

МИГРЕНЬ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА КЛАССИФИКАЦИЮ, ПАТОФИЗИОЛОГИЮ И СПЕЦИФИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ

В статье рассматриваются патогенетические механизмы развития боли при мигрени, принципы специфической терапии и эффективность препаратов разных фармакологических групп в купировании мигренозной атаки.

Ключевые слова: мигрень, механизмы развития боли, купирование приступа мигрени, триптаны, суматриптан

Мигрень – распространенное неврологическое заболевание, проявляющееся повторяющимися приступами интенсивной головной боли с тошнотой, светочувствительностью и звукобоязнью. У трети пациентов с мигренью приступы могут сопровождаться преходящими неврологическими нарушениями, в большинстве случаев зрительными. Мигрень очень распространена в популяции, в России распространенность мигрени достигает 20% [3].

В 2013 г. вышла в свет Международная классификация головных болей (МКГБ), и критерии мигрени видоизменились. Так, в настоящее время выделяют три основных типа мигрени – мигрень без ауры, мигрень с аурой и хроническая мигрень. При постановке диагноза мигрени с аурой не учитывается типичная или нетипичная мигренозная головная боль. Также согласно последней версии классификации возможна постановка диагноза хронической мигрени с аурой. Базилярная мигрень включена в рубрику *мигрень со стволовой аурой*. Появились новые формы семейной гемиплегической мигрени [9].

На сегодняшний день доказано, что приступ мигрени запускается в структурах головного мозга. Так, клиническими коррелятами начинающего приступа мигрени являются симптомы продромального периода – снижение концентрации внимания, эмоциональная лабильность, повышенная чувствительность к свету, которые возникают за несколько часов до начала головной боли. К типичным провокаторам приступа относятся эмоциональный стресс, депривация сна или излишний сон, пропуск приема пищи, сенсорная стимуляция. Данные психофизиологических и нейрофизиологических исследований свидетельствуют о наличии у пациентов с мигренью гиперчувствительности к сенсорным стимулам и нарушения обработки сенсорной информации с характерным паттерном повышения амплитуд и снижением габитуации вызванных потенциалов различных модальностей [14, 15].

Последние исследования свидетельствуют, что головная боль при мигрени связана с активацией и сенситизацией тригеминальных путей, проводящих болевые импульсы, тогда как аура мигрени связана с феноменом распространяющейся корковой депрессии – волны деполяризации, распространяющейся по нейронам и глиии зрительной коры.

Механизмы первичной дисфункции головного мозга, которые приводят к возникновению распространяющейся корковой депрессии и тригеминальной активации, пока не изучены и являются основной загадкой нейробиологии мигрени. Мигрень – это комплексное генетическое заболевание с полигенным мультифакторным типом наследования.

Последние крупные генетические исследования позволили выявить гены, повышающие риск развития мигрени, а также влияющие на течение заболевания. Однако понимание молекулярных механизмов развития мигрени берет начало в изучении одной из редких моногенных наследственных форм данного заболевания – семейной гемиплегической мигрени. Так, гены семейной гемиплегической мигрени кодируют структуру ионных каналов, а также молекул-переносчиков, прямо или опосредованно связанных с обменом глутамата [7, 8, 12].

■ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ БОЛИ ПРИ МИГРЕНИ

Активация и сенситизация тригеминальных путей

Большое количество независимых исследований показало, что во время приступа мигрени происходит активация и сенситизация тригеминальных чувствительных афферентов, иннервирующих ткани черепа, в т. ч. оболочки мозга и их крупные сосуды. Нет данных, афференты каких сосудов являются источником боли – пилальных, дуральных, экстракраниальных или всех перечисленных. Чувствительные афференты имеют проекцию в т. н. тригемино-цервикальном комплексе, распространяющемся от задних рогов С1- и С2-сегментов шейного отдела спинного мозга до спинального ядра тройничного нерва. С-волокна лежат в поверхностных пластинках, А-δ-волокна – в глубоких пластинках. Нейроны спинального ядра тройничного нерва имеют обширные связи с различными структурами ствола головного мозга, а также с вышележащими структурами – ядрами гипоталамуса и таламуса и соответствующими областями коры головного мозга. Стимуляция афферентов твердой мозговой оболочки приводит к активации тригеминальных нейронов второго порядка, расположенных в I, II и V пластинках, а также нейронов, расположенных в ядрах ствола (околоводопроводное серое вещество) и гипоталамуса, таламуса. Нейроны таламуса имеют соответствующие проекции в тригеминальной первичной и вторичной соматосенсорной

коре, а также в островке, структурах, составляющих болевую матрицу. Кроме структур болевой матрицы, нейроны таламуса имеют проекции в слуховой, зрительной, экторинальной и париетальной коре, и активация этих связей, по-видимому, играет роль в развитии неболевых проявлений мигрени – фотофобии, фонофобии, снижении концентрации внимания, эмоциональных нарушений [11]. Активация связей тригеминальных нейронов с ядрами ствола также участвует в симптомообразовании приступа мигрени (развитие сонливости, изменения аппетита, задержки жидкости, вегетативных нарушений).

Тригемино-цервикальный комплекс получает нисходящие пути от стволовых и гипоталамических ноцицептивных модулирующих ядер. Так, электрическая стимуляция околоводопроводного серого вещества и ядра шва приводит к снижению чувствительности нейронов тригемино-цервикального комплекса к стимуляции твердой мозговой оболочки. Тригемино-цервикальный комплекс также получает нисходящие пути от 5-го слоя пирамидных клеток контралатерального поля S1. Снижение активности этой зоны приводит к снижению ответа на болевые стимулы [11].

Менингеальные ноцицепторы

Ноцицепторы твердой мозговой оболочки обладают свойствами ноцицепторов в других тканях, в частности хемочувствительностью и способностью к сенситизации. Медиаторы воспаления и электролитные изменения активируют как С-волокна, так и медленные А-дельта-волокна. В ответ на активацию из окончаний этих волокон выделяются вазоактивные нейропептиды (кальцитонин-ген-родственный пептид, субстанция Р). Сенситизацией механорецепторов объясняется пульсирующий характер боли, как правило совпадающий с ударами пульса, а также усиление боли при движении головой [10].

Вазодилатация

Ряд экспериментальных исследований доказывают, что вазодилатация менингеальных и/или экстракраниальных артерий не является обязательным фактором для развития приступа мигрени. Так, вызванная введением кальцитонин-ген-родственного пептида вазодилатация не превышает 9–12%, и такой легкой вазодилатации недостаточно для активации сенситизированных рецепторов [4].

Асептическое воспаление и периферическая сенситизация

Многочисленные исследования показали, что асептическое нейрогенное воспаление является ключевым механизмом развития мигрени, приводящим к активации и сенситизации окончаний афферентных волокон в оболочках мозга. Выходящие из окончаний тройничного нерва кальцитонин-ген-родственный пептид, субстанция Р вызывают экстравазацию плазмы, активацию тучных клеток и выделение из них медиаторов воспаления. Развивается асептическое нейрогенное воспаление. Механизмы, инициирующие сенситизацию рецепторов и развитие нейрогенного воспаления во время

приступа мигрени, остаются неизвестными. Предполагается, что активация пептидергических менингеальных ноцицепторов может быть вызвана распространяющейся корковой депрессией или другими первичными механизмами [5].

Центральная сенситизация

Во время приступа мигрени примерно у $2/3$ пациентов возникает кожная аллодиния – ощущение боли в ответ на неболевое раздражение. Кожная аллодиния может распространяться на другие части тела. Экспериментально доказано, что при раздражении ноцицепторов твердой мозговой оболочки увеличивается ответ на неболевые механические и температурные стимулы тригеминальных нейронов второго порядка, тогда как в нейронах третьего порядка, расположенных в таламусе, повышен ответ на кожные болевые стимулы как от кожи головы, так и другой локализации. Так, при помощи функциональной МРТ было показано увеличение BOLD-сигнала от задней части таламуса в ответ на тактильное раздражение кожи у пациентов с мигренью во время приступа по сравнению с межприступным периодом. Таким образом, кожная аллодиния в области лица является клиническим коррелятом сенситизации нейронов ядра тройничного нерва, тогда как кожная аллодиния за пределами области головы говорит о сенситизации нейронов таламуса. Данные недавно проведенных исследований показали, что активация возбуждающих нисходящих путей от ростральной вентромедиальной части продолговатого мозга является ключевым

Классификация мигрени (МКГБ III, 2013)

1. Мигрень без ауры

2. Мигрень с аурой

- Мигрень с типичной аурой
- Типичная аура с головной болью
- Типичная аура без головной боли
- Мигрень со стволовой аурой
- Семейная гемиплегическая мигрень (СГМ) (выделены 4 типа)
- Спорадическая гемиплегическая мигрень
- Ретинальная мигрень

3. Хроническая мигрень

- Периодические синдромы детского возраста – предшественники мигрени
- Периодические гастроэнтерологические расстройства
- Циклические рвоты
- Абдоминальная мигрень
- Доброкачественное пароксизмальное головокружение детского возраста
- Пароксизмальный тортиколиз

• Осложнения мигрени

- Мигренозный статус
- Персистирующая аура без инфаркта
- Мигренозный инфаркт
- Аура мигрени – триггер эпилептического припадка

• Возможная мигрень

- Возможная мигрень без ауры
- Возможная мигрень с аурой

механизмом центральной сенситизации тригеминальных нейронов. Также развитие центральной сенситизации обусловлено недостаточностью структур противоболевой системы, в частности околowodопроводного серого вещества [1, 6].

Распространяющаяся корковая депрессия

Существует точка зрения, что распространяющаяся корковая депрессия, феномен, лежащий в основе ауры мигрени, может активировать тригеминальные ноцицепторы и запустить головную боль. Распространяющаяся корковая депрессия – волна деполяризации, возникающая в зрительной коре. В результате возникающей деполяризации в подболобочное пространство выделяется большое количество ионов калия, водорода и других активирующих медиаторов, которые стимулируют ноцицепторы. Кроме этого, распространяющаяся корковая депрессия вызывает центральные эффекты, в частности регуляцию генов в ядре тройничного нерва [2].

Специфическое лечение приступа мигрени

Эффективное купирование приступа мигрени является обязательной целью терапии пациента. Согласно международным рекомендациям для купирования мигренозной атаки используются препараты нескольких фармакологических групп – простые анальгетики и НПВС, комбинированные анальгетики, препараты эрготамина и триптаны. Триптаны или селективные агонисты 5-HT_{1D}, 5-HT_{1B}-серотониновых рецепторов являются специфическими противомигренозными средствами. Клиническая эффективность триптанов связана со способностью блокировать высвобождение кальцитонин-ген-родственного пептида и субстанции P из тригеминальных афферентов и сужать расширенные краниальные сосуды. 5-HT_{1D}-рецепторы, расположенные на пресинаптической мембране тригеминальных ноцицепторов, участвуют в регуляции выброса вазоактивных нейропептидов, тогда как 5HT_{1B}-рецепторы, расположенные на стенке сосудов, обеспечивают вазоконстрикцию. Триптаны в отличие от НПВС обладают способностью купировать не только головную боль, но и сопутствующие симптомы – тошноту, рвоту, свето- и звукобоязнь.

Суматриптан – первый представитель данной группы препаратов, который является золотым стандартом препаратов для купирования мигрени. В большинстве сравнительных исследований эффективность других препаратов оценивается в сравнении с суматриптаном. Эффективность суматриптана доказана многочисленными плацебо-контролируемыми исследованиями, а также длительным опытом использования данного препарата. Несмотря на высокую эффективность триптанов, доказанную в многочисленных клинических исследованиях и в клинической практике, они неоправданно редко назначаются пациентам с мигренью. Другой проблемой является то, что не все пациенты полностью удовлетворены результатами лечения триптанами. Существует несколько причин, среди которых одной из самых частых является практика использования лекарственного средства на развернутой стадии приступа. Около 88% пациентов принимают триптаны при достижении высокой интенсивности боли и развитии сопровождающих ее симптомов тошноты, рвоты и других неболевых проявлений приступа мигрени. Нерациональное назначение триптанов может приводить и к отказу пациентов от их приема. Вместе с тем данные многих клинических исследований свидетельствуют о преимуществах раннего приема суматриптана, когда головная боль слабая или умеренная [13].

Другими причинами отказа служат неполное купирование приступа (41,7%), возврат головной боли (20,8%), неправильная диагностика типа головной боли (12,5%), наличие побочных эффектов (10,4%), высокая стоимость препаратов (10,4%) и наличие редких приступов (4,2%). Подбор препарата для купирования приступа мигрени редко (только в 5% случаев) основывается на стратифицированном подходе при помощи стандартной шкалы MIDAS, оценивающей уровень дезадаптации пациента и тяжесть заболевания в целом. В 90% случаев используется практика ступенчатого подхода с применением простых и комбинированных анальгетиков с постепенным наращиванием доз и комбинированием их с другими классами препаратов, что существенно снижает эффективность купирования и увеличивает стоимость лечения.

Суматриптан существует в различных лекарственных формах – таблетки, инъекции, назальный спрей, трансдермальные системы. Таблетированная форма является наиболее удобной в применении и рекомендована большинству пациентов. Таблетированная форма суматриптана быстро абсорбируется, после приема внутрь препарата в дозе 100 мг максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2–2,5 ч. Период полувыведения составляет 2–2,5 ч. Эффективность суматриптана может быть увеличена при комбинации с НПВС за счет фармакологической синергии препаратов двух групп [13].

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nat.Rev. Neurosci.* 2011, 12: 570–584.
2. Aurora SK, Wilkinson F. The brain is hyperexcitable in migraine. *Cephalalgia.* 2007, 27: 1442–53.
3. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. Headache-attributed burden and its impact on productivity and quality of life in Russia: structured healthcare for headache is urgently needed. *Eur J Neurol.* 2014 Feb 13.
4. Brennan KC, Charles A. An update on the blood vessel in migraine. *Curr. Opin. Neurol.* 2010, 23: 266–74.
5. Burstein R, Jakubowski M, Garcia-Nicas E, Kainz V, Bajwa Z, et al. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. *Ann. Neurol.* 2010, 68: 81–91.
6. Coppola G, Pierelli F, Schoenen J. Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine. *Cephalalgia.* 2007, 27: 1427–39.
7. De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump α 2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat. Genet.* 2003, 33: 192–96.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

