

# Хронобиологические особенности первичных головных болей

## И РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В РЕГУЛЯЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ РИТМОВ

**Е.М. ЕВДОКИМОВА, М.Г. ПОЛУЭКТОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11

### Информация об авторах:

**Евдокимова Елена Михайловна** – врач-невролог, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел. +7 (903) 150-52-74; e-mail: chernoalnm@inbox.ru

**Полуэктот Михаил Гурьевич** – доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел. +7 (926) 525 89-44; e-mail: polouekt@mail.ru

**Табеева Гюзьяль Рафкатовна** – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел. +7 (916) 990-31-01; e-mail: grtabeeva@gmail.com

### РЕЗЮМЕ

Периодичность рассматривается как ключевой признак течения некоторых форм первичных головных болей (ПГБ). Одними из наиболее ярких представителей является гипническая и кластерная головная боль, что и предопределило их название. Клинические наблюдения демонстрируют четкий циркадианный суточный и сезонный паттерн пучковой головной боли и приступов мигрени. В соответствии с современными представлениями феномен периодичности болевых эпизодов ряда форм первичных головных болей связывают с дисфункцией супрахиазматического ядра гипоталамуса, являющегося главным пейсмейкером биологических ритмов – «эндогенными часами». Связь ПГБ с хронопатологией подтверждается и нарушением секреции мелатонина, обнаруженной при мигрени и пучковой головной боли. Применение препаратов мелатонина при этих формах ПГБ оказывается эффективным.

**Ключевые слова:** первичные головные боли, мигрень, кластерная головная боль, головная боль напряжения, мелатонин, биологические ритмы, хронобиология

**Для цитирования:** Евдокимова Е.М., Полуэктот М.Г., Табеева Г.Р. Хронобиологические особенности первичных головных болей и роль мелатонина в регуляции биологических ритмов. *Медицинский совет*. 2019; 1: 33-38. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-33-38>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Chronobiological features of primary headaches

## AND THE ROLE OF MELATONIN IN THE REGULATION OF BIOLOGICAL RHYTHMS

**Elena M. EVDOKIMOVA, Mikhail G. POLUEKTOV, Gyuzyal R. TABEEVA**

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 11, Rossolimo St., Moscow, 119021

### Author credentials:

**Evdokimova Elena Mikhailovna** – neurologist, postgraduate student, Chair of Nervous Diseases and Neurosurgery at the Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (903) 150-52-74; e-mail: chernoalnm@inbox.ru

**Poluektov Mikhail Guryevich** – neurologist, Associate Professor, Chair of Nervous Diseases and Neurosurgery at the Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (926) 52589-44; e-mail: polouekt@mail.ru

**Tabeyeva Gyuzyal Rafkatovna** – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair of Nervous Diseases and Neurosurgery at the Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (916) 990-31-01; e-mail: grtabeeva@gmail.com

Frequency is considered as a key sign of the course of some forms of primary headaches (PH). One of the most prominent representatives is the hypnic and cluster headache, which predetermined their name. Clinical observations demonstrate a clear circadian rhythm and seasonal pattern of cluster headache (CH) and migraine (M) attacks. In accordance with modern concepts, the phenomenon of the periodicity of painful episodes of a number of forms of primary headaches is associated with dysfunction of the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus, the main pacemaker of biological rhythms. The connection of PH with chronopathology is confirmed by revealing the disturbances of melatonin secretion in CH and M. Melatonin has proven to be effective in treatment of these PH.

**Keywords:** primary headaches, migraine, cluster headache, tension type headache, melatonin, biological rhythms, chronobiology

**For citing:** Evdokimova E.M., Poluektov M.G., Tabeeva G.R. Chronobiological features of primary headaches and the role of melatonin in the regulation of biological rhythms. *Meditinsky Sovet*. 2019; 1: 33-38. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-33-38>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**В**се живое на нашей планете несет отпечаток ритмического рисунка событий и физиологических процессов. В сложной системе биоритмов: от коротких, на молекулярном уровне, с периодом в несколько секунд, до глобальных, связанных с годовыми изменениями солнечной активности, – живет и человек. Большинство живых организмов имеют автономно регулируемые комплексы эндогенных временных программ, которые синхронизированы с 24-часовым циклом смены света и темноты. Эти внутренние эндогенные ритмы называются циркадианными ритмами (от *лат.* *circa* – около и *diās* – день) и запускаются механизмами, которые метафорически называют биологическими часами. Со второй половины XX в. наблюдается возрастающий интерес к исследованиям в области хронобиологии. Термин «хронобиология» (от *греч.* *chronos* – время и *bios* – жизнь) предложен в 1959 г. F. Halberg для обозначения эффектов времени на живые системы [1]. Практически хронобиология предполагает исследование закономерностей биологических ритмов и роль биологических часов [2]. Существует несколько ритмов с более высокой и более низкой частотой, чем циркадианные, они, соответственно, называются ультрадианные и инфрадианные. Ультрадианные ритмы – краткие ритмы, такие как 90-минутный цикл REM-фазы сна или трехчасовой цикл продуцирования гормона роста. Инфрадианные – более долгосрочные, продолжительные ритмы, наиболее ярким представителем которых является менструальный цикл. Для обозначения ритмов, которые синхронны с ритмами среды, употребляют термины «циркадиальный» (околоприливной), «циркалунарный» (окололунный), «циркааннуальный» (окологодовой) [3]. Биологический ритм представляет собой один из важнейших инструментов исследования фактора времени в деятельности живых систем и их временной организации. Периодическим колебаниям в организме человека подвергается большинство физиологических процессов.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ НЕКОТОРЫХ ПЕРВИЧНЫХ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ И ОСОБЕННОСТИ ИХ ТЕЧЕНИЯ

Основываясь на клинических наблюдениях и исследованиях временного распределения приступов, многие

ученые склонны рассматривать ряд первичных головных болей как заболевания, фундаментальной характеристикой которых является периодичность. Одним из наиболее ярких представителей таких болей является гипническая, или будильниковая, головная боль (ГГП), характеризующаяся возникновением приступов диффузной ГБ исключительно через 2–6 часов после засыпания и всегда пробуждающая пациента от ночного сна. Подобные приступы никогда не возникают во время бодрствования; в 10% случаев ГГБ развивается во время эпизодов дневного сна [4].

Периодичность клинического течения является самой примечательной характеристикой пучковой (кластерной) головной боли (ПГБ), что и предопределило ее название. Кластерной ее называют в связи с закономерной сменой болевых периодов и ремиссией, которые отмечают 96–98% больных. Приступы (атаки) – единичные эпизоды чрезвычайно интенсивной головной боли одностороннего характера, формирующиеся в «пучок» («кластерный период»), в течение которого у пациента возникают множественные повторные болевые приступы. Каждый кластерный период сменяется последующей ремиссией – периодом, свободным от приступов боли.

Циркадианное (околосуточное) распределение приступов ГБ в период кластерного периода имеет очевидную закономерную связь с характеристиками ночного сна. Ночные атаки, как и при ГГБ, являются облигатными для этой формы цефалгии. Ночные приступы пробуждают пациентов ото сна чаще всего между 1 и 2 часами, преимущественно через 1,5–2 часа после засыпания. Этот период соответствует фазе сна с быстрым движением глаз (быстрый сон) [5]. Последние клинические наблюдения и полисомнографические данные указывают, что некоторая категория пациентов с ПГБ могут испытывать приступы головной боли в обе фазы сна (медленноволновый и быстрый сон) одинаково [6]. Предполагают, что пусковым фактором ночных атак ПГБ и ГГБ могут являться нарушения дыхания во сне, а именно сонные апноэ, сопровождающиеся десатурацией (снижением насыщения крови кислородом ниже 94%) [7, 8].

Суточным вариациям распределения атак кластерной боли посвящено несколько исследований. M. Barloese c

соавт. [9] был проведен анализ 226 приступов ГБ в кластерный период. Авторы пришли к выводу, что 82% атак имели четкий циркадианный паттерн увеличения частоты в 2:00 ч, при этом суточные вариации приступов кластерной боли в периоды 09:00, 12:00 и 18:00 ч были минимальными. Это клиническое наблюдение было подтверждено в исследовании T. Rozen и R. Fishman [10], в котором значительное увеличение частоты атак ПГБ приходилось на ночные часы, а эквивалентное снижение соответствовало промежуткам 08:00, 11:00 и 17:00 ч в течение дня. В исследовании, построенном на анализе данных дневников пациентов с ПГБ, проживающих в зоне Арктического пояса, с фиксацией времени возникновения атак в течение дня за 12-месячный период было показано, что 59% приступов имели четкий циркадианный тренд периодичности и происходили в промежутке между 24:00 и 04:00 ч [11]. В другом небольшом исследовании, проведенном в Италии, регистрировались приступы у 180 пациентов в течение 12 месяцев. Наиболее четкий суточный тренд с закономерным учащением приступов отмечался в 14 ч [12]. Противоречивость полученных некоторых данных, вероятно, свидетельствует о том, что на циркадианную периодичность заболевания разнонаправлено могут влиять социокультуральные факторы и экзогенные ритмические процессы, характерные для того или иного региона [13, 14].

Существуют многочисленные клинические наблюдения, оценивающие сезонное (цирканнуальное) распределение приступов ПГБ. Замечено, что кластерные периоды имеют временную связь с датами с наиболее длинной и, наоборот, короткой продолжительностью светового дня и с днями высокого солнцестояния [15]. В цитируемом исследовании L. Kudrow [15] при оценке 892 кластерных атак было обнаружено значительное учащение приступов в июле и январе, которые регистрировались непосредственно через 7–10 дней после наступления дней зимнего или летнего солнцестояния. Согласно ретроспективному исследованию T. Rozen и R. Fishman на материале 1 134 наблюдений наибольшее количество обращений с кластерной ГБ отмечалось в апреле и октябре [10]. H. Ofte с соавт. провели исследование в популяции жителей Арктического пояса с фиксацией времени возникновения атак за 12-месячный период [11]. Кроме циркадианной закономерности, ими также было обнаружено значительное учащение приступов в весенние и летние периоды. В исследовании датских исследователей M. Barloese и N. Lund (2014 г.) оценка течения 226 атак ПГБ в зависимости от продолжительности светового дня и чувствительности к воздействию солнечного света не выявила четкой цирканнуальной периодичности, однако в период с мая по сентябрь кластеры ПГБ были минимальны [9].

В соответствии с современными представлениями феномен периодичности болевых эпизодов ПГБ связывают с дисфункцией супрахиазмального ядра гипоталамуса. Это образование является главным пейсмейкером биологических ритмов – «внутренними часами». Патогенетическая роль дисфункции гипоталамической области при

этом заболевании подтверждается многими фактами: периодичностью возникновения в течение суток и сезонным течением ПГБ, тесной связью болевых приступов с фазами ночного сна, характерным изменением поведения пациентов во время атаки, эффективностью препаратов лития в предотвращении приступов, а также ролью нарушения циркадианных ритмов в провокации болевых периодов [13, 14].

Основываясь на клинических наблюдениях и исследованиях, большинство авторов несклонны рассматривать головную боль напряжения (ГБН) как заболевание с фундаментальной характеристикой четкого временного распределения приступов. Известно, что основными клиническими характеристиками ГБН является умеренная, двусторонняя, непугсирующая, сжимающая по типу обруча или каски ГБ. Временной характер ГБ связан, как правило, с пробуждением, может присутствовать на протяжении всего дня, то усиливаясь, то ослабевая. При отвлечении внимания или положительных эмоциях боль может ослабевать и даже полностью исчезнуть, затем возвратиться вновь. Среди основных провокаторов (триггеров) ГБН выделяют длительное статическое напряжение, обусловленное вынужденным положением шеи и головы, эмоциональный стресс, который, в свою очередь, вызывает усиление мышечного спазма и неукоснительно может спровоцировать очередной приступ ГБ во второй половине дня [16, 17]. Однако при формировании хронической формы ГБН можно отметить некоторые закономерности ее периодического течения. В связи с этими клиническими наблюдениями было высказано предположение, что гипоталамическая дисфункция может играть роль в патогенезе трансформации эпизодической ГБН в хроническую форму. Так, на основании клинического исследования O. Vruoga с соавт. предположили, что участие нейроэндокринных систем гипоталамуса, координирующих девиацию нормального циркадианного паттерна секреции гормона мелатонина, а именно дисфункция гипоталамо-пинеальной системы, может объяснять эффект трансформации эпизодической ГБН в хроническую форму [18].

## ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ТЕЧЕНИЯ МИГРЕНИ

Мигрень проявляется приступами преходящих болевых и безболевых расстройств, разделенных бессимптомными безболевыми интервалами. Существуют клинические варианты течения мигрени, обусловленные влиянием разнообразных факторов (времени суток, сезонных колебаний, менструального цикла, авиаперелетов и т. д.), поэтому для описания периодичности мигрени используют разные термины. С одной стороны, основным свойством мигрени является закономерное течение приступов с последовательной сменой их фаз: продром – аура (1/5 части больных) – головная боль – постдром – межприступный период. С другой стороны, характерной особенностью возникновения приступов мигрени является четкая связь с определенным време-

нем суток [19]. Было подмечено, что у некоторых категорий больных приступы головной боли возникают преимущественно в определенное время суток [20]. Согласно клиническим наблюдениям большая часть пациентов с мигренью преимущественно испытывают атаки во время сна, но чаще это происходит рано утром или при пробуждении (42%). J. Dexter и T. Riley обозначили этот феномен как «мигрень сна», подобную закономерность традиционно принято связывать с инсомнией и недостаточной ресторативной функцией сна, также показано, что к мигрени тяготеют люди крайних «утреннего» или «вечернего» хронотипов [20, 21].

Суточной вариации распределения мигренозных атак было посвящено несколько исследований. G. Solomon при анализе 211 приступов мигрени выявил значительное увеличение частоты приступов в утренние часы и эквивалентное снижение – в вечерние/ночные [22]. Подобное наблюдение было подтверждено A. Fox и R. Davies при изучении записей дневников пациентов с мигренью [23]. Ими было проанализировано 3598 приступов и выявлено, что у 1698 пациентов суточное распределение приступов мигрени имело четкий циркадианный паттерн с увеличением частоты атак в период между 04:00 и 08:00 ч. Аналогичные результаты были получены S. Gori с соавт. в клиническом исследовании с участием 1000 пациентов с эпизодической мигренью без ауры [24]. Более чем 75% приступов приходилось на ночные и ранние утренние часы (между 3:00 и 7:00 ч). Наличие циркадианной закономерности распределения мигренозных приступов было подтверждено у 169 пациентов в исследовании K. Alstadhaug с соавт. [25]. Подобный анализ дневников пациентов с мигренью с фиксацией времени возникновения атак в течение дня за 11-месячный период показал, что в 2314 приступах выявлялся четкий 24-часовой циркадианный тренд их периодичности. Среднее время возникновения приступов приходилось в период между 13:00 и 16:00 ч. Сходная картина циркадианных флюктуаций приступов мигрени отмечается и в детской популяции, хотя имеются некоторые временные различия. S. Soriani с соавт. провели суточное распределение приступов мигрени у 115 детей с анализом 2517 мигренозных атак [26]. В результате оценки дневников обнаружена значительная циркадианная закономерность с наличием двух пиков частоты приступов мигрени рано утром (между 7:00 и 9:00 ч) и в середине дня (между 16:00 и 18:00 ч).

Наиболее ярким представителем циркадианного (окололунного) периодического течения мигрени является менструальная мигрень. В целом женщины испытывают мигренозные атаки в 2,5 раза чаще в первые три дня менструации, чем в другие дни менструального цикла. Подобная форма мигрени, возникающая исключительно в перименструальном окне (2 дня до и первые 3 дня менструации) и не возникающая в другие периоды цикла, обозначается как катамениальная, или истинная, менструальная мигрень [27]. Говоря о частоте истинной менструальной мигрени, необходимо отметить, что она не всегда бывает предменструальной; значительное число

женщин страдает приступами также во время и сразу после месячных. Подобная форма мигрени рассматривается как менструально-ассоциированная мигрень [27]. Эту закономерность менструальной мигрени связывают с падением уровня эстрогенов в позднюю лютеиновую фазу цикла.

Описание еженедельного паттерна учащения приступов в выходные дни в сравнении с другими днями недели рассматривается в концепции мигрени выходного дня [28]. Многочисленные наблюдения сезонной периодичности мигрени связаны с существованием распространенного термина «сезонная мигрень» [29]. Несмотря на многочисленные клинические наблюдения, существует всего несколько единичных исследований, оценивающих сезонное распределение приступов мигрени, подтверждающих концепцию, что начало атак может быть предсказуемо. В 2010 г. J. Hoffmann и P. Martus провели ретроспективное исследование 20 пациентов с эпизодической формой мигрени [30]. Они регистрировали приступы головной боли в течение 12 месяцев. Было показано, что достоверно чаще мигренозные атаки развивались в январе и в июле, эквивалентное снижение частоты приступов отмечалось в августе. В другом исследовании, проведенном в Норвегии, практически у 2/3 пациентов отмечалось значительное учащение приступов в летние месяцы, существенно чаще это наблюдалось у пациентов с мигренью с аурой по сравнению с пациентами с мигренью без ауры [31]. Среди пациентов с мигренью с аурой 62% отмечали повышенную чувствительность к свету в межприступный период и 86% жаловались на провокацию приступов воздействием яркого света. А среди пациентов с мигренью без ауры фотофобию в межприступный период времени отмечали 41% пациентов с провокацией приступов светом в 59% случаев.

Нами проведено собственное проспективное сравнительное исследование 60 пациентов с диагнозом мигрени (с аурой или без ауры) в возрасте от 18 до 65 лет. I группу составили 30 пациентов с мигренью и инсомнией (МИ), во II группу вошли 30 пациентов с мигренью без инсомнии (МБИ). В исследование были включены пациенты с эпизодической и хронической формами мигрени, диагноз которой устанавливался в соответствии с диагностическими критериями Международной классификации головных болей 3-бета версии (2013) [32]. Участие в исследовании предусматривало 4 последующих очных визита в параллельных группах на протяжении года. Анализ данных дневников пациентов с МИ и МБИ с фиксацией времени возникновения атак в течение дня за 12-месячный период показал, что в группе МИ можно выделить четыре пика суточного распределения приступов: с 3:00 до 5:00 ч; с 7:00 до 10:00 ч; с 13:00 до 15:00 ч, с 17:00 до 20:00 ч. Значительная доля частоты атак приходилась на ранние утренние и утренние часы: так, 13,4% приступов наблюдались в промежутке от 4 до 5 ч утра, большее число атак (23,3%) отмечалось в 8:00 ч и 19:00 ч; в середине дня в 14:00 ч 20% всех мигренозных приступов приходились на данный интервал. В целом суточное распределение приступов мигрени во второй группе

приходилось на утренние и дневные часы: 16,7% приступов мигрени наблюдались от 8 до 9 ч, максимальное число атак регистрировалось в 14 ч – 23,3%.

Детальное изучение циркалунарного распределения приступов мигрени за 12-месячный период показало, что наиболее высокая частота приступов в группе МИ отмечается во вторник (43%) и в середине недели в четверг (37%), с тенденцией к понижению частоты приступов к концу недели. В ходе сравнительного анализа в группе МБИ наиболее высокая частота приступов приходилась на выходные дни: 30% атак мигрени приходилось на конец рабочей недели в пятницу, при этом 50% приступов мигрени регистрировалось в субботу, в воскресенье – 30%. Значительное снижение числа атак пациенты отметили в середине недели (среда, четверг). Избыточный сон в выходные дни сопровождается тяжелыми приступами мигрени во второй группе в отличие от группы пациентов с нарушением паттерна сна, где недостаток ночного сна, неудовлетворенность качеством сна провоцируют мигренозные приступы в начале недели. Многие существующие недельные паттерны циклических изменений строго связаны с 5–6-дневным циклом смены рабочих и выходных дней [28].

Как свидетельствуют данные проспективного анализа дневников головной боли, в обеих исследуемых группах за 12-месячный период наибольшее количество приступов мигрени в группе МИ отмечалось в зимне-весенний период и в середине лета (февраль – 20%, март – 23%, апрель – 20%). Был выявлен четкий сезонный тренд увеличения частоты приступов мигрени в июле-августе (23 и 27% соответственно) с последующим уменьшением частоты приступов с октября по январь. В группе МБИ также регистрировался статистически значимый тренд увеличения частоты приступов мигрени в летние месяцы (июнь – 30%, июль – 27%) и в конце осени (ноябрь) – 27% атак мигрени испытывали пациенты во второй группе. Наименьшее число пациентов во второй группе отмечали у себя дезадаптирующие приступы в зимне-весенние сезоны.

Таким образом, описывая периодические феномены, можно выявить временное распределение частоты мигренозных приступов, а также дневную, недельную и сезонную периодичность, предполагая наличие общности внутренних нейрогенных механизмов, участвующих как в организации циркадианных ритмов, так и в инициации мигрени.

## **РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В ХРОНОПАТОЛОГИИ ПЕРВИЧНЫХ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ЛЕЧЕБНЫХ ЦЕЛЯХ**

В настоящее время активно обсуждается роль эпифиза и производимого им гормона мелатонина, объясняющая сезонное распределение приступов мигрени. Так, более высокая чувствительность к солнечному свету в межприступный период в летние месяцы может быть ассоциирована с подавлением секреции мелатонина, которая осуществляется в ответ на световое воз-

действие. Напротив, в зимнее время отмечается усиленная секреция мелатонина, что может оказывать протективный эффект в периоды недостатка солнечного света [33].

Показано, что у больных мигренью продукция мелатонина изменяется, что является отражением дисфункции биологических часов. Так, в исследовании M. Peres с соавт. было показано, что у больных хронической мигренью по сравнению со здоровыми людьми отмечается уменьшение секреции мелатонина и сдвиг фазы его продукции на более позднее время (на 1 час) [34]. Наибольшие различия по уровню секреции мелатонина в этом исследовании отмечались у больных мигренью с нарушением сна (инсомнией). В исследовании J. Ong с соавт. была выявлена корреляция степени сдвига фазы секреции мелатонина с частотой приступов: максимальная частота приступов наблюдалась у больных с более поздним началом секреции мелатонина [35]. Авторы предполагают, что недостаточная секреция мелатонина способствует развитию приступов мигрени за счет ослабления его прямого противоболевого действия или же снижения противовоспалительного эффекта, которым он обладает как скэвенджер свободных радикалов. Кроме этого, выявлена прямая связь мигрени с синдромом задержки фазы сна (СЗФС) посредством мутации гена казеинкиназы-1-дельта, который относится к группе «часовых» генов [36].

Секреция мелатонина при других видах первичных головных болей изучена недостаточно. В исследовании O. Bruera с соавт. у больных ПГБ в период «пучка» уровень мелатонина оказался снижен, в то время как в межприступный период он оставался нормальным [18]. При ГБН было проведено только одно исследование у детей 6–11 лет с частыми эпизодическими ГБН, не выявившее изменений секреции мелатонина по сравнению с контрольной группой [37].

Наличие нарушений ритма и объема секреции мелатонина при некоторых первичных головных болях поднимает вопрос о возможности влиять на течение этих заболеваний путем назначения препаратов мелатонина в качестве монотерапии или адьювантного средства.

Назначение мелатонина оказалось эффективным средством профилактики приступов у больных синдромом задержки фазы сна, при котором отмечается сдвиг секреции мелатонина на более позднее время. В первом исследовании на эту тему J. Nactegaal с соавт. прием мелатонина в дозе 5 мг приводил к уменьшению частоты приступов у 1 больного мигренью, 3 женщин с хронической головной болью напряжения и 1 мужчины с кластерной головной болью [38]. В проведенных с этого времени 4 рандомизированных контролируемых клинических исследованиях было показано, что назначение мелатонина у больных хронической мигренью сопровождается уменьшением числа болевых дней и количества принимаемых анальгетических препаратов [39]. Добавление мелатонина к стандартной схеме лечения (пропранолол плюс нортриптилин) имеет преимущество по сравнению с добавлением плацебо в отношении частоты приступов,

интенсивности мигренозных атак и количества потребляемых анальгетиков. При ПГБ использование препаратов мелатонина в сравнении с плацебо привело лишь к уменьшению суточного потребления анальгетиков, но не количества атак.

Оригинальным препаратом мелатонина в Российской Федерации является Мелаксен (ООО «Юнифарм»). В недавно проведенном исследовании было показано, что

добавление этого препарата к стандартной схеме лечения боли в спине повышает ее эффективность, особенно в случае коморбидности боли с нарушением сна и депрессивными проявлениями [40]. Эффективность и высокий уровень безопасности препарата Мелаксен делают его перспективным для как минимум дополнительной (адьювантной) терапии и других болевых синдромов, в частности первичных головных болей.



Получена/Received 25.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Halberg F. Chronobiology. *Annual review of Physiology*. 1969;31:675-725.
- Foster R, Kretzman L. Rhythms of Life: The biological clocks That Control the Daily Lives of Every Living Thing. London; Profile, 2004.
- Refinetti R. Circadian physiology. New York, USA; Taylor and Francis, 2006.
- Baumel B, Eisner L.B. Diagnosis and treatment of headache in the elderly. *Med. Clin. North Am*. 1991;75:575-616.
- Barloese M, Jennum P, Lund N, Jensen R.H. Sleep in cluster headache, beyond a temporal REM-relationship? *European Journal of Neurology*. 2015;22:656-664.
- Terzaghi M., Ghiotto N., Sances G., Rustioni V., Nappi G., Manni R. Episodic cluster headache: NREM prevalence of nocturnal attacks Time to look beyond macrostructural analysis? *Headache*. 2010;50(6):1050-1054.
- Фокин И.В. Клинико-психологическая характеристика и церебральные патогенетические механизмы кластерной головной боли: дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. 148 с. [Fokin I.V. Clinical and psychological characteristics and cerebral pathogenetic mechanisms of cluster headache: Cand. of Sci. (Med.) Dissertation. M., 2000. 148 p.] (In Russ).
- Manzoni G.C., Bono G., Lanfranchi M., Micieli G., Terzano M.G. & Nappi G. Lithium carbonate in cluster headache: assessment of its short term and long term therapeutic efficacy. *Cephalgia*. 1983;3(2):109-114.
- Barloese M., Lund N., Jensen R.H. Sleep in trigeminal autonomic cephalalgias: A review. *Cephalgia*. 2014;34(10):813-822.
- Rozen T.D., Fishman R.S. Cluster headache in the United States of America: Demographics, clinical characteristics, triggers, suicidality, and personal burden. *Headache*. 2011;52:99-113.
- Ofte H.K., Berg D.H., Bekkelund S.I., Alstadhaug K.B. Insomnia and periodicity of headache in an Arctic cluster headache population. *Headache*. 2013;53:1602-1612.
- Manzoni G.C., Terzano M.G., Bono G. Cluster headache - clinical findings in 180 patients. *Cephalgia*. 1983, 3: 21-30.
- Ferrari E., Canepari C., Bussolo P.A. Changes of biological rhythms in primary headache syndromes. *Cephalalgia*, 1983;3(1):58-68.
- Leone M., D'Amico D., Moschiano F., Fraschini F., Bussone G. Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: A double-blind pilot study with parallel groups. *Cephalgia*. 1996;16(7):494-496.
- Kudrow L. The cyclic relationship of natural illumination to cluster period frequency. *Cephalgia*. 1987;7(6):76-82.
- Алексеев В.В. Хронические головные боли. Клиника, диагностика, патогенез: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006. [Alexeev V.V. Chronic headaches. Clinical manifestations, diagnosis, pathogenesis: extended abstract of Dr. of Sci. (Med.) Dissertation. M., 2006.] (In Russ).
- Осипова В.В. Головная боль напряжения: практическое руководство для врачей. М.: ООО «ОГИ. Рекламная продукция», 2009. 44 с. [Osipova V.V. Tension headache: a practical guide for physicians. M.: OGGI. Reklamnaya Produktsiya, LLC, 2009. 44 p.] (In Russ).
- Bruera O., Sances G., Leston J., Levin G., Cristina S., Medina C. Plasma melatonin pattern in chronic and episodic headaches. Evaluation during sleep and waking. *Functional Neurology*. 2008;23(2):77-81.
- Осипова В.В., Левин Я.И. Мигрень в цикле сон-бодрствование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;106(5): 9-15. [Osipova V.V., Levin Ya.I. Migraine in the sleep-wake cycle. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii Im. S.S. Korsakova*. 2006;106(5):9-15.] (In Russ).
- Dexter J.D., Riley T.L. Studies in nocturnal migraine. *Headache*. 1975;15(1):51-62.
- Gori S., Morelli N., Maestri M., Fabbrini M., Bonanni E., Murri L. Sleep quality, chronotypes and preferential timing of attacks in migraine without aura. *J. Headache Pain*. 2005;6:258-260.
- Solomon G.D. Circadian rhythms and migraine. *Cleve Clin J Med*. 1992;59:326-329.
- Fox AW, Davies R.L. Migraine chronobiology. *Headache*. 1998;38:436-441.
- Gori S., Lucchesi C., Baldacci F., Bonuccelli U. Preferential occurrence of attacks during night sleep and/or upon awakening negatively affects migraine clinical presentation. *Funct Neurol*. 2015;30(2):119-123.
- Alstadhaug K.B., Salvesen R., Bekkelung S. 24-hour distribution of migraine. *Headache*. 2008;48:95-100.
- Soriani S., Fiumana E., Manfredini R., Boari B., Battistella PA., Canetta E. et al. Circadian and seasonal variation of migraine attacks in children. *Headache*. 2006;46:1571-1574.
- Осипова В.В., Табеева Г.Р. Первичные головные боли: диагностика, клиника, терапия. Практическое руководство. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2014. 336 с. [Osipova V.V., Tabeeva G.R. Primary headaches: diagnosis, clinic manifestations, therapy. A practical guide. M.: Izdatelstvo "Meditsinskoye Informatsionnoye Agentstvo", LLC, 2014. 336 p.] (In Russ).
- Torelli P., Cologno D., Manzoni G.C. Weekend headache: A possible role of work and life-style. *Headache*. 1999;39:398-408.
- Cugini P., Romit A., Di Palma L., Giacobozzo M. Common migraine as weekly and seasonal headache. *Chronobiology International*. 1990;7:467-469.
- Hoffmann J., Lo H., Neeb L., Martus P., Reuter U. Weather sensitivity in migraineurs. *J. Neurol*. 2011;258(4):596-602.
- Alstadhaug K.B., Salvesen R., Bekkelung S.I. Seasonal variation in migraine. *Cephalalgia*. 2005;25:811-816.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society The International Classification of Headache Disorders. 3rd ed (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
- Deshmukh V.D. Retino-hypothalamic-pineal hypothesis in the pathophysiology of primary headaches. *Medical Hypothesis*. 2006;66:1146-1151.
- Peres M.F., Sanchez del Rio M., Seabra M.L., Tufik S., Abucham J., Cipolla-Neto J. et al. Hypothalamic involvement in chronic migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(6):747-51.
- Ong J.C., Taylor H.L., Park M., Burgess H.J., Fox R.S., Snyder S. et al. Can Circadian Dysregulation Exacerbate Migraines? *Headache*. 2018;58(7):1040-1051.
- Brennan K.C., Bates E.A., Shapiro R.E., Zyuzin J., Hallows W.C., Huang Y. Casein kinase 1δ mutations in familial migraine and advanced sleep phase. *Sci Transl Med*. 2013;5:183ra56,1-183ra56,11.
- Rivas-Martinez I., Ambite-Quesada S., Fernández-de-las-Peñas C., Arroyo-Morales M., Fernández-Mayoralas D.M., Linares-García-Valdecasas R. et al. Salivary cortisol and melatonin levels in children with frequent episodic tension-type headache do not differ from healthy children. *Acta Paediatr*. 2011;100(11):198-202.
- Nagtegaal J.E., Smits M.G., Swart A.C., Kerkhof G.A., van der Meer YG. Melatonin-responsive headache in delayed sleep phase syndrome: preliminary observations. *Headache*. 1998;38(4):303-309.
- Pacheco L.R., Latorraca de O.C.C., Freitas da Costa A.L.A., Martimbianco L.C.A., Pachito VD, Riera R. Melatonin for preventing primary headache: A systematic review. *Int J Clin Pract*. 2018;72(7):132-135.
- Курганова Ю.М., Данилов А.Б. Мелатонин при боли в спине и предикторы его эффективности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(10):49-54. [Kurganova Yu.M., Danilov A.B. Melatonin in back pain and predictors of melatonin efficacy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii Im. S.S. Korsakova*. 2017;117(10):49-54.] (In Russ).