

А.А. ЯКУПОВА¹, д.м.н., Р.А. ЯКУПОВ², д.м.н.¹ Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации² Казанская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОНЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНИ

Клинико-электронеурфизиологические сопоставления проведены у 30 больных с хронической мигренью, 41 больного с мигренью без ауры и 40 больных с хронической головной болью напряжения. Помимо клинического осмотра, применяли психологическое тестирование и полисинаптический мигательный рефлекс. Установлено, что важным нейрофизиологическим феноменом при хронической мигрени является повышение полисинаптической рефлекторной возбудимости. Это характеризует недостаточность центрального торможения и неэффективность антиноцицептивного контроля при данном заболевании.

Ключевые слова: хроническая мигрень, мигрень без ауры, хроническая головная боль напряжения, рефлекторная возбудимость.

А.А. YAKUPOVA¹, MD, R.A. YAKUPOV², MD¹ Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation² Kazan State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation

COMPARATIVE CLINICAL ELECTRONEUROPHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CHRONIC MIGRAINE

Clinical electroneurophysiological mapping was performed in 30 patients with chronic migraine, in 41 patients with migraine without aura and in 40 patients with chronic headache of tension. In addition to the clinical examination psychological testing and polysynaptic blink reflex were used. It was established that an important neurophysiological phenomenon in chronic migraine is the increase in polysynaptic reflex excitability. It characterizes the failure of central inhibition and inefficiency of antinociceptive control in this disease.

Keywords: chronic migraine, migraine without aura, chronic tension-type headache, reflex excitability.

ВВЕДЕНИЕ

Мигрень является одним из самых распространенных заболеваний в практике современной неврологии. Она встречается во взрослой популяции с частотой до 16–17% [1, 2]. Экономические затраты, связанные с нетрудоспособностью больных, с диагностикой и терапией мигрени, очень велики и прямо сопоставимы даже с затратами на сердечно-сосудистые заболевания [3, 4].

Тяжелым осложнением мигрени является хроническая мигрень (ХМ). Количество пациентов с ХМ в общей популяции составляет по современным оценкам от 0,4 до 2,4% [5]. При ХМ головные боли (ГБ) становятся практически ежедневными (более 15 дней в месяц, из них не менее 8 приступов мигрени на протяжении более 3 месяцев) [6]. Это приводит к тяжелой дезадаптации пациентов и характеризуется высоким риском мигренозного статуса и мигренозного инсульта [5, 7]. Вероятность развития ХМ повышается при наличии у больных актуальной тревоги и депрессии, злоупотребления лекарственными препаратами, сопутствующей патологии нервной системы, внутренних органов и опорно-двигательного аппарата [7, 8].

В интересах разработки эффективного лечения ХМ требуют уточнения основные механизмы данного забо-

левания, среди которых рассматривается дисфункция антиноцицептивных систем ЦНС, изменение возбудимости коры головного мозга, периферическая и центральная сенситизация [9–11].

Таким образом, значительная распространенность ХМ, причем практически исключительно у лиц трудоспособного возраста, ее высокая клиническая тяжесть с существенным снижением качества жизни, высокая опасность развития осложнений определяют безусловную актуальность данной проблемы [7, 12].

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение клинико-электронеурфизиологических характеристик ХМ и уточнение некоторых механизмов ее развития.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всего было обследовано 111 больных (85 женщин и 26 мужчин) в возрасте от 26 до 53 лет (в среднем 38,7 ± 0,9 года), из них ХМ была у 30 больных, мигрень без ауры (М-А) - у 41 больного, хроническая головная боль напряжения (ХГБН) - у 40 больных. Диагноз устанавливался на основе критериев международной классификации головной боли ICHD-III Beta [6]. Продолжительность наблюдения каждого больного составила не менее 12

месяцев. Контрольная группа из здоровых добровольцев (21 человек) не отличалась от группы больных по полу и возрасту.

Клиническое обследование включало стандартный неврологический осмотр с характеристикой ряда количественных показателей ГБ. Так, интенсивность ГБ (ИГБ) оценивалась по визуально-аналоговой шкале, которая включала 10 градаций (баллов). Частота ГБ (ЧГБ) определялась как количество дней с ГБ за 1 месяц. Длительность ГБ (ДГБ) исчислялась в часах как средняя величина всех эпизодов и атак за один месяц.

Вероятность развития ХМ повышается при наличии у больных актуальной тревоги и депрессии, злоупотребления лекарственными препаратами, сопутствующей патологии нервной системы, внутренних органов и опорно-двигательного аппарата

Психологическое исследование включало тестирование на реактивную тревожность (РТ) и личностную тревожность (ЛТ) – тест Спилбергера и на депрессию – шкала Бека [13].

В качестве основного теста для оценки функционального состояния ЦНС на уровне ствола головного мозга, включая отделы, участвующие в анализе ноцицептивной афферентации, использовали полисинаптический мигательный рефлекс (МР) [14].

МР регистрировали поверхностными электродами в круговой мышце глаза. Для этого производили стимуляцию первой ветви тройничного нерва в области надглазничного отверстия электрическим импульсом в 1 мс и силой тока до уровня в 1,5–2 раза выше пороговой (в среднем от 3 до 9 мА). Компоненты МР оценивались по показателям порога (в мА), длительности (в мс), латентности (мс) и амплитуды (в мкВ). Для анализа уровня полисинаптической рефлекторной возбудимости (ПРВ) использовали собственную классификацию, включающую нормовозбудимый, гиповозбудимый и гиперовозбудимый типы МР [14].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на основе непараметрических методов [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех пациентов с ХМ, наряду с типичными для мигрени приступами односторонних ГБ (в среднем от 8 до 12 раз в месяц), выявлялся феномен практически постоянной фоновой ГБ умеренной интенсивности, которая по своим характеристикам в значительной степени соответствовала ХГБН. В связи с этим можно говорить о наличии своеобразной клинической конвергенции ХМ и ХГБН. Так, фоновая ГБ при ХМ имеет некоторые свойства ХГБН (постоянная, диффузная, монотонная ГБ), а ХГБН у ряда больных включает некоторые черты мигрени (пароксизмальная, односторонняя, пульсирующая ГБ в сопровождении тошноты, рвоты, фото- и фонофобии).

Для ХМ и ХГБН были характерны значительно большие ($p < 0,01$) значения ЧГБ (соответственно $17,6 \pm 0,4$ и $23,5 \pm 2,2$ дня в месяц) по сравнению с М-А ($1,6 \pm 0,4$ дня).

Аналогичное соотношение установлено по ДГБ: для ХМ этот показатель составил $16,3 \pm 0,9$ часа, для ХГБН – $17,9 \pm 1,9$ часа, тогда как для М-А – только $14,2 \pm 0,8$ часа. Различия между ХМ и ХГБН, с одной стороны, и М-А с другой – были достоверны ($p < 0,01$).

ИГБ при ХГБН ($5,2 \pm 0,3$ балла) была умеренной, достоверно отличаясь от очень высоких показателей во время атак мигренозной ГБ при М-А ($8,9 \pm 0,3$ балла) и ХМ ($7,2 \pm 0,4$ балла) ($p < 0,01$).

Наследственная отягощенность по ГБ выявлена при ХМ у 96,7% больных (29 чел.), при М-А – у 95,1% больных (39 чел.) и при ХГБН – у 87,5% больных (35 чел.) ($p > 0,05$).

Большинство больных ГБ отметили наличие в анамнезе актуальных статодинамических нагрузок на шейный отдел позвоночника, связанных с вынужденным и неудобным положением головы и шеи во время работы или учебы. При ХМ значение данного показателя составило 80,0% (24 чел.), при ХГБН – 82,5% (33 чел.) и при М-А – 78,0% (32 чел.) ($p > 0,05$).

Весьма типичной для пациентов с хроническими ГБ являлась высокая частота сопутствующей хронической боли другой локализации, включая хронические боли в шее и спине. Они выявлялись у 73,3% больных ХМ (22 чел.) и у 75,0% больных ХГБН (30 чел.), что достоверно чаще ($p < 0,01$), чем при М-А – 29,3% (12 чел.).

У 76,7% больных ХМ (23 чел.) и 80,0% больных ХГБН (32 чел.) отмечалось избыточное употребление анальгетиков по сравнению с группой М-А – 26,8% (11 чел.) ($p < 0,01$).

ХМ и ХГБН отличались преобладанием прогрессирующего течения патологического процесса. Так, в группе ХМ его частота составила 90,0% (27 чел.), в группе ХГБН – 87,5% (35 чел.), тогда как в группе М-А – 29,3% (12 чел.) ($p < 0,01$).

Неврологическая микросимптоматика (легкая асимметрия носогубных складок, неравномерность глазных щелей, установочный нистагм и др.) регистрировалась у больных с ХМ в 73,3% наблюдений (22 больных) достоверно чаще по сравнению с группами М-А (24,4% наблюдений, 10 больных) и ХГБН (17,5% наблюдений, 7 больных) ($p < 0,01$).

Эмоционально-аффективные расстройства при ХМ и ХГБН характеризуются наличием актуальной депрессивной реакции, личностной и реактивной тревожности

Симметричное повышение сухожильных и периостальных рефлексов (без патологических рефлексов) наблюдалось у 93,3% больных ХМ (28 чел.) и у 92,5% больных ХГБН (37 чел.), что значительно превышало значение данного показателя в группе М-А – 56,1% (23 чел.) ($p < 0,01$).

Болезненность на шейном уровне (C_{IV} , C_V , C_{VI} , C_{VII}) являлась одним из наиболее частых симптомов при объектив-

ном осмотре больных с ГБ. При ХМ и ХГБН его частота была очень высокой – соответственно 76,7% (23 больных) и 72,5% (29 больных), что существенно больше аналогичного показателя в группе М-А – 48,8% (20 чел.) ($p < 0,01$).

Активные миофасциальные триггерные пункты (МФТП) в мышцах головы преимущественно регистрировались в надчерепной (лобное и затылочное брюшко) и височной мышцах. Почти всегда МФТП преобладали на стороне преимущественной ГБ. Клинически они характеризовались минимальными размерами (не более 0,5 см) и умеренной болезненностью при пальпации. Наиболее часто МФТП в мышцах головы выявлялись у больных в группах ХМ и ХГБН – соответственно 63,3% (19 чел.) и 72,5% (29 чел.), что значительно выше аналогичного показателя в группе М-А – 29,3% (12 чел.) ($p < 0,01$).

В экстракраниальной мускулатуре активные МФТП обычно определялись в грудино-ключично-сосцевидной и трапецевидной мышцах. Активные МФТП в экстракраниальных мышцах выявлялись у значительного количества больных с ХМ и ХГБН – соответственно в 83,3% наблюдений (25 чел.) и в 87,5% наблюдений (35 чел.) и несколько реже в 75,6% наблюдений (31 чел.) в группе М-А ($p > 0,05$). При пальпации МФТП обычно возникали отраженные боли на одноименной стороне в лобной, височной и затылочной областях.

Характерными для больных с ХМ (96,7% наблюдений – 29 больных) были перманентные вегетативные нарушения. При ХГБН и М-А частота указанных нарушений была значимо ниже – соответственно выявлялась в 73,1% наблюдений (125 больных) ($p < 0,05$) и в 56,1% наблюдений (23 больных) ($p < 0,01$).

Для ХМ и ХГБН типично значительное и постоянное повышение уровня полисинаптической рефлекторной возбудимости с изменением типа ответа на «гипервозбудимый», что подтверждает роль нарушений процессов торможения и функционального дефицита антиноцицептивной системы в механизмах прогрессирования хронических ГБ, включая ХМ

Уровень РТ по тесту Спилберга составил в группе ХМ $53,4 \pm 2,7$ балла, в группе ХГБН $52,3 \pm 2,8$ балла, в группе М-А $51,9 \pm 2,1$ балла и был достоверно повышен по сравнению с группой здоровых добровольцев ($29,7 \pm 1,1$ балла) ($p < 0,01$).

Уровень ЛТ у больных с ХМ $57,4 \pm 3,2$ балла и с ХГБН $56,9 \pm 3,3$ балла значимо превышал показатель в группе М-А $41,9 \pm 1,9$ балла ($p < 0,01$). Во всех группах больных с ГБ показатель ЛТ был достоверно повышен в сравнении с группой здоровых ($36,7 \pm 1,8$ балла) ($p < 0,01$).

Уровень депрессии по шкале Бека был существенно повышен в группах ХМ и ХГБН (соответственно $17,4 \pm 1,3$ балла и $17,1 \pm 1,2$ балла) в сравнении с группой М-А ($10,5 \pm 1,1$ балла). Также имело место достоверное отличие уровня депрессии в группах больных с ГБ от группы здоровых испытуемых ($7,2 \pm 0,9$ балла) ($p < 0,01$).

По данным сравнительного электронейрофизиологического исследования в межприступный период в группах больных с ГБ по сравнению со здоровыми испытуемыми наиболее характерными были рост длительности R2 компонента МР, сокращение его латентности и уменьшение порога возникновения (табл.).

Таблица. Показатели R2 компонента МР у больных с ХМ и другими ГБ (M±m)

Показатели	ХМ (n=30)	ХГБН (n=40)	М-А (n=41)	Норма (n=21)
Длительность (мс)	$49,4 \pm 4,2^{**}$	$49,1 \pm 4,6^{**}$	$44,1 \pm 1,5^{**}$	$35,1 \pm 0,9$
Латентность (мс)	$32,2 \pm 1,2^{**}$	$32,2 \pm 1,2^{**}$	$35,5 \pm 0,8^{**}$	$37,9 \pm 0,8$
Порог (мА)	$1,3 \pm 0,2^{**}$	$1,1 \pm 0,2^{**}$	$1,9 \pm 0,1^*$	$2,3 \pm 0,1$

Примечание: 1) Для статистического анализа использован критерий инверсий.
2) При сравнении с нормой. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

У больных с ХМ выявлено доминирование «гипервозбудимого» типа МР (96,7% наблюдений – 29 чел.). В межприступный период отмечалось значительное увеличение длительности ($49,4 \pm 4,2$ мс) ($p < 0,01$), сокращение латентности ($32,2 \pm 1,2$) ($p < 0,01$) и снижение порога ($1,3 \pm 0,2$ мА) ($p < 0,01$) R2 компонента МР. Во время мигренозной атаки происходило еще большее увеличение длительности ($57,1 \pm 4,1$ мс) и наблюдалась тенденция к дальнейшему сокращению латентности ($31,0 \pm 1,4$ мс) и снижению порога ($0,9 \pm 0,1$ мА) R2 компонента МР.

У больных ХГБН отмечалась аналогичная тенденция – «гипервозбудимый» тип МР был определен в 92,5% наблюдений (37 чел.). Наиболее характерным было существенное увеличение длительности R2 компонента МР ($49,1 \pm 4,6$ мс) ($p < 0,01$), сокращение его латентности ($32,2 \pm 1,2$ мс) ($p < 0,01$) и уменьшение порога ($1,1 \pm 0,2$ мА) ($p < 0,01$).

В группе М-А определялся преимущественно «нормовозбудимый» тип МР. У больных с М-А в межприступном периоде отмечалось снижение порога ($1,9 \pm 0,1$ мА) R2 компонента ($p < 0,05$), уменьшение латентного периода ($35,5 \pm 0,8$) ($p < 0,05$) и увеличение длительности ($44,1 \pm 1,5$ мс) ($p < 0,01$). Во время приступа мигрени происходило значительное уменьшение порога ($1,1 \pm 0,1$ мА) R2 компонента ($p < 0,01$), возрастание его длительности ($55,2 \pm 3,1$ мс) ($p < 0,01$) и сокращение латентности ($31,6 \pm 1,0$ мс) ($p < 0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, данные проведенных исследований показывают схожесть клинических, психологических и электрофизиологических проявлений хронических ГБ. Фоновая ГБ при ХМ соответствует болевым ощущениям, характерным для ХГБН, эмоционально-аффективные расстройства при ХМ и ХГБН характеризуются наличием актуальной депрессивной реакции, личностной и реактивной тревожности, состояние нейрофизиологической сферы для ХМ и ХГБН отличает существенное увеличение

ПРВ, о чем свидетельствует снижение порога, сокращение латентности и существенное увеличение длительности R2 компонента МР. Все это подчеркивает наличие некоторых общих механизмов, участвующих в возникновении и прогрессировании хронических ГБ.

Наиболее информативными в данном аспекте следует признать характерные изменения ПРВ у больных с хроническими ГБ.

Полученные данные характеризуют связь уровня ПРВ с тяжестью ГБ. Так, если для М-А характерна периодическая тенденция к увеличению ПРВ, тогда как тип рефлекторного ответа вне приступа ГБ часто остается «нормо-

возбудимым», то для ХМ и ХГБН типично значительное и постоянное повышение уровня ПРВ с изменением типа ответа на «гипервозбудимый». Это подтверждает роль нарушений процессов торможения и функционального дефицита антиноцицептивной системы в механизмах прогрессирования хронических ГБ, включая ХМ.

Исследование МР может служить адекватным нейрофизиологическим тестом, отражающим особенности функционирования супрасегментарных отделов ЦНС при ХМ. Техническая простота и хорошая переносимость позволяют использовать МР для мониторинга состояния больных ХМ в клинической практике.



ЛИТЕРАТУРА

- Lipton RB, Bigal ME. Migraine: Epidemiology, Impact, and Risk Factors for Progression. *Headache*. 2005 Apr;45(1):3-13.
- Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, Chernysh M, Osipova V, Tabeeva G, et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide population-based survey. *Cephalalgia*. 2011;31(1):1-5.
- Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007; 27(3):193-210.
- Burch RC, Loder S, Loder E, Smitherman TA. The prevalence and burden of migraine and severe headache in the United States: updated statistics from government health surveillance studies. *Headache*. 2015 Jan; 55(1):21-34.
- Schwedt TJ. Chronic migraine. *BMI*. 2014 Mar; 24:348-356.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edn. (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33: 629-808.
- Dodick DW. Review of comorbidities and risk factors for the development of migraine complications (infarct and chronic migraine). *Cephalalgia*. 2009 Dec;29 (3):7-14.
- Negro A, D'Alonzo L, Martelletti P. Chronic migraine: comorbidities, risk factors, and rehabilitation. *Intern Emerg Med*. 2010 Oct;5(1):S13-9.
- Schoenen J. Neurophysiological features of the migranous brain. *Neurol Sci*. 2006; 27(2):77-81.
- Aurora SK, Kulthia A, Barrodale PM. Mechanism of chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2011 Feb;15(1):57-63.
- Demarquay G, André-Obadia N, Caclin A, Morlet D, Mauguère F. Neurophysiological evaluation of cortical excitability in migraine: a review of the literature. *Rev Neurol*. 2013 May;169(5):427-35.
- Табеева Г.Р., Яхно Н.Н. Мигрень. ГЭОТАР-Медиа, 2011, 642 с.
- Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии: руководство для врачей и научных работников. М.: Самарский дом печати, 2004, 88 с.
- Исмагилов М.Ф., Якупов Р.А., Якупова А.А. Головная боль напряжения. Казань: Медицина, 2001, 132 с.
- Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии: Руководство. В 2-х томах. М.: Медицина, 2000, 764с.



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@reprent.ru

www.remedium.ru