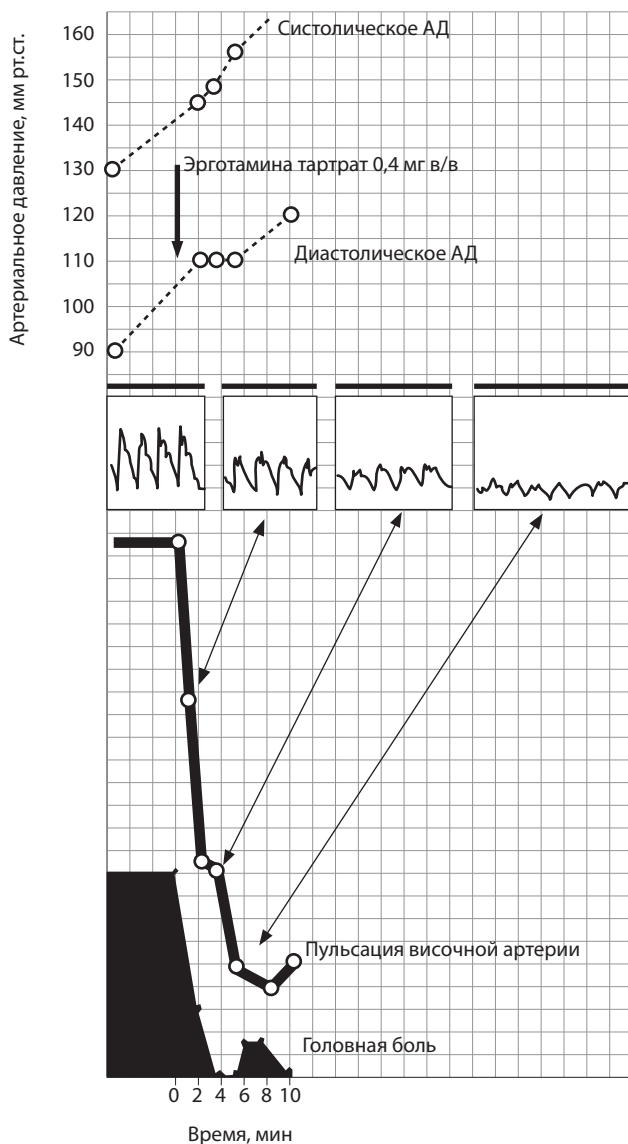


Рис. 1.3. Влияние эрготамина на пульсацию височной артерии и головную боль при мигрени (Graham J.R., Wolff H.G., 1938).

и «выключения» из системы кровообращения микроциркуляторного русла. Кроме этого, сброс крови в сеть венозных сосудов головы приводит к их избыточному растяжению, обуславливая у ряда пациентов давящий, ломящий, а не только пульсирующий характер боли (Neusck H., 1962, 1981). Таким образом, к началу 1980-х годов сосудистая теория считалась доминирующей и практически не подвергалась сомнению.

Основанием для реставрации постулированной Ливингом в XIX в. нейрогенной теории мигрени послужили исследования Джеса Олесена и его научной группы. В 1981 г., применив радиоактивный ксенон для оценки мозгового кровотока во время приступа мигрени, они показали, что волна олигемии мозга начинается в затылочной области и распространяется до центральной извилины со скоростью, приблизительно соответствующей скорости распространения нейрональной корковой депрессии, описанной Лео еще в 1944 г. (Olesen J. et al., 1981a) (рис. 1.4). Полученные данные дали основание полагать, что сосудистые изменения во время мигрени могут быть вторичными и инициироваться нейрогенными механизмами. Пред-

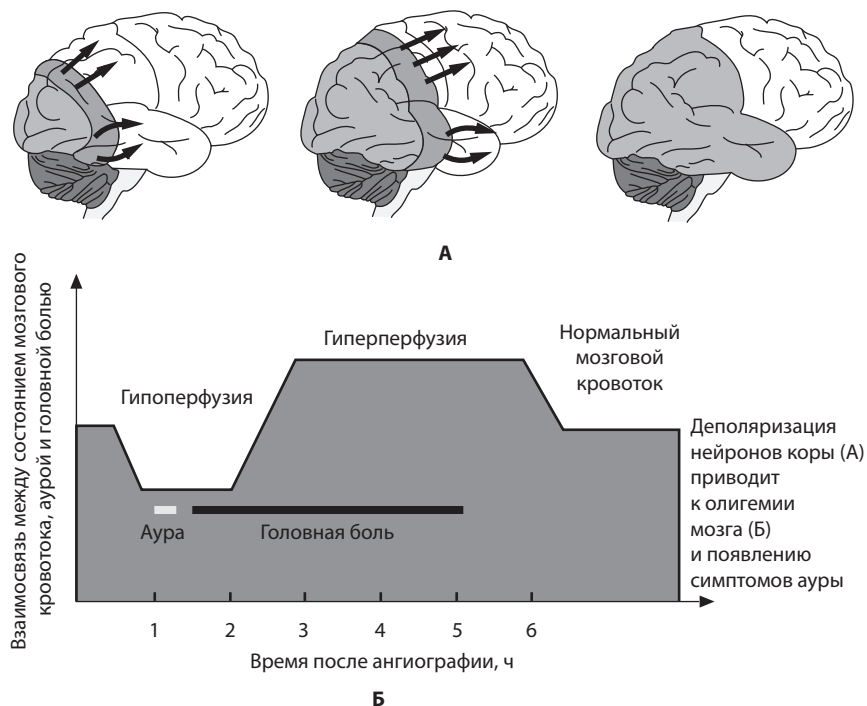


Рис. 1.4. Распространяющаяся корковая депрессия Лео и изменения мозгового кровотока. (Цит. по: Atlas of Migraine and other headaches / S.D.Selberstein, M.A.Stiles, W.B.Young (Eds). – 2005.)

и «выключения» из системы кровообращения микроциркуляторного русла. Кроме этого, сброс крови в сеть венозных сосудов головы приводит к их избыточному растяжению, обуславливая у ряда пациентов давящий, ломящий, а не только пульсирующий характер боли (Neuck H., 1962, 1981). Таким образом, к началу 1980-х годов сосудистая теория считалась доминирующей и практически не подвергалась сомнению.

Основанием для реставрации постулированной Ливингом в XIX в. нейрогенной теории мигрени послужили исследования Джеса Олесена и его научной группы. В 1981 г., применив радиоактивный ксенон для оценки мозгового кровотока во время приступа мигрени, они показали, что волна олигемии мозга начинается в затылочной области и распространяется до центральной извилины со скоростью, приблизительно соответствующей скорости распространения нейрональной корковой депрессии, описанной Лео еще в 1944 г. (Olesen J. et al., 1981a) (рис. 1.4). Полученные данные дали основание полагать, что сосудистые изменения во время мигрени могут быть вторичными и инициироваться нейрогенными механизмами. Пред-

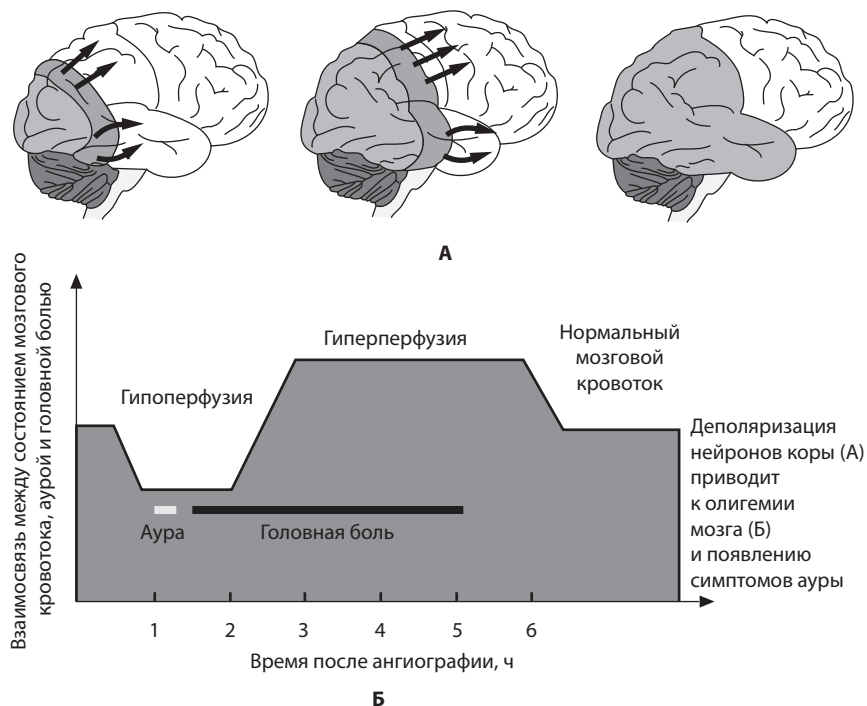


Рис. 1.4. Распространяющаяся корковая депрессия Лео и изменения мозгового кровотока. (Цит. по: Atlas of Migraine and other headaches / S.D.Selberstein, M.A.Stiles, W.B.Young (Eds). – 2005.)

шествующие приступу головной боли жажда, булимия, извращение вкуса, эмоциональная лабильность, сонливость, задержка жидкости, повышенная утомляемость скорее отражают дисфункцию ряда подкорковых структур мозга, нежели являются следствием ишемии, развивающейся в бассейне конкретной мозговой артерии (Olesen J. et al., 1981b). Вскоре было показано, что электрическая стимуляция структур ствола мозга вызывает у кошек и обезьян изменения мозгового кровотока, сопоставимые с его нарушениями во время приступа мигрени, что существенно укрепило позиции нейрогенной теории (Lance J.W. et al., 1983).

Вторая попытка интеграции сосудистой и нейрогенной теорий мигрени была предпринята американским ученым Майком Москowitzом. В 1984 г. он предложил тригеминоваскулярную (нейрососудистую) теорию мигрени, согласно которой в основе формирования приступа болезни лежит нарушение взаимодействия между системой тройничного нерва, экстра- и интракраниальными сосудами и ЦНС. При этом роль тройничного нерва не ограничивается проведением сенсорной информации от болевых рецепторов интра- и экстракраниальных структур в мозг. Он показал, что основным патогенетическим механизмом развития головной боли при мигрени является асептическое нейрогенное воспаление, развивающееся в периваскулярных участках мозговых оболочек за счет высвобождения из чувствительных окончаний тройничного нерва вазоактивных и воспалительных нейропептидов (Moskowitz M.A., 1984) (рис. 1.5).

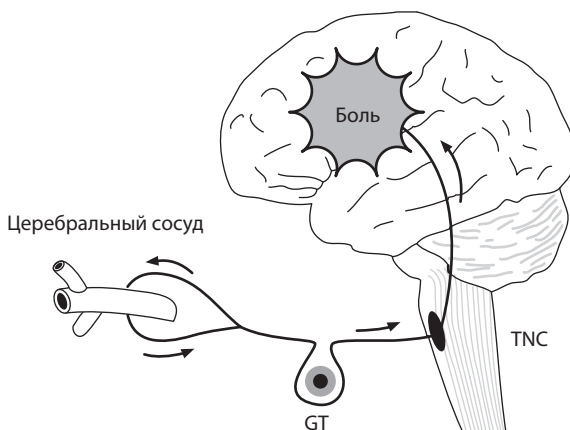


Рис. 1.5. Схематическая иллюстрация роли тройничного нерва в патогенезе мигрени, выполняющего связующую функцию между церебральными артериями и венами и стволовыми чувствительными ядрами, а также инициирующего развитие нейрогенного асептического воспаления (менингovasкулита). *GT* – тройничный узел (ganglion trigeminale); *TNC* – каудальное ядро тройничного нерва (trigeminal nucleus caudalis) (Edvinsson L., Uddman R., 2005).

В настоящее время тригеминоваскулярная теория признается большинством исследователей мигрени, но подвергается существенным изменениям и дополнениям в свете новых клинических и экспериментальных наблюдений. За последнее десятилетие были получены новые данные о роли периферической и центральной сенситизации, вегетативных нервов, надсегментарных структур, антиноцицептивной системы и коры в механизмах развития мигрени и других цефалгий (Амелин А.В. и др., 2001; May A., 2003; Glaubic-Latka M. et al., 2004; Edvinsson L., Uddman R., 2005; Goadsby P.J., 2005a, b, 2007b). На основе тригеминоваскулярной теории мигрени созданы новые высокоэффективные антимигренозные средства и ожидается появление новых препаратов.

Согласно современным взглядам, мигрень представляет собой нейрососудистую патологию, т.е. первичную дисфункцию головного мозга с вторичными сосудистыми реакциями (Амелин А.В. и др., 2001; Goadsby P.J. et al., 2009a; Messlinger K., 2009). В патогенезе этого заболевания «исполнительная» функция тройничного нерва прямо или опосредованно контролируется стволовыми и корковыми структурами, часто именуемыми «генераторами мигрени». Генетически детерминированные и приобретенные нейрофизиологические и нейрохимические нарушения в этих структурах проявляются манифестацией и хронизацией мигрени, а активация «генераторов мигрени» может инициироваться различными внешними и внутренними триггерами. Следует признать, что, несмотря на большую значимость и очевидную первостепенность дисфункции ЦНС при мигрени, конечным звеном патогенеза, реализующим приступ головной боли, являются интракраниальные кровеносные сосуды.

Впервые на то, что некоторые факторы внешней среды и организма способны провоцировать приступ мигрени, обратил внимание древнеримский целитель Цельс, а спустя пять столетий турецкий врач Александр Тралианус составил их перечень, включив в него шум, крик, яркий свет, вино и острые запахи. Наши современники к наиболее частым провокаторам мигрени относят стресс, определенные периоды менструального цикла, длительные перерывы в приеме пищи, некоторые продукты питания, изменения погоды, нарушения сна, запахи, боли в шее, алкоголь, курение, свет, физическую или сексуальную активность (Kelman L., 2007).

Не вполне ясно, каким образом различные по своей природе триггеры вызывают развитие мигренозного приступа. Предполагается, что красное вино провоцирует мигренозную атаку через механизм образования монооксида азота (NO), подобно нитроглицерину. Содержащиеся в вине полифенолы вызывают экспрессию эндотелиальной NO-синтазы с последующим высвобождением NO и расширением интракраниальных сосудов (Leikert J.F. et al., 2002). Известно, что этанол активирует капсаициновые рецепторы чувствительных окончаний тройничного нерва с последующим высвобождением провоспалительных и сосудорасширяющих нейропептидов (пептида, связанного с геном кальцитонина, и нейрокина А) и расширением менингеальных артерий (Nicoletti P. et al., 2008).

Многие триггеры разными путями могут активировать гипоталамические, лимбические и корковые структуры мозга, участвующие в инициации приступа мигрени. В частности, запахи стимулируют обонятельную кору, голодание и нарушения сна – латеральный гипоталамус, стресс повышает активность нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса, центрального серого вещества и ядра терминальной полоски. Все указанные образования имеют прямые проекции в верхнее слюноотделительное ядро и увеличивают активность его клеток. В свою очередь, парасимпатические преганглионарные нейроны верхнего слюноотделительного ядра индуцируют интракраниальную вазодилатацию через постганглионарные нейроны крылонёбного узла, что вызывает раздражение менингеальных чувствительных окончаний первичных афферентных нейронов тройничного узла. Ноцицептивная информация от твердой мозговой оболочки передается в спинномозговое ядро тройничного нерва по волокнам, идущим преимущественно в составе глазного нерва. По тройнично-таламическому пути болевой поток передается нейронам таламуса, а затем по таламокорковым путям в соматосенсорную кору для восприятия боли (рис. 1.6) (Burstein R., Jakubowski M., 2005). Доказано участие орексин- и дофаминергических нейронов заднелатерального гипоталамуса в модулировании сенсорной информации в тригеминоцеребральном комплексе и развитии нейrogenного воспаления в твердой мозговой оболочке (см. рис. 1.7) (Charbit A. et al., 2006, 2009b; Holland P.R. et al., 2005a, b, 2006; Holland P.R., Goadsby P.J., 2007, 2009).

Ряд триггеров могут индуцировать развитие распространяющейся корковой депрессии, которая рассматривается в качестве важнейшего механизма возникновения не только ауры, но и мигрени без ауры (Ayata C., 2009). Доказано, что повышение корковой возбудимости подавляет функцию нейронов большого ядра шва, осуществляющих нисходящий тормозной контроль проведения сенсорной информации в тригеминоvascularной системе. Это облегчает прохождение ноцицептивного сигнала от мозговых оболочек в ЦНС и проявляется головной болью (Lambert G.A. et al., 2008). В этой патогенетической модели кора и большое ядро шва являются первичными, а стволовые структуры – вторичными «генераторами мигрени» (Alstadhaug K.B., Salvesen R., 2007; Lambert G.A., Zagami A.S., 2009). Показано также, что распространяющаяся корковая депрессия активирует афферентные волокна тройничного нерва, идущие от мозговых оболочек и их сосудов, и вызывает существенные нарушения интракраниального кровотока (Bolay H. et al., 2002; Dalkara T. et al., 2006; Brennan K.C. et al., 2007; Messlinger K., 2009).

Триггеры могут непосредственно нарушать работу эндогенной антиноцицептивной системы, структуры которой нередко рассматриваются в роли «генератора» мигрени (Hamada J., 2008; Edelmayer R.M. et al., 2009). Сдвиг баланса тормозных и активирующих влияний на передачу болевых импульсов на сегментарном уровне в сторону последних приводит к формированию стволовой недостаточности (Goadsby P.J., 2005b; Holle D. et al., 2009; Messlinger K., 2009).

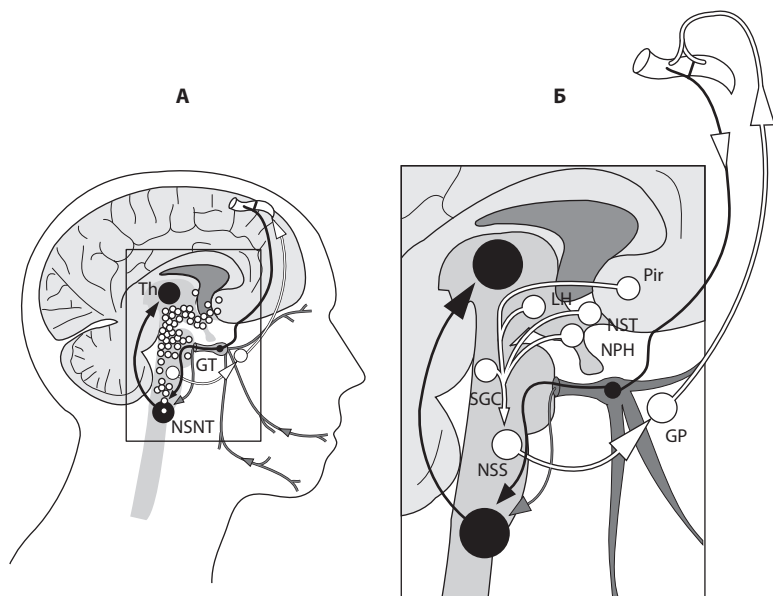


Рис. 1.6. Предполагаемый унифицированный парасимпатический путь активации болевых рецепторов мозговых оболочек под влиянием различных триггеров. А – общая схема: *Th* – таламус, *GT* – тройничный узел (ganglion trigeminale), *NSNT* – спинномозговое ядро тройничного нерва (nucleus spinalis nervi trigemini); Б – увеличенное изображение выделенного фрагмента: *NSS* – верхнее слюноотделительное ядро (nucleus salivarius superior), *SGC* – центральное серое вещество (substantia grisea centralis), *LH* – латеральный гипоталамус (lateral hypothalamus), *Pir* – периформная кора, *NST* – ядро терминальной полоски (nucleus stria terminalis), *NPH* – паравентрикулярное ядро гипоталамуса (nucleus paraventricularis hypothalami), *GP* – крылонёбный узел (ganglion pterygopalatinum) (Burstein R., Jakubowski M., 2005).

Таким образом, современная нейрососудистая (тригеминоваскулярная) теория, основанная на морфологических и функциональных взаимосвязях между церебральными артериями и тройничным нервом, проясняет некоторые аспекты мигренозных головных болей (см. рис. 1.8). Определена анатомическая база для односторонней локализации головных болей у человека и становится понятной проекция мигренозной головной боли в лобно-височно-глазничную область, так как это зона иннервации первой ветви тройничного нерва. Подчеркивается, что боль при мигрени является следствием нейрогенного воспаления, а вазодилатация, по всей видимости, носит вторичный характер. Доказано участие сразу нескольких нейромедиаторов в механизмах формирования нейрососудистой головной боли. Определено, что тройничный нерв, нейроны тройничного узла, чувствительного ядра тройничного нерва могут быть мишенью для лекарственного воздействия. Показано, что норадренергические и серотонинергические структуры

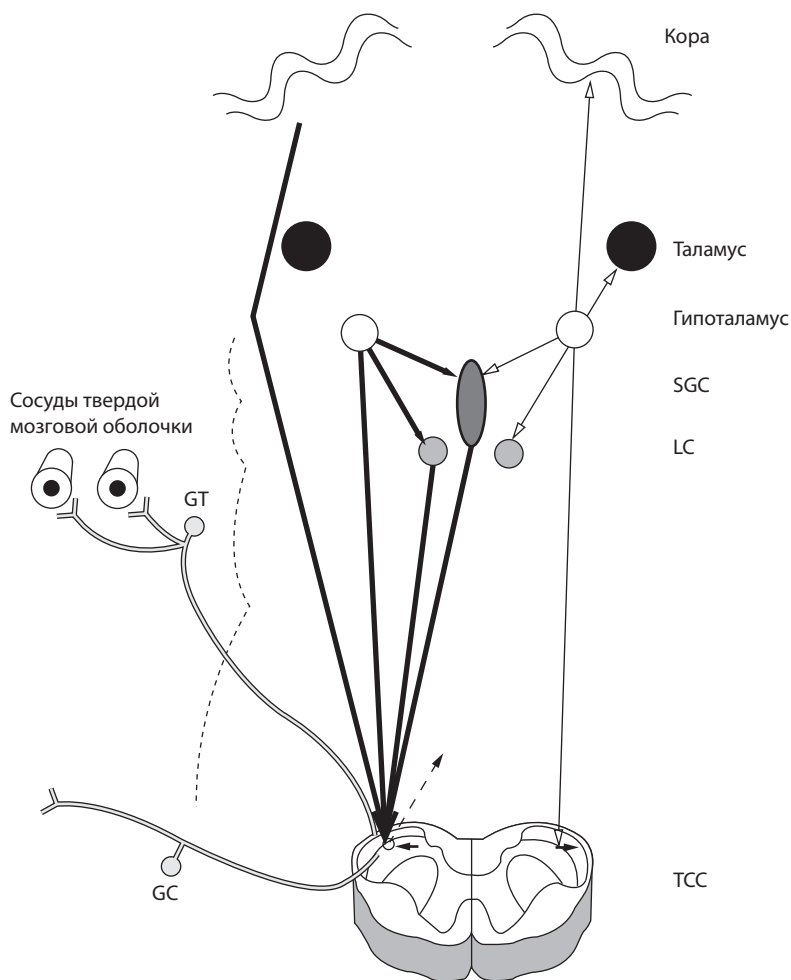


Рис. 1.7. Гипоталамические орексинергические проекции, модулирующие активность тригеминоvascularной системы. Аксоны орексинсодержащих нейронов проецируются в тригеминоцervикальный комплекс (*TCC* – trigemino-cervical complex), таламус и кору, контролируя всю цепь проведения болевого сигнала от сосудов мозговых оболочек. Предполагается существование орексинергических связей с центральным серым веществом (*SGC* – substantia grisea centralis) и голубоватым местом (*LC* – locus caeruleus), также вовлеченных в модулирование ноцицептивной передачи. *GT* – тройничный узел (ganglion trigeminale), *GC* – шейный узел (ganglion cervicale) (Goadsby P.J. et al., 2009).

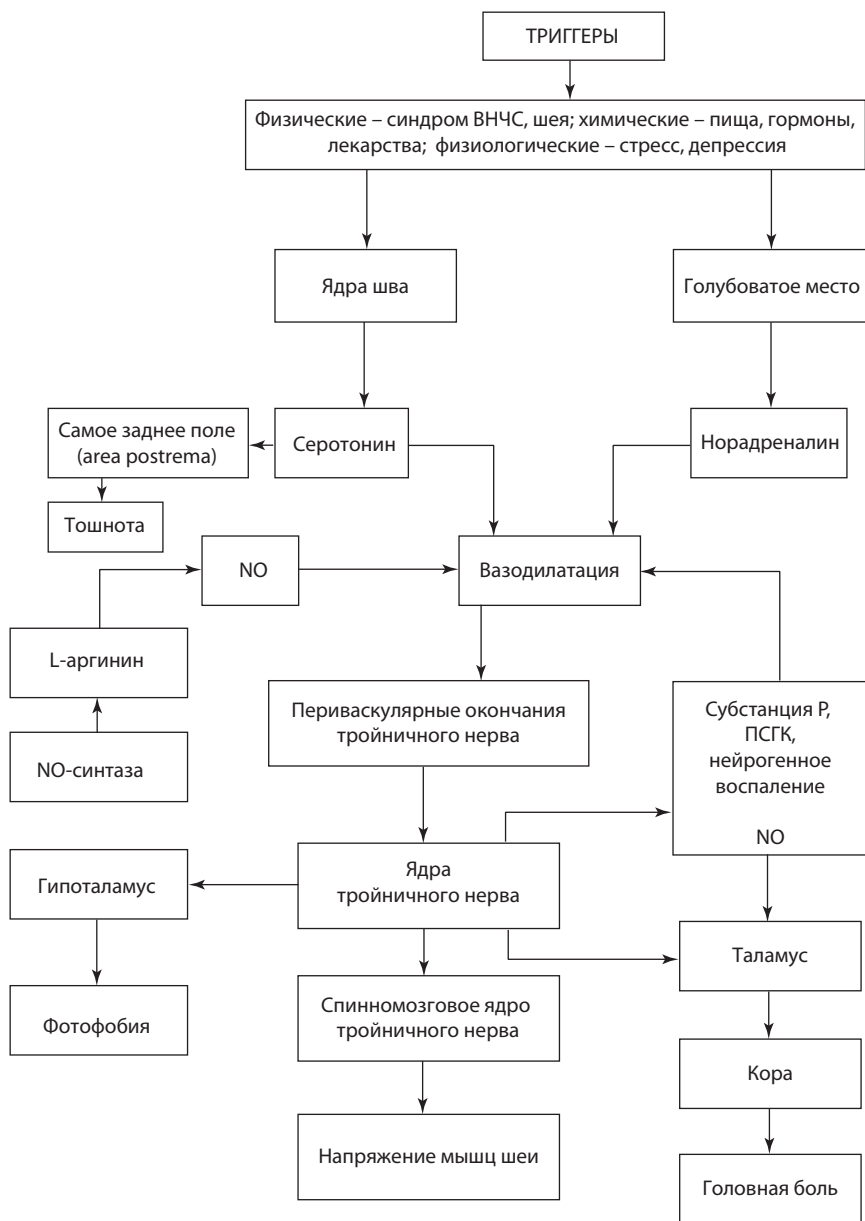


Рис. 1.8. Нейрососудистая гипотеза мигрени. *ВНЧС* – височно-нижнечелюстной сустав; *NO* – монооксид азота; *ПСГК* – пептид, связанный с геном кальцитонина.

продолговатого мозга участвуют в регуляции тонуса церебральных сосудов и контроле краниоваскулярной боли. Нейрососудистая теория предполагает, что избыточная активация тригеминоваскулярной системы развивается в результате периферической и центральной сенситизации и приводит к развитию хронической головной боли.

Таким образом, в патогенезе мигрени можно условно выделить три звена: состояние сосудистой системы, тригеминального комплекса и ЦНС. Значение их во время мигренозной атаки и в межприступном периоде болезни различно. Не вызывает сомнений, что во время приступа головной боли основным «местом событий» являются церебральные сосуды, в то время как в межприступный период ключевая роль принадлежит ЦНС.

ГЛАВА 2. АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУР, УЧАСТВУЮЩИХ В ПАТОГЕНЕЗЕ КРАНИОВАСКУЛЯРНОЙ БОЛИ

2.1. Сегментарный уровень

2.1.1. Тригеминоваскулярная система

Согласно современным представлениям о механизмах формирования цефалгий, источниками боли могут стать почти любые интра- и экстракраниальные анатомические структуры, общность иннервации которых во многом определяет и объясняет сходство клинической картины различных нозологических форм головных болей. Термин «краниоваскулярная боль» свидетельствует о том, что источником головной боли являются крупные сосуды головного мозга и твердой мозговой оболочки. К наиболее типичным клиническим формам краниоваскулярной боли относятся мигрень, кластерная головная боль, хроническая гемикрания и ряд других, симптоматических, цефалгий, в патогенезе которых сосуды головного мозга и его оболочек имеют ключевое значение.

Чувствительная иннервация сосудов головного мозга и твердой мозговой оболочки осуществляется тройничным нервом, формирующим вместе с сетью менингеальных и церебральных сосудов, включая венозные синусы твердой мозговой оболочки, анатомо-функциональную тригеминоваскулярную систему (Lambert G.A. et al., 2004b; Schürks M., Diener H.C., 2008). Ведущее значение принадлежит первой ветви (глазной нерв), что и определяет преимущественную локализацию мигренозных цефалгий и других первичных головных болей в лобно-глазнично-височной области (Goadsby P.J., 2005b; Messlinger K., 2009).

Периваскулярные волокна тройничного нерва в твердой мозговой оболочке представлены преимущественно тонкими миелиновыми А δ - и безмиелиновыми С-волоконками (Burstein R. et al., 1998; Mitsikostas D.D., Sanchez del Rio M., 2001; Messlinger K., 2009). Их свободные нервные окончания образуют множество концевых разветвлений с мелкими аксоплазматическими выпячиваниями и, создавая рыхлую сеть вокруг менингеальных сосудов, выполняют функцию специфических висцеральных болевых рецепторов (Sessle B.J., 2000, 2002; Messlinger K., 2009). В зоне периваскулярного контакта афферентных окончаний обнаружено большое количество прилежащих непосредственно к ним тканевых тучных клеток (Theoharides T.C.



Рис. 6.4. Нейроофтальмологическое исследование пациентки с синдромом Толо-сы–Ханта выявляет левосторонний птоз, отклонение левого глазного яблока влево, парез мышц, иннервируемых глазодвигательным, отводящим и блоковым нервами слева (*верхний рисунок*). Уменьшение левостороннего птоза, восстановление объема движений левого глазного яблока через 72 ч после лечения глюкокортикоидами (*нижний рисунок*). (Цит. по: Cases Journal. – 2009. – Vol. 2. – P. 8271.)

интенсивность головной боли, отсутствие характерных для мигрени провоцирующих факторов, приступообразности, неэффективность эрготамина, триптанов. Стойкие очаговые и менингеальные симптомы, патологические знаки, интеллектуально-мнестические расстройства, нарушения сознания, лихорадка, а также данные инструментальных исследований (КТ, МРТ, ЭхоЭГ, исследование глазного дна, результаты люмбальной пункции и др.) способствуют правильной постановке диагноза.

Существует ряд заболеваний, которые могут проявляться локальной головной болью, имитирующей мигрень. Приступ глаукомы сопровождается болью в области глазного яблока, виска, ретроорбитально, часто возникают фотопсии и светобоязнь. Заболевания придаточных пазух носа, отиты, патология височно-нижнечелюстного сустава (синдром Костена), некоторые



Рис. 6.5. Менингиома левого кавернозного синуса, вызывавшая супраорбитальную мигреноподобную головную боль. МРТ, T1-взвешенное изображение.

опухоли головного мозга могут провоцировать головную боль, локализованную в параорбитально-височной области (рис. 6.5). Однако при этих болезнях отсутствуют другие признаки мигренозной цефалгии, а данные дополнительного физикального и инструментального обследования облегчают правильную постановку диагноза.

Нельзя забывать о *цервикогенных головных болях*, возникающих вследствие спондилогенной патологии. Основными причинами этих болей являются дегенеративные и воспалительные заболевания позвоночника. Ниже представлены основные признаки, позволяющие провести дифференциальную диагностику мигрени и цервикогенной головной боли.

Клинические признаки цервикогенной головной боли:

- Умеренная или средней интенсивности.
- Обычно в одной половине головы.
- Начинается в области шеи или затылка с распространением на лобную или височную области, где становится максимальной.
- Смена стороны головной боли не характерна.
- Приступообразный характер, продолжительностью от нескольких часов до нескольких суток.
- Умеренно выраженная фото- и фонофобия, тошнота, затуманенность зрения, редко спинальные симптомы.

- Нарушения статики и динамики шейного отдела позвоночника.
- Провоцируется нагрузкой на шейный отдел позвоночника.
- Сочетается с болями в руке или надплечье.
- Патология шейного отдела позвоночника (рентгенография, МРТ, КТ).
- Хороший эффект от местных анестетиков, магнитотерапии, массажа.

Головные боли при остеохондрозе, спондилоартрозе могут носить односторонний характер и сопровождаться яркой вегетативной и сосудистой симптоматикой. Эти обстоятельства заставляют врача проводить дифференциальную диагностику с мигренью. От мигрени цервикогенные головные боли отличает острый, стреляющий и ноющий характер боли. В большинстве случаев боль возникает на задней поверхности шеи и распространяется на затылочную, а порой и височно-орбитальную части головы. Провоцирующими факторами, как правило, являются статическая или динамическая нагрузки на шейный отдел позвоночника (сон в неудобной позе, повороты головы, длительное напряжение мышц плечевого пояса). При объективном исследовании у таких пациентов обнаруживается напряжение и болезненность мышц шеи, надплечий, ограничение подвижности шейного отдела позвоночника, расстройства чувствительности в шейных дерматомах, нарушение глубоких рефлексов. На рентгенограммах выявляются деформирующий артроз, остеохондроз, порок развития атлантозатылочной области.

Диагностические критерии цервикогенной головной боли (МКГБ-II):

- А. Боль, исходящая из источника в области шеи и ощущаемая в одной или нескольких зонах головы и/или лица, отвечающая критериям С и D
- В. Клинические, лабораторные и/или нейровизуализационные признаки нарушения или повреждения в области шейного отдела позвоночника или мягких тканей шеи, которые являются достоверной или возможной причиной головной боли¹
- С. Причинная связь головной боли с патологией шейной области основывается по меньшей мере на одном из следующих симптомов:
 1. Клинические признаки подтверждают тот факт, что источник боли располагается в области шеи²
 2. Прекращение боли после диагностической блокады структур шеи или нервных образований (при адекватном сравнительном исследовании с плацебо³)
- D. Головная боль прекращается в течение 3 мес. после успешного лечения нарушения или повреждения, вызвавшего болевой синдром

Примечания:

¹ Несмотря на то, что опухоли, переломы, инфекционные поражения и ревматоидный артрит нельзя считать установленными причинами головной боли, в ряде наблюдений такая связь была доказана. Шейный спондилез и остеохондроз не являются установленными причинами цефалгии, т.е. не отвечают критерию В. Если причиной головной боли являются миофасциальные болезненные точки, такую головную боль следует кодировать как 2. Головную боль напряжения.

² Клинические признаки, упомянутые в критерии С1, должны быть надежными и воспроизводимыми. Разработка таких валидных тестов является важной задачей будущих исследований. Такие клинические проявления, как боль в шее, локальная болезненность в области шеи, травма шеи в анамнезе, усиление боли в ответ на механическое раздражение, односторонний характер

боли, сочетание с болью в плечевой области, ограничение объема движений в шее, начало боли с шейной области, тошнота, рвота, фотофобия и др. *нельзя считать патогномоничными* для цервикогенной головной боли (т.е. эти симптомы могут встречаться и при других формах головной боли). Эти симптомы могут быть проявлениями цервикогенной головной боли, однако нельзя однозначно утверждать, что причина боли кроется именно в шейной области.

³ Прекращение цефалгии означает полное освобождение от боли, что соответствует 0 баллов по визуальной аналоговой шкале. Однако может быть принята и формулировка, не противоречащая критерию С2, уменьшение интенсивности боли не менее 90% до менее 5% по 100-балльной визуальной аналоговой шкале.

Особое значение при дифференциальной диагностике с мигренью принадлежит *синдрому Барре–Льеу* (задний шейный симпатический синдром). Клиническая картина этого синдрома весьма напоминает мигрень, поэтому раньше в отечественной литературе он назывался «шейной мигренью». Приступ характеризуется исходящими из затылка односторонними головными болями, головокружением, зрительными и слуховыми галлюцинациями и вынужденным положением головы и шеи. Иногда возникают парестезии в верхних конечностях и мышечная слабость. Весьма типично, что приступ вызывается и купируется определенными движениями головы. При объективном обследовании можно обнаружить болезненность остистых отростков шейных позвонков, гипо- или гипералгезию кожи в области верхних шейных дерматомов.

6.2. Дифференциальная диагностика мигрени и других видов первичных головных болей

Значительное место в дифференциальной диагностике мигрени принадлежит так называемым первичным формам цефалгий (см. рис. 6.6). Кластерная головная боль, хроническая пароксизмальная гемикрания и эпизодическая головная боль напряжения являются эпизодически возникающими состояниями, при которых методы инструментальной и лабораторной диагностики не выявляют никаких изменений. Диагностика этих форм головных болей построена на тщательном изучении клинической картины головной боли, ее соответствии международным диагностическим критериям и отсутствии патологических изменений при инструментальном обследовании больных.

Кластерная головная боль (синонимы: пучковая головная боль, мигренозная невралгия Гарриса, цилиарная невралгия, синдром Хортона). Впервые была описана Уилфридом Гаррисом в 1926 г. Известные в отечественной литературе синдромы Чарлина, Оппенгейма, Сладера и Хортона в МКГБ-II рассматриваются как клинические варианты тригеминальной автономной (вегетативной) цефалгии.

Кластерная цефалгия – довольно редкая форма головных болей (1–6% населения). Это, пожалуй, самая мучительная боль не только среди других форм головных болей, но и среди всех многообразных болевых синдромов. Кластерная цефалгия встречается преимущественно у мужчин высокого роста, атлетического телосложения. Характерно наличие на лице телеангиэктазий и поперечных складок на лбу («львиное лицо»). Средний возраст

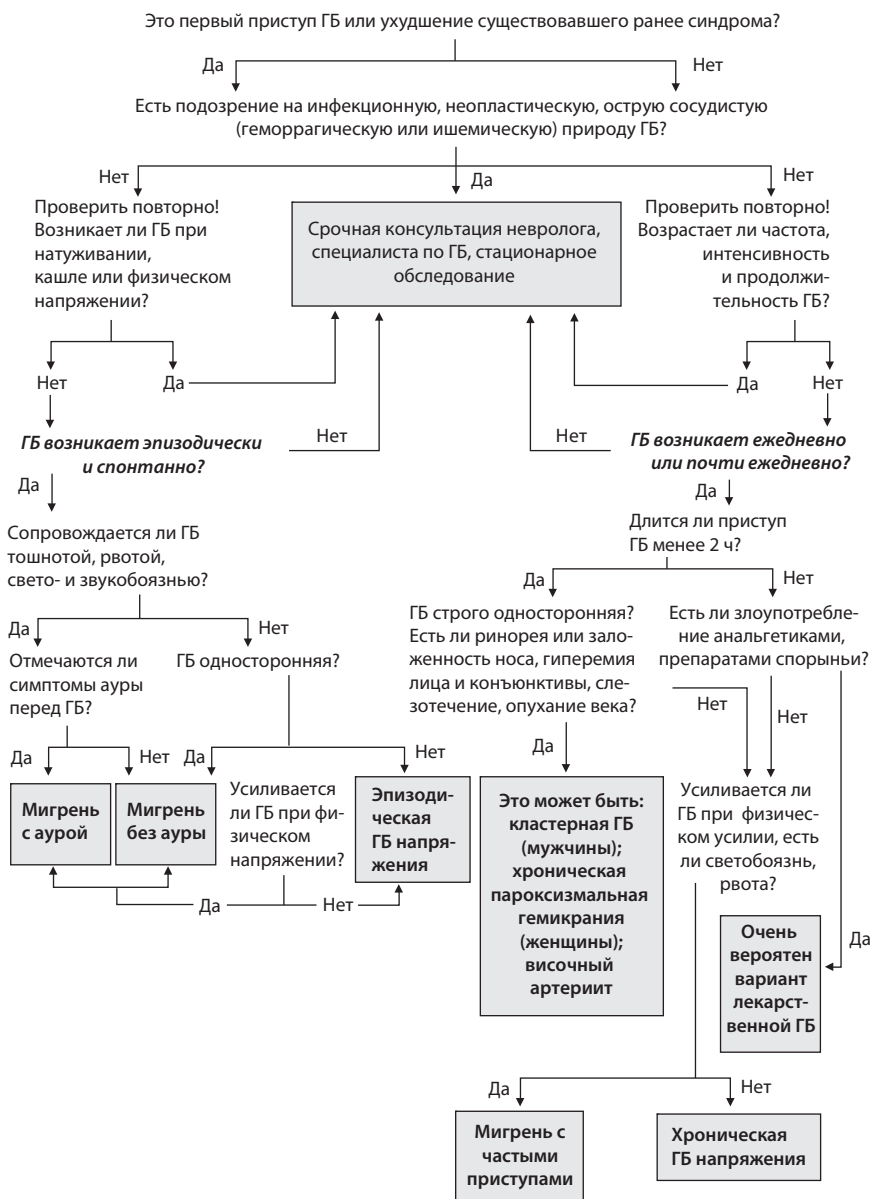


Рис. 6.6. Дифференциальная диагностика первичных форм головных болей. *ГБ* – головная боль.

дебюта болезни 25–30 лет, после 60–65 лет кластерная головная боль встречается крайне редко.

Приступ кластерной головной боли характеризуется внезапным появлением чрезвычайно интенсивных, жгучих, сверлящих, рвущих болей в области глаза, иногда с иррадиацией в лобно-височную область, ухо, щеку. Боль сопровождается слезотечением, ринореей, заложенностью носа, гиперемией конъюнктивы на гомолатеральной стороне, иногда развивается синдром Горнера (птоз, миоз, энофтальм), отечность век, гипергидроз кожи лба или всей половины лица (рис. 6.7). Во время атаки кластерной цефалгии больные беспокойны, стонут, мечутся, что резко отличает эту головную боль от мигрени, при которой больные стремятся уединиться в тихом и темном месте. Характерной особенностью данной формы головной боли является структура приступа, который возникает сериями, «пучками», по 1–5 раз в сутки и, как правило, в одно и то же, чаще ночное («будильниковая» головная боль), время. Продолжительность приступа боли от 15 до 180 мин. Такие боли длятся 1–3 мес. и возникают чаще осенью или весной. Ремиссии могут продолжаться от 1 мес. до 20 лет. При хронической форме кластерной головной боли, которая, к счастью, встречается редко, ремиссии отсутствуют или не превышают 3 нед. Провоцирующие факторы: алкоголь, гистамин, вазодилататоры (нитраты). Весьма важен для диагностики кластерной боли тест на провоцирование атаки. Известно, что в межприступный период, а также в начале или конце кластерного периода и в течение нескольких часов после атаки болевой приступ не может быть спровоцирован ничем.

С *хронической пароксизмальной гемикранией* мигрень объединяет односторонняя локализация головной боли в глазнично-лобно-височной области, иногда пульсирующего характера, но чаще интенсивно жгучая, сверлящая. Встречается эта форма головной боли исключительно у женщин. В отличие от типичной мигрени, длительность пароксизма невелика и составляет 10–40 мин, но частота приступов может достигать 10–20 в сутки, у больных



Рис. 6.7. Клинические симптомы кластерной головной боли.

Таблица 6.2

Дифференциальная диагностика мигрени и головной боли напряжения

Характеристика	Мигрень	Головная боль напряжения
Соотношение М:Ж	1:3	1:1,5
Характер боли	Пульсирующая, односторонняя	Сжимающая, двусторонняя
Влияние физической активности на головную боль	Усиливает	Не усиливает
Другие симптомы	Тошнота, рвота, светобоязнь, звукобоязнь	Отсутствуют
Продолжительность	4–72 ч	Разная
Провоцирующие факторы	Нарушение режима сна Перерыв в приеме пищи Менструация Погода Контрацепция Стресс Переутомление эмоциональное и физическое Продукты питания	Психоземotionalный стресс
Эффективность триптанов	Высокая	Нет эффекта

нет длительных светлых промежутков и весьма эффективен индометацин. Часто приступ пароксизмальной гемикрании сопровождается слезотечением, покраснением глаза и заложенностью носа, что делает ее похожей на кластерную головную боль. Однако отсутствие «пучковости», меньшая интенсивность, преобладание у женщин и высокая эффективность индометацина, а также отсутствие эффекта от эрготамина и триптанов отличают ее от кластерной цефалгии.

Дифференциальная диагностика типичных случаев *эпизодической головной боли напряжения* и мигрени не вызывает сложностей. Однако в ряде случаев, особенно при пульсирующем характере головной боли напряжения, могут возникнуть трудности в дифференциальной диагностике. Определенную помощь оказывает тщательное изучение симптомов головной боли. От мигренозных цефалгий головные боли напряжения отличаются меньшей интенсивностью, как правило, двусторонней локализацией, не столь яркой пароксизмальностью течения, отсутствием тошноты, рвоты и отсутствием усиления при обычной физической нагрузке (табл. 6.2). Наследственная предрасположенность, дебют головной боли в период полового созревания, хорошая эффективность триптанов делают наиболее очевидным диагноз мигрени. У больных с головной болью напряжения часто выявляются признаки тревоги, депрессии, резкое снижение качества жизни. Трудности дифференциального диагноза этих форм головной боли могут возникнуть при

их наличии у одного больного. Довольно часто между типичными атаками мигренозных цефалгий возникают приступы эпизодической головной боли напряжения. МКГБ-II рассматривает такие формы цефалгий как комбинированные. Лечение этих больных представляет большую трудность.

Таким образом, существует ряд заболеваний, которые могут имитировать мигренозную головную боль. Правильной диагностике мигрени способствует пароксизмальность головной боли, ее пульсирующий характер, гемикраническая локализация, наследственность, высокая эффективность триптанов, а также отсутствие органической патологии.