

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра неврологии и нейрохирургии

К.А. Садоха

**МИГРЕНЬ:
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА,
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2021

УДК 616.857–036.1–07–08(075.9)

ББК 56.12я73

С 14

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
от 28.06.2021 (протокол № 6)

Автор:

Садоха К.А., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент

Рецензенты:

Астапенко А.В., ведущий научный сотрудник неврологического отдела ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», кандидат медицинских наук, доцент

Кафедра неврологии и нейрохирургии УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Садоха, К.А.

С 14

Мигрень: клиническая характеристика, диагностика, лечение :
учеб.-метод. пособие / К.А. Садоха. – Минск : БелМАПО, 2021. – 64с.
ISBN 978-985-584-650-6

В учебно-методическом пособии изложены: введение, современная классификация, клиническая характеристика и диагностика, некоторые аспекты патогенеза и лечение мигрени, заключение.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальности «Неврология»; повышения квалификации врачей-неврологов, врачей-терапевтов, врачей общей практики.

УДК 616.857–036.1–07–08(075.9)

ББК 56.12я73

ISBN 978-985-584-650-6

© Садоха К.А., 2021

© Оформление БелМАПО, 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
КЛАССИФИКАЦИЯ	7
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ДИАГНОСТИКА МИГРЕНИ	10
ЛЕЧЕНИЕ МИГРЕНИ	36
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	57
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	58

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

МКБ-11	Международная классификация болезней 11-го пересмотра
МКБ-10	Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МКГБ	Международная классификация головной боли
IHS	International Headache Society (Международное общество головной боли)
ЛИГБ	Лекарственно-индуцированная головная боль
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
МБА	Мигрень без ауры
МА	Мигрень с аурой
СГМ	Семейная гемиплегическая мигрень
СпГМ	Спорадическая гемиплегическая мигрень
ХМ	Хроническая мигрень
МРТ	Магнитно-резонансная томография
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ПЭТ	Позитронная эмиссионная томография
КТ	Компьютерная томография
ЭЭГ	Электроэнцефалография
ФДГ	Фтордезоксиглюкоза
ТВС	Тригемино-васкулярная система
ВТН	Волокна тройничного нерва
ЛП	Люмбальная пункция
СМЖ	Спинально-мозговая жидкость
ВАШ	Визуальная аналоговая шкала
САК	Субарахноидальное кровоизлияние
ДТМРТ	Диффузионная тензорная МРТ
ФА	Фракционная анизотропия
СДС	Средняя диффузионная способность
НАА	Н-ацетил-аспартат
Cho	Холин
Cr	Креатин
КГРП	Кальцитонин-ген-родственный пептид (CGRP – calcitonin gene-related peptide)
МАТ	Моноклональные антитела
КАТФ	АТФ (аденозинтрифосфат)-зависимые калиевые каналы

ВВЕДЕНИЕ

Среди всех существующих вариантов болевого синдрома головная боль (ГБ) занимает одну из ведущих позиций. С жалобами на головную боль пациенты обращаются чаще всего к врачам общей практики, терапевтам первичного амбулаторного звена, неврологам. Основная задача врача состоит в умении вовремя распознать конкретные причины ГБ и верифицировать диагноз. Адекватная диагностика заболевания с ГБ чрезвычайно важна вследствие возможности применения наиболее эффективных, а порой и специфических для отдельных форм головной боли способов лечения. Это требует от врача знаний, определенного опыта и навыков работы с этими пациентами. Среди всех форм головной боли (цефалгии) именно мигренозная является одной из самых распространенных и социально значимых. Как минимум треть человечества страдает от этой болезни вот уже не одно тысячелетие. По данным Глобального Обзора бремени от заболеваний, мигрень входит в 10 самых распространенных неврологических заболеваний, в связи с тяжестью приступов по показателю YLDs (years of life lost to disability) она занимает 4-е место среди причин нетрудоспособности у лиц обоих полов и всех возрастов в популяции. При этом среди пациентов с мигренью 78% отмечают затруднения в выполнении профессиональных обязанностей, 67% указывают на ограничение участия в семейных делах, у 59% это заболевание существенно нарушает проведение досуга. К тому же, несмотря на достаточно определенные критерии, мигрень далеко не всегда диагностируется. По данным Международного общества головной боли, диагностические ошибки встречаются более, чем в половине всех случаев мигрени, то есть она диагностируется только у 48% пациентов с ГБ, которая соответствует критериям мигренозной цефалгии. Несвоевременное и нерациональное лечение заболевания приводит к значительным финансовым потерям. Мигрень занимает 20-е место по затратам среди всех существующих

болезней. Затраты включают как экономические потери в связи с невыходом пациентов на работу или значительным снижением их трудоспособности, так и расходы на неадекватные диагностические методы и лечение. Интерес клиницистов к мигрени определяется и вероятностью тяжелых осложнений. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) она определяется как фактор риска церебральных инсультов. Современный этап изучения мигрени характеризуется глубоким исследованием нейрофизиологических, иммунологических и биохимических аспектов патогенеза, поиском патогенетически обоснованных методов терапии. За последние годы представления о мигрени претерпели существенные изменения. Это связано не только с бурным ростом научных исследований в области патогенеза и лечения заболевания, но и с появлением новых диагностических возможностей XXI века, в связи с использованием более чувствительных, а значит и более информативных методов обследования.

Данное учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальности «Неврология» (дисциплина «Частная неврология и вопросы нейрохирургии»); повышения квалификации врачей-неврологов, врачей-терапевтов, врачей общей практики.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время диагностика головной боли в развитых странах мира осуществляется по единым стандартам, основным среди которых является Международная классификация головной боли (МКГБ), разработанная Международным обществом ГБ (International Headache Society – IHS). В 2013 году опубликована третья «бета-версия» МКГБ как пробная для широкого обсуждения и усовершенствования критериев в последующие 2 года практического применения до публикации ее окончательного варианта, параллельно с публикацией ВОЗ Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11). Клиническому и исследовательскому сообществу было рекомендовано как можно быстрее апробировать новые критерии и сравнить изменения, представленные в МКГБ-3 с предыдущей 2-й версией. Адаптированная к МКБ-11 классификация МКГБ-3 рассматривается как версия «альфа». В соответствии с современными принципами МКГБ все существующие формы головной боли подразделяются на первичные и вторичные. Первичные цефалгии встречаются значительно чаще, составляют 95-98% всех форм ГБ. Диагноз первичной или идиопатической головной боли предполагает, что анамнез, осмотр и дополнительные методы исследования не выявляют структурного поражения мозга, других органов и систем. Термин «вторичные формы головной боли» используется для обозначения симптоматических форм цефалгий. Это ГБ в структуре достоверно известного заболевания. Для вторичной ГБ характерно наличие тесной связи между началом цефалгии и дебютом основной болезни, усиление головной боли при обострении причинного заболевания, облегчение ГБ при уменьшении симптомов или излечении основной болезни. По сравнению с предыдущей версией в МКГБ-3 внесены существенные изменения и дополнения. Появилась «Мигрень со стволовой аурой» (раньше – базилярный тип мигрени). Гемиплегическая мигрень подразделена на 4 типа в зависимости от вовлечения генетических локусов. Хроническая мигрень вынесена из раздела «Осложнения мигрени», занимает отдельное место как самостоятельная форма мигрени. Раздел «Периодические синдромы детского возраста или предшественники мигрени» переименован в раздел «Эпизодические синдромы, которые могут сочетаться с мигренью», включает и другие нарушения. Внесены изменения в критерии мигрени с аурой. В МКГБ-3 мигрень относится к I-й части классификации, к первичной головной боли, не связана с органической патологией мозга, церебральных сосудов, любых органов и структур головы и шеи, с системными заболеваниями.

Классификация мигрени (МКГБ-3)

- 1.1. Мигрень без ауры (МБА)
- 1.2. Мигрень с аурой (МА)
 - 1.2.1. Мигрень с типичной аурой
 - 1.2.1.1. Типичная аура с ГБ
 - 1.2.1.2. Типичная аура без ГБ
 - 1.2.2. Мигрень со стволовой аурой (раньше – мигрень базилярного типа)
 - 1.2.3. Гемиплегическая мигрень
 - 1.2.3.1. Семейная гемиплегическая мигрень (СГМ)
 - 1.2.3.1.1. СГМ 1 типа
 - 1.2.3.1.2. СГМ 2 типа
 - 1.2.3.1.3. СГМ 3 типа
 - 1.2.3.1.4. СГМ (с мутациями в других локусах)
 - 1.2.3.2. Sporадическая гемиплегическая мигрень
 - 1.2.4. Ретинальная мигрень
- 1.3. Хроническая мигрень
- 1.4. Осложнения мигрени
 - 1.4.1. Мигренозный статус
 - 1.4.2. Персистирующая аура без инфаркта
 - 1.4.3. Мигренозный инфаркт
 - 1.4.4. Эпилептический припадок, вызванный мигренозной аурой
- 1.5. Возможная мигрень
 - 1.5.1. Возможная мигрень без ауры
 - 1.5.2. Возможная мигрень с аурой
- 1.6. Эпизодические синдромы, которые могут сочетаться с мигренью
 - 1.6.1. Повторяющиеся желудочно-кишечные нарушения
 - 1.6.1.1. Синдром циклических рвот
 - 1.6.1.2. Абдоминальная мигрень
 - 1.6.2. Доброкачественное пароксизмальное головокружение
 - 1.6.3. Доброкачественный пароксизмальный тортиколис.

Таким образом, согласно МКГБ-3 выделяют три основные формы мигрени (мигрень без ауры, мигрень с аурой, хроническую мигрень), осложнения, возможную мигрень, эпизодические синдромы, которые могут сочетаться с мигренью. В настоящее время в медицинской практике используется Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Формы ГБ, которые имеют нозологическую самостоятельность, в МКБ-10 содержатся в рубриках G43 («Мигрень») и G44 («Другие синдромы головной боли»).

Терминология МКБ-10 основана на рекомендациях экспертов Комиссии по классификации головной боли IHS.

Кодирование мигрени по МКБ-10

G43.0 – Мигрень без ауры

G43.1 – Мигрень с аурой

G43.10 – Мигрень с типичной аурой

G43.10 – Типичная аура с ГБ

G43.104 – Типичная аура без ГБ

G43.103 – Мигрень со стволовой аурой

G43.105 – Гемиплегическая мигрень

G43.105 – Семейная гемиплегическая мигрень

G43.105 – Спорадическая гемиплегическая мигрень

G43.81 – Ретинальная мигрень

G43.3 – Хроническая мигрень (ХМ)

G43.3 - Осложнения мигрени

G43.2 – Мигренозный статус

G43.3 – Персистирующая аура без инфаркта

G43.3 – Мигренозный инфаркт

G43.3 – Эпилептический припадок, вызванный мигренозной аурой

G43.82 – Эпизодические синдромы, которые могут сочетаться с мигренью

G43.83 – Возможная мигрень

G44.4 – Головная боль, вызванная применением лекарственных средств

В Приложении к МКГБ-3 выделяется истинная менструальная мигрень, при которой приступы возникают только в перименструальный период, и форма мигрени, которая связана с менструацией, но при этом пароксизмы возникают и в другие дни месяца, то есть провокатором приступа могут быть другие триггеры, не только менструация. Частая эпизодическая и особенно хроническая форма мигрени может сочетаться с лекарственно-индуцированной головной болью, которая определяется в МКГБ как «Головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов» в п. 8.2. При наличии 15 и более дней ГБ в месяц на протяжении трех месяцев, из которых мигренозной цефалгии соответствуют не менее 8 дней в месяц, диагностируется ХМ. В МКГБ-2 хроническая мигрень относилась к осложнениям мигрени. В МКГБ-3 это отдельная (третья) форма мигрени, как и мигрень без ауры, мигрень с аурой. В МКГБ-3 коды МКБ-10 включены не были. Это планировалось сделать после выхода в свет МКБ-11. Международный классификационный комитет до ее публикации рекомендовал пользоваться кодами МКБ-10.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ДИАГНОСТИКА МИГРЕНИ

Мигренозная боль является исключительно субъективным феноменом, для которого не существует специфических объективных маркеров. Сущность мигрени состоит в периодическом появлении приступов ГБ со знаменательными клиническими свойствами. Это стереотипные приступы пульсирующей головной боли, чаще односторонней локализации, преимущественно в лобно-глазнично-височной области, которая сопровождается в большинстве случаев тошнотой, иногда рвотой, плохой переносимостью яркого света и громких звуков (фото- и фонофобией), сонливостью и вялостью после завершения приступа. Характерны повторяемость пароксизмов и наследственная предрасположенность. Клинически выделяют следующие фазы мигренозного приступа: продромальная, аура, головная боль с ассоциированными симптомами, завершающая. Симптомы продромального периода возникают перед приступом в пределах от нескольких часов до 2-х дней. К более частым продромальным симптомам относятся раздражительность, физическая и психическая гиперактивность, повышение чувствительности к свету и звукам, непреодолимые пищевые пристрастия, усиление функции кишечника, мочевого пузыря, жажда, ощущение отрешенности, поведенческая заторможенность, чувство усталости, трудности фокусирования зрения, зевота, избыточная сонливость, смазанность речи, нарушение аппетита и концентрации внимания, общая слабость. По завершении продромального периода или по мере его стихания начинается аура или болевая фаза приступа. Характерно постепенное нарастание боли от слабой, умеренной до интенсивной. В большинстве случаев боль носит односторонний характер. При этом сторона боли может меняться даже в течение одной атаки. Боль возникает в области внутреннего угла глаза, виска, ретроорбитальной или лобно-височной зоне и вначале бывает тупой, затем появляется пульсирующий компонент. С каждым ударом пульса головная боль усиливается. Отсутствие пульсации и двусторонняя головная боль не исключают мигрень при наличии других характерных для нее проявлений. Болевой синдром в большинстве случаев по мере развития приступа перерастает в боль выраженной интенсивности, которая усиливается при движении, физическом и эмоциональном напряжении, продолжается от четырех часов до трех суток. Свою классическую мигренозную головную боль описывает древний поэт, который жил около шести тысяч лет назад. Обнаруженные археологами осколки глиняной таблички с его стихами огорчили историков. Расшифрованная клинопись не обнаружила ничего нового. Поэт подробно описывал свою

головную боль, а не воспевал красоты ландшафта, ратные подвиги и жизнь царей и Богов. Половина его головы раскалывалась от боли, бедняга переставал видеть, так что ему было не до окружающих красот. Современные врачи диагностировали у праотца мигрень (Мегаполис-Экспресс, 1996. №20). Есть и литературный пример, свидетельствующий о значительной интенсивности мигренозной боли. Михаил Булгаков с медицинским образованием в своем знаменитом произведении «Мастер и Маргарита» дает точное описание «ужасной, непобедимой болезни – гемикрании, при которой болит полголовы». Грозный римлянин Понтий Пилат во время приступа видел спасение только в порции яда. За тысячелетия человечество изобрело различные способы облегчения боли при мигренозной атаке, но симптомы ее остались прежними. Болевой фазе пароксизма сопутствуют повышенная чувствительность к яркому свету (фотофобия), громким звукам (фонофобия), запахам (осмофобия). По мере стихания приступа у многих пациентов отмечается постдромальный период, во время которого беспокоят трудности концентрации внимания, слабость, подавленность, потеря энергии, нарушение координации движений, сонливость. Продолжительность завершающей фазы – от нескольких часов до двух суток. Мигренозные атаки чрезвычайно варьируют по тяжести, временным характеристикам, выраженности сопровождающих симптомов как у разных больных, так и у одного пациента в различных приступах. Женщины страдают в 2-3 раза чаще, чем мужчины. И это хроническое пароксизмальное заболевание, для которого наиболее характерны эпизодически возникающие мучительные стереотипные приступы головной боли (похожи один на другой), сохраняющиеся в течение продолжительного времени (нескольких месяцев или многих лет).

Введение стандартизированных диагностических критериев головной боли IHS является важным шагом для верификации конкретной формы цефалгии. Разработанные диагностические критерии позволили оптимизировать клинические исследования и лечебно-диагностическую работу по проблеме мигрени. Наиболее частая ее форма – мигрень без ауры (80% всех случаев). Диагностические критерии мигрени без ауры: I) хотя бы пять атак, отвечающих критериям II-IV; II) длительность приступов – 4-72 часа (без лечения или при его неэффективности); III) ГБ имеет как минимум две из нижеследующих характеристик: 1) односторонняя локализация; 2) пульсирующий характер; 3) интенсивность боли от средней до значительной; 4) головная боль ухудшается от обычной физической активности или требует ее прекращения (ходьбы,

подъема по лестнице); IV) ГБ сопровождается как минимум одним из следующих симптомов: 1) тошнота и/или рвота; 2) фото- или фонофобия; V) не отвечает критериям других диагнозов МКГБ-3.

В настоящее время интерес клиницистов возрастает к мигрени с аурой, что определяется не только социальной значимостью заболевания, но и вероятностью его тяжелых осложнений. Многочисленные эпидемиологические исследования подтвердили корреляции между мигренью и инсультом, особенно у пациентов, страдающих мигренью с аурой. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) также отмечено, что мигрень с аурой может быть причиной инфаркта мозга в молодом возрасте, что определяет особый интерес исследователей именно к этой форме мигрени. Мигрень с аурой встречается примерно в 5-10% случаев. У 10% больных с мигренью наблюдается сосуществование двух форм мигрени, когда возникают приступы с аурой и без нее.

Разработаны критерии мигрени с аурой: I) хотя бы две атаки в анамнезе, отвечающие критерию II; II) один или несколько из следующих полностью обратимых симптомов ауры: 1) зрительные; 2) сенсорные; 3) речевые; 4) стволовые; 5) ретинальные; III) два признака из следующих: 1) как минимум один симптом ауры распространяется постепенно в течение 5 минут и более и/или 2 и более симптомов возникают последовательно; 2) длительность каждого отдельного симптома ауры 5-60 минут; 3) как минимум один симптом ауры – односторонний; 4) аура сменяется ГБ в пределах 60 минут; IV) ГБ не отвечает критериям других диагнозов МКГБ-3, при этом должны быть исключены транзиторные ишемические атаки. Аура при мигрени – расстройство, которое проявляется повторяющимися эпизодами обратимых очаговых неврологических симптомов и нарастает в течение 5-20 минут, продолжается не более 60 минут. Критерии ауры: 1) симптом стереотипен, имеет повторяющийся характер; 2) большинство эпизодов ауры сопровождаются головной болью мигренозного типа; 3) параклинические методы исследования не предполагают иного объяснения симптомов ауры. Механизм мигренозной ауры связывают с возникновением и распространением в направлении от зрительной коры к соматосенсорной и лобно-височным областям волны деполяризации нейронов (распространяющейся корковой депрессии), скорость и топография которой определяют темп, характер и последовательность симптомов ауры. В МКГБ-3 выделяют четыре ее подтипа: 1)

типичная аура; 2) стволовая; 3) гемиплегическая; 4) ретинальная. Зрительные, сенсорные и речевые нарушения определяются как типичные ауры.

Мигрень с типичной аурой является наиболее частым подтипом МА (около 30% всех случаев). Соотношение мужчин к женщинам – 1:2,5. У большинства пациентов развивается типичная аура с головной болью в первые три десятилетия жизни (средний возрастной дебют – 21 ± 12 лет). В современной МКГБ подрубрика «типичная аура с мигренозной ГБ» обозначает подтип мигрени, когда головная боль соответствует необходимым критериям мигренозной, начинается после типичной ауры или следует за ней в пределах 60 минут. Мигренозная ГБ характеризуется следующими типичными признаками: 1) локализацией боли в одной половине головы, откуда происходит название болезни (мигрень – искаженный термин «гемикрания»); 2) пульсирующим характером; 3) усилением при повседневной нагрузке (обычной ходьбе, подъеме по лестнице); 4) сопутствующими рвотой и/или тошнотой, свето- и/или звукобоязнью. Критерии мигрени с типичной аурой: I) ГБ соответствует мигренозной, начинается в течение 60 минут после ауры; II) аура включает хотя бы один из следующих симптомов кроме двигательных (мышечной слабости, пареза или паралича): 1) полностью обратимые зрительные расстройства, в том числе позитивные (мерцающие пятна, зигзаги или полосы) и/или негативные (выпадения участков поля зрения); 2) позитивные обратимые сенсорные симптомы (чувство покалывания, «ползания мурашек») и/или негативные (онемение); 3) обратимые речевые нарушения; III) как минимум один симптом ауры развивается в течение пяти минут и имеет продолжительность не менее 5 минут, но не более часа; IV) анамнез, соматический, неврологический осмотры, методы исследования исключают другую причину ГБ или другое расстройство присутствует, однако приступы головной боли впервые возникли независимо от него; V) для диагностики мигрени с типичной аурой пациент должен иметь в анамнезе минимум два приступа, которые отвечают вышеперечисленным критериям. В 85-90% случаев симптомы ауры возникают на стороне, противоположной головной боли. За последние годы интерес исследователей и клиницистов к мигрени с типичной аурой не только не угасает, но и постепенно возрастает, что определяется вероятностью таких тяжелых осложнений этой формы заболевания, как инфаркт головного мозга. В подтверждение этого приводится нижеследующее клиническое наблюдение.

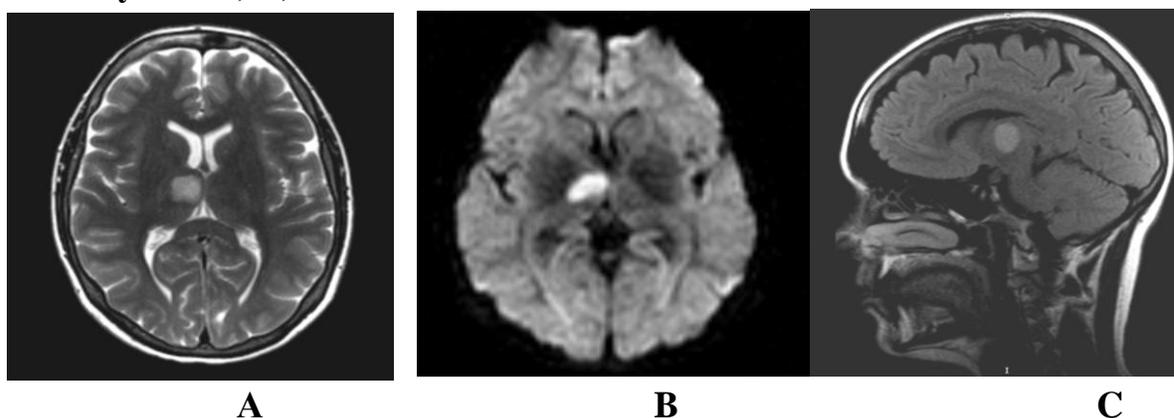
Пациентка Р., 1979 г.р., считает себя больной с 13-летнего возраста, когда без видимой причины появились приступообразные интенсивные (9-10 баллов по

ВАШ) распирающие, в разгар приступа – пульсирующие боли в лобно-височно-теменной области, обычно справа, с распространением на половину головы, сопровождающиеся тошнотой, иногда – неоднократной рвотой, светобоязнью, осмофобией, нарушением работоспособности. Перед каждым приступом на протяжении 20-30 минут беспокоят вначале повышенная утомляемость, слабость, затем – зрительные расстройства по типу мерцающей скотомы слева или выпадения левых половин полей зрения (до часа). За медицинской помощью не обращалась. При приступе ГБ принимала спазмалгон, цитрамон, ибупрофен, МИГ – без особого эффекта. Продолжались приступы 6-8 часов (до суток) и провоцировались физической и эмоциональной нагрузкой, также сменой солнечной погоды на дождь. Ухудшения отмечала зимой и осенью (1 раз в 1-2 месяца). Во время первой беременности и последующий год (2005-2006 гг.) приступов не было. В 2010 году при МРТ мозга патологии не выявлено. В 2014 году приступы участились до еженедельных. 31.10. 2014 года около 18.00. появилась вспышка света перед левым глазом, через десять минут выпало поле зрения слева (не увидела левую половину шкафа). Еще через 15 минут присоединилась слабость в левой руке и нарушилась разговорная речь. На фоне этих симптомов появилась интенсивная головная боль вышеуказанного характера с сопутствующей многократной рвотой и светобоязнью. Доставлена бригадой скорой медицинской помощи в неврологический стационар по месту жительства. Лечилась в отделении неврологии Новополоцкой центральной городской больницы с 31.10. по 20.11. 2014 года. В анамнезе жизни: сопутствующие заболевания – ОРВИ, грипп, узел щитовидной железы и артериальная гипотензия. Сахарный диабет, прием оральных контрацептивов, туберкулез и венерические заболевания отрицала. У матери данной пациентки – мигрень. Соматический статус – без патологии. Невролог при объективном осмотре отметил центральный парез VII и XII черепных нервов слева, дизартрию и девиацию языка влево, сглаженность левой носо-губной складки, легкий пирамидный гемипарез (глубокие рефлексы $S>D$) и положительный симптом Бабинского слева. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) сердца и органов брюшной полости патологии не выявлено. Общеклинические анализы, липидограмма, глазное дно – без особых изменений. При электроэнцефалографии (ЭЭГ), ЭЭГ-картировании регистрируются регулярные редуцированные по амплитуде комплексы «пик-медленная волна», которые исходят из правого полушария. МРТ головного мозга от 07.11. 2014: срединные структуры мозга не смещены, кортикальные борозды полушарий мозга

диффузно расширены. В проекции таламуса справа визуализируется зона неправильной формы, с четкими контурами, умеренно гиперинтенсивная в T2W- и FLAIR-режиме, в T1W – гипоинтенсивная, с нерезким масс-эффектом, минимальной деформацией просвета III желудочка, размером 21,5-17-22,5 мм. Гипофиз, краниовертебральный переход, орбиты – без патологии. При МР-ангиографии в A1 и A2 сегментах – асимметрия передних мозговых (D<S), внутренних сонных артерий (D<S) и позвоночных артерий (D<S). Основная артерия полностью сформирована левой позвоночной.

Заключение: больше данных в пользу инфаркта головного мозга в правой каротидной системе артерий. Вариант развития сосудов основания головного мозга.

Рисунки А, В, С



**МРТ пациентки Р. в T2 (А), FLAIR-режиме (В),
в сагиттальной проекции (С)**

УЗИ брахиоцефальных артерий (БЦА): асимметрия позвоночных артерий (уменьшение диаметра справа); патологическая извитость обеих внутренних сонных артерий. Офтальмолог отметил наличие левосторонней гемианопсии с помощью периметра. Заключение позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), совмещенной с компьютерной томографией (КТ) от 21.10. 2016 года: ПЭТ-КТ-картина асимметричной метаболической активности зрительных бугров и лобных долей (S>D). Постинфарктная киста в правой гемисфере головного мозга. Установлен диагноз: Мигрень с типичной (зрительной) аурой, частые приступы. Мигренозный инфаркт мозга в правой каротидной системе артерий (31.10. 2014 года) с левосторонней гемианопсией, дизартрией, центральным парезом VII, XII черепных нервов, легким пирамидным гемипарезом слева. При приступе головной боли в настоящее время принимает ризаптан 10 мг вместе с домперидоном 10-20 мг, через каждые три месяца – курсы антигипоксантов,

антиоксидантов по стандартной схеме, 2 раза в год – курсы профилактических противомигренозных лекарственных средств (топирамата 100 мг на ночь – два месяца, дулоксетина 30 мг в день по три месяца, кортексина 10 мг внутримышечно два раза в день – 10 дней, затем 10 дней перерыв, после чего – повторный курс, периодические курсы цитиколинов). В настоящее время приступы стали реже (один в три-четыре месяца, не чаще), интенсивность боли в большинстве приступов – не более 6 баллов по ВАШ, при этом приступы всегда купируются ризаптаном. В неврологическом статусе – исчезли зрительные нарушения и дизартрия, сила мышц достаточная, сохраняются легкая сглаженность носо-губной складки, пирамидный гемисиндром слева и девиация языка влево.

Зрительные нарушения – самый частый симптом ауры (в 99% случаев МА). Сенсорная аура отмечается у 30-54% пациентов с МА, речевая – у 20-32%. Таким образом, зрительная аура наблюдается почти во всех приступах, сенсорная и речевая – только в части атак. Когда наблюдаются несколько симптомов ауры, они развиваются последовательно: зрительная аура обычно сменяется сенсорной или речевой. Наиболее типичные проявления зрительной ауры – иллюзии мерцания и вспышек света или фортификационный спектр, при котором иллюзии зигзагов возникают рядом с точкой фиксации зрения, постепенно распространяются вправо или влево (зависит от стороны полушария, зрительная кора которого генерирует изображение), иногда принимает форму выпуклого очертания с угловатым сверкающим краем с различными вариациями следующей за ним скотома. Характерна мерцательная скотома, когда изображение на некоторых участках поля зрения периодически пропадает, создается ощущение мерцания, на периферии слепой области появляются светящиеся объекты. Небольшое слепое пятно в центре поля зрения постепенно увеличивается в размерах и перемещается в пространстве. Во время приступа пациент может видеть вспышки молний, воздушные замки и другие занимательные предметы. Длительность таких симптомов 20-30 минут. Слепое пятно иногда исчезает гораздо быстрее. Следующая по частоте за зрительной аурой – сенсорная в виде ощущения «ползания мурашек» или покалывания, которые распространяются от места появления, захватывают более или менее обширную зону на одной половине тела. В конце появляется онемение, которое может быть единственным симптомом чувствительной ауры. Реже возникают нарушения речи. При наличии нескольких симптомов ауры они следуют один за

другим: на начальном этапе возникают зрительные, затем сенсорные и речевые, возможна и другая последовательность.

В МКГБ-2 к подрубрике «типичная аура с немигренозной головной болью» относится приступ с аурой, включающей зрительные и/или чувствительные, и/или речевые нарушения с постепенным их развитием, продолжительностью не более 60 минут, сочетанием позитивных и негативных симптомов, с ГБ, которая не отвечает критериям мигренозной. Головная боль не соответствует критериям мигрени, но начинается во время ауры или в течение 60 минут после нее. Данный подтип мигрени необходимо дифференцировать с заболеваниями, которые могут сопровождаться похожими симптомами, например, с транзиторной ишемической атакой.

Случаи, когда в структуре ауры присутствуют гемипарез или гемиплегия и симптомы типичной ауры, относят к гемиплегической мигрени. При этом продолжительность немоторных симптомов составляет 5-60 минут, двигательных – до 72 часов. Выделяют спорадическую и семейную гемиплегическую мигрень (СГМ). Согласно классификации, аура при СГМ включает полностью обратимую моторную слабость и хотя бы один из нижеперечисленных симптомов: 1) полностью обратимые зрительные нарушения, в том числе позитивные (мерцающие пятна или полосы) и/или негативные (выпадения части поля зрения); 2) полностью обратимые сенсорные симптомы, в том числе позитивные (ощущение покалывания) и/или негативные (онемение); 3) полностью обратимые нарушения речи; 4) хотя бы у одного родственника первой или второй степени родства имеются приступы, которые соответствуют критериям СГМ. При этом аура не должна быть связана с другими причинами. В зависимости от вида гена, в котором обнаружена мутация, СГМ подразделяется на четыре типа: SACNA1A, ATR1A2, SCN1A и с мутациями в других генах. Результаты недавних генетических исследований позволили дать более полную характеристику СГМ. Показано, что мутации генов, ответственных за транспорт ионов кальция в SACNA1A, ATR1A2, SCN1A, способствуют формированию фенотипа СГМ и свидетельствуют о генетической неоднородности этой патологии. СГМ наследуется при мутации гена SACNA1A на 19-й хромосоме в 55% случаев (СГМИ), гена ATR1A2 на хромосоме 1 – в 1-15% (СГМИИ). Генетический дефект в 30% случаев остается неясным. При наличии результатов генетического исследования тип СГМ следует указать рядом с кодировкой диагноза. При SACNA1A выявлена мутация в гене α_1 -субъединицы кальциевого канала, локализованного в коротком плече

19-й хромосомы (19p13), т.е. CACNA1A кодирует основную субъединицу нейронных потенциал зависимых кальциевых каналов Ca^{2+} . Разные мутации в CACNA1A приводят к возникновению наряду с СГМ эпизодической атаксии 2-го типа и спиноцеребеллярной атаксии шестого типа. О CACNA1A впервые было заявлено как об основном гене СГМ, мутации которого отмечены у половины семей с гемиплегической мигренью. У членов этих семей выявлена церебеллярная атаксия. Мутация, которая изменяет функцию кальциевых каналов, приводит к нарушению выброса медиаторов, ответственных за развитие приступа мигрени. В частности, показано, что Р-тип кальциевых каналов связан с выделением серотонина, а мутация гена CACNA1A, который локализован на хромосоме 19p13.1 и определяет состояние церебральных Р/Q-типа кальциевых каналов, ответственна за возникновение не только гемиплегической формы, но и мигрени без ауры, других типов ауры. СГМ1 наряду с типичной аурой довольно часто сопровождается симптомами стволовой дисфункции и практически всегда – головной болью. Приступ СГМ1 может сопровождаться нарушением сознания (вплоть до комы), лихорадкой и плеоцитозом в цереброспинальной жидкости. У 50% пациентов с СГМ1 независимо от приступов развивается хроническая прогрессирующая церебеллярная атаксия. SCN1A кодирует субъединицу, которая формирует пару нейронных, потенциал зависимых натриевых каналов. Сообщается, что ген SCN1A играет важную роль в развитии эпилепсии при СГМ. Спорадическая гемиплегическая мигрень (СпГМ) диагностируются, если наблюдалось хотя бы две атаки, когда аура включала полностью обратимые зрительные, сенсорные или речевые нарушения и моторную слабость, но ни у одного из родственников первой или второй степени родства не отмечалось приступов, соответствующих указанным критериям. По результатам эпидемиологических исследований, частота спорадической и семейной гемиплегической мигрени сопоставима. Спорадический тип чаще встречается у мужчин и обычно сочетается с преходящим гемипарезом и афазией.

При мигрени со стволовой дисфункцией аура включает как минимум два из следующих полностью обратимых симптомов, кроме мышечной слабости: 1) дизартрию; 2) шум в ушах; 3) головокружение; 4) гипоакузию (нарушение слуха); 5) двоение; 6) зрительные расстройства, возникающие одновременно в височных и носовых полях зрения с 2-х сторон; 7) атаксию; 8) нарушение сознания; 9) двусторонние парестезии. Термины «базиллярная мигрень», «мигрень базилярного типа» и «мигрень базилярной артерии» в настоящее

время не применяются, так как участие данной артерии при мигрени не доказано. Почти всегда присутствуют зрительные и/или сенсорные, и/или речевые расстройства. Ретинальная аура при мигрени включает полностью обратимые односторонние позитивные и/или негативные зрительные феномены (вспышки и/или скотомы). Пациент рисует монокулярный дефект поля зрения. Офтальмолог подтверждает при объективном осмотре и специальном обследовании с использованием периметра монокулярный дефект поля зрения. К еще более редким типам ауры относятся обонятельная, абдоминальная, слуховая, в виде системного головокружения и с нарушением нервно-психических функций.

С годами у некоторых пациентов с типичной аурой и мигренозной ГБ утрачиваются мигренозные черты цефалгии, у других аура сопровождается немигренозной ГБ («мигренозные эквиваленты» – старое название) или головная боль исчезает совсем. Если после типичной ауры не возникает ГБ, аура возникает изолированно от ГБ, то такой подтип классифицируется как «типичная аура без головной боли». Согласно МКГБ «типичная аура без ГБ» представляет собой «ауру, включающую зрительные и/или сенсорные симптомы, с нарушениями речи или без них, с постепенным развитием симптомов, их продолжительностью не более часа и сочетанием позитивных и/или негативных симптомов, при полной их обратимости и без последующей головной боли». В дебюте заболевания пациенты испытывают приступы типичной ауры с ГБ, но затем в течение жизни пароксизмы ауры чаще проявляются без последующей головной боли. У некоторых пациентов изначально имеется типичная аура без головной боли. При типичной ауре без цефалгии обычно наблюдается зрительная аура. Приступы ауры без головной боли чаще отмечаются у мужчин, чем у женщин. Типичная аура без головной боли («обезглавленная или диссоциированная, или ацефалгическая мигрень») нередко развивается в более зрелом возрасте (средний возраст начала 36 ± 15 лет). Симптомы мигренозной ауры без головной боли часто не распознаются. Данные пациенты требуют особого наблюдения еще и потому, что несмотря на отсутствие головной боли эта форма мигрени может быть причиной церебрального инсульта.

С 2017 года наблюдается пациент В., 33 лет. Заболел около пяти лет назад, когда после стресса в центре поля зрения появилось небольшое слепое пятно с мерцающим зигзагообразным краем, которое увеличивалось в размерах, перемещалось в пространстве (мерцательная скотома) и сохранялось около через

30 минут. Приступ завершился сном. Такие же пароксизмальные зрительные расстройства без развития головной боли повторялись 2-3 раза в год, особенно на фоне стрессовых ситуаций и физических перегрузок. За медицинской помощью не обращался. С апреля 2017 года приступы стали беспокоить каждую неделю. 12.09. 2017 года в 18¹⁵ появилась мерцательная мигрирующая скотома, которая сменилась выпадением одноименных половин полей зрения справа. При МРТ мозга от 14.09. 2017 года в левой затылочной доле выявлена зона размером 18,5-14-20,5мм с четкими контурами, гиперинтенсивная в T2W, гипоинтенсивная в T1W. Пациент наблюдается с диагнозом: мигренозный инфаркт головного мозга (12.09. 2017 года) в вертебрально-базиллярной системе артерий с правосторонней гомонимной гемианопсией. Типичная мигренозная аура без головной боли. 20.05. 2019 года при ФДГ-ПЭТ-КТ (позитронно-эмиссионной томографии с использованием фтордезоксиглюкозы и компьютерной томографии) через месяц с момента последнего приступа в затылочных долях выявлена асимметричная метаболическая активность ($S < D$), в левой затылочной доле – признаки гипометаболизма ФДГ и постинфарктная киста. Таким образом, мигрень с аурой с частыми приступами даже без болевой фазы является фактором риска очагового поражения структур головного мозга и церебрального инсульта. Данное же клиническое наблюдение является существенным подтверждением этому.

С 2018 года наблюдается пациент А., 32 лет, который считает себя больным около трех лет, когда в 29-летнем возрасте периодически стали беспокоить приступы выпадения левых половин полей зрения с обеих сторон. Зрительные нарушения сохранялись 20-30 минут, затем беспокоила слабость, повышенная утомляемость и сонливость. Приступы завершались сном. После эмоциональных и физических нагрузок пароксизмы таких же зрительных расстройств без головной боли повторялись один раз в 2-3 месяца. За медицинской помощью не обращался. С января 2021 года приступы стали еженедельными, а 12.02. 2021 года в 14¹⁵ появился зрительный дефект в виде выпадения левых половин полей зрения с обеих сторон стойкого характера, что сохраняется до настоящего времени. При магнитно-резонансной томографии от 14.02. 2021 года в правой затылочной доле выявлен очаг размером 16,5-12-18,5мм, гиперинтенсивный в T2W, гипоинтенсивный в T1W. Пациент наблюдается с диагнозом: мигренозный инфаркт головного мозга (12.02.2021 года) в вертебрально-базиллярной системе артерий. Левосторонняя гомонимная гемианопсия. Типичная мигренозная аура без головной боли. Таким образом,

мигрень с аурой и частыми приступами, в том числе и без болевой фазы является немаловажным фактором риска инфаркта головного мозга. А данное клиническое наблюдение – еще одно подтверждение этому.

Хроническая мигрень может развиваться как у пациентов с МБА, так и с МА. Важный критерий диагноза «ХМ» – наличие типичных приступов эпизодической мигрени в начальном периоде заболевания. В МКГБ-3 при диагностике хронической мигрени используют следующие критерии: А) ГБ (мигренозная), отвечающая критериям В и С, продолжается не менее 15 дней в месяц на протяжении 3-х месяцев и более; В) в анамнезе 5 и более приступов МБА и/или МА; С) не менее 8 дней в месяц соответствуют одному или более из нижеследующих критериев в течение хотя бы трех месяцев: 1) мигрень без ауры; 2) мигрень с аурой; 3) по мнению пациента, был хотя бы 1 приступ, купированный или существенно облегчаемый триптаном; D) головная боль не соответствует в большей степени другому диагнозу МКГБ-3.

Возможная мигрень диагностируется, если приступы отвечают всем критериям мигрени без ауры, мигрени с аурой или хронической мигрени, кроме одного, а также когда в анамнезе у этих пациентов нет достаточного количества характерных мигренозных атак согласно МКГБ. В подобной ситуации необходимы дополнительные обследования для исключения вторичного (симптоматического) характера мигрени. При этом диагноз мигрени не исключает возможность наличия вторичной головной боли в настоящем или ее развития в будущем. После первой атаки мигрени, когда еще не достоверен фактор повторяемости приступов, необходимы повторные осмотры пациента (динамическое наблюдение) для уточнения диагноза. Особое внимание при последующих осмотрах следует обратить на изменение характера головной боли у пациента и/или появление у него очаговой неврологической симптоматики.

В МКГБ-3 раздел «Периодические синдромы детского возраста или предшественники мигрени» переименован в «Эпизодические синдромы, которые могут сочетаться с мигренью», и включает три группы расстройств: 1) повторяющиеся желудочно-кишечные нарушения в виде циклических рвот и абдоминальной мигрени у детей; 2) доброкачественное пароксизмальное головокружение; 3) доброкачественный пароксизмальный тортиколис. Для многих пациентов и врачей мигрень не может рассматриваться как доброкачественное заболевание из-за возможных четырех ее осложнений: мигренозного статуса, персистирующей ауры без инфаркта мозга,

эпилептического приступа, вызванного аурой при мигрени, мигренозного инсульта.

Мигренозный статус – серия следующих друг за другом приступов, сопровождающихся многократной рвотой, адинамией со светлыми промежутками не более 4-х часов или один тяжелый приступ длительностью более 72-х часов, несмотря на проводимую традиционную терапию. Критерии мигренозного статуса: I) настоящий приступ у пациента с мигренью без ауры является типичным, отличается от предыдущих приступов большей продолжительностью; II) ГБ сопровождается двумя признаками: 1) не прекращается в течение более 72-х часов; 2) выраженная интенсивность головной боли; III) головная боль не связана с другими причинами.

Персистирующая аура без признаков инфаркта – это отдельная подрубрика для форм мигрени с пролонгированной аурой. Согласно МКГБ, это «симптомы ауры, персистирующие более одной недели, без нейровизуализационных и клинических признаков инфаркта мозга». Диагностические критерии персистирующей ауры без инфаркта: А) настоящий приступ МА типичный и отличается от предыдущих только тем, что 1 или несколько симптомов ауры имеют продолжительность более 1 недели; Б) нет взаимосвязи с другими причинами – нарушениями.

Мигрень и эпилепсия нередко сочетаются. Это коморбидные заболевания. Разработаны критерии эпилептического приступа, вызванного мигренью: 1) мигрень, отвечающая критериям мигрени с аурой; 2) припадок, отвечающий критериям 1-го из эпилептических приступов и возникающий во время ауры или в течение 60 минут после мигренозной ауры.

Высокая вероятность инсульта отмечена при мигрени с аурой, особенно при нескольких симптомах ауры, гемиплегической форме, частых приступах. Мигренозный инфаркт мозга определяется в МКБ-10 как «сочетание 1-го или более симптомов ауры при мигрени с ишемией мозга, подтвержденной адекватными методами нейровизуализации». Согласно современной МКГБ, разработаны нижеследующие диагностические критерии мигренозного инфаркта мозга: 1) настоящий приступ у пациента с МА является типичным и отличается от предыдущих только тем, что 1 или несколько симптомов ауры имеют продолжительность более 60 минут; 2) методы нейровизуализации выявляют очаг инфаркта в зоне, соответствующей клиническим симптомам ауры; 3) нет взаимосвязи инсульта с другими возможными причинами. Предположение о связи инсульта и мигрени было высказано еще в конце XIX

века. Подтверждение взаимосвязи стало возможным с появлением методов нейровизуализации. Исследование длительно страдающих мигренью пациентов выявило наличие в церебральном веществе зон перенесенных лакунарных инфарктов, очагов ишемии разной давности. Отдельные современные клиницисты утверждают, что при мигрени могут развиваться и ишемический, и геморрагический инсульты. Наиболее часто мигренозный инсульт наблюдается у женщин до 45 лет. У мужчин патология встречается гораздо реже из-за более низкой распространенности мигрени. Мигренозный инсульт уступает по распространенности лишь парадоксальной эмболии при незаращении овального отверстия в межжелудочковой перегородке сердца и аномалиям магистральных сосудов головы, включая артериальные аневризмы. Мигрень является потенциальным фактором риска развития таких цереброваскулярных заболеваний, как транзиторная ишемическая атака, инсульт и ишемическая болезнь сердца. Это обусловлено общими патогенетическими механизмами, т.е. эндотелиальной и митохондриальной дисфункцией, протромботическими и прокоагулянтными состояниями (гиперкоагуляцией, агрегацией тромбоцитов), генетической предрасположенностью и использованием нестероидных противовоспалительных средств. В нескольких мета-анализах при мигрени с аурой было продемонстрировано увеличение риска возникновения ишемического инсульта, а при мигрени без ауры – диссекции внутренней сонной или позвоночной артерий. Сочетание инфаркта головного мозга с мигренью в молодом возрасте составляет до 25% всех наблюдений. Ассоциация между мигренью и цереброваскулярными заболеваниями – предмет оживленной дискуссии много лет. Мигренозный инсульт является «катастрофическим» видом мигрени.

Таким образом, мигрень – это клинический диагноз. Клинико-неврологический метод диагностики включает: клиническое интервью, сбор анамнеза, традиционный неврологический осмотр. Клиническое интервью проводится по стандартному плану. При осмотре пациента, страдающего головной болью, врач-невролог должен уточнить ее характер, интенсивность, локализацию, влияние повседневной нагрузки (ходьбы, подъема по лестнице), является ли она постоянной или приступообразной, продолжительность, фазность и стереотипность приступов, наличие предвестников, зрительных, речевых или чувствительных нарушений перед цефалгией (типичной мигренозной ауры), количество одинаковых атак до осмотра врача, провоцирующие факторы, время суток возникновения и лекарственные

средства, используемые до осмотра, их эффективность и частоту приема, Все эти особенности головной боли пациент должен отражать в специальном дневнике. Необходимо также выяснить, не страдали ли родители или другие ближайшие родственники пациента такой же головной болью, особенно по материнской линии, не страдал ли сам пациент каким-то неврологическим заболеванием до настоящего обращения.

Интенсивность болевой фазы приступов оценивается в баллах с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) в баллах, где 0 – нет боли, 10 – нестерпимый болевой синдром. Для мигрени характерны приступы ГБ от умеренной до выраженной интенсивности (от 6 до 10 баллов). Как правило, в соматическом и неврологическом статусе при мигрени не выявляется у пациента никаких органических изменений. Объективные очаговые неврологические симптомы могут быть обнаружены при осмотре пациента с мигренозной аурой только во время приступа. В межприступном периоде обращается внимание на коморбидные состояния: расстройства сна, фон настроения, вегетативные симптомы, тревожность, депрессию и другие.

Таким, образом, при диагностике мигрени необходимо решить следующие задачи: 1) корректно поставить диагноз; 2) провести дифференциальную диагностику среди первичных цефалгий и исключить вторичный характер головной боли; 3) установить конкретную форму заболевания, степень тяжести и частоту приступов для начала дифференцированного лечения. Необходимость и составляющие профилактической терапии определяются степенью тяжести как самого приступа, так и тяжестью течения мигрени. По степени тяжести приступы мигрени распределяются следующим образом: 1) легкий – пациент в состоянии выполнять привычную домашнюю или профессиональную работу; 2) умеренная степень тяжести – не может выполнять привычную домашнюю и профессиональную работу; 3) тяжелый – вынужден лежать в постели.

Среди пациентов, обращающихся к врачу по поводу головной боли, мигрень встречается значительно чаще, чем в общей популяции лиц, страдающих от ГБ. Более чем в 50% случаев мигрень не диагностируется. Ведущие международные эксперты по ГБ разработали тест для скрининговой диагностики мигрени «ID-Migraine» («Идентифицируй мигрень»), который может пройти самостоятельно каждый пациент с периодической головной болью еще до встречи с врачом – в аптеках, в комнатах ожидания на приеме у врача, т.д. Данный тест характеризуется диагностической точностью, быстротой, простотой и легкостью для заполнения. Заключение основано на анализе 13

исследований, проведенных G. Cousins с соавторами, включающих 5866 пациентов. Анкета состоит из трех вопросов: 1. Сопровождалась ли Ваша ГБ за последние три месяца тошнотой или рвотой? 2. Раздражал ли Вас свет во время приступа намного сильнее, чем в межприступный период (сопутствовала ли непереносимость света и звуков)? 3. Ограничивала ли головная боль Вашу работоспособность, учебу или повседневную активность как минимум на один день? Если пациент отвечает «Да» хотя бы на 2 вопроса из 3-х, то с вероятностью 93% у него мигрень. Подтверждает диагноз при консультации врач. Предварительное тестирование пациента с использованием анкеты «ID Migraine» существенно экономит время врача, позволяет провести целенаправленную диагностику для подтверждения или исключения мигрени.

Для определения степени тяжести течения мигрени и для оценки степени дезадаптации пациента, страдающего мигренью, широко используют опросник MIDAS (Migraine Disability Assessment Questionnaire), разработанный профессором R. Lipton и доктором W. Stewart (США). Вопросы касаются головной боли, которые пациент испытывал за последние три месяца. Это дает представление о влиянии мигрени на повседневную активность, работу или учебу, ведение домашнего хозяйства, на активный отдых и участие в семейных и общественных мероприятиях. Вопросы к пациенту: 1. Сколько дней работы или учебы за три месяца Вы пропустили (полный/ неполный день) из-за ГБ? 2. Во время работы или учебы сколько дней за последние три месяца Ваша работоспособность была снижена наполовину или более из-за головной боли (не считая тех дней, которые Вы отметили в первом вопросе)? 3. В течение скольких дней за последние 3 месяца Вы не занимались домашними делами из-за ГБ? 4. Отметьте, сколько дней за последние три месяца продуктивность Вашей домашней работы была снижена наполовину и более по причине головной боли (не включайте те дни, которые Вы указали в третьем вопросе, т.е. дни, когда Вы вообще не занимались домашней работой из-за головной боли)? 5. В течение скольких дней за последние три месяца Вы не участвовали в семейных и общественных мероприятиях или активном проведении досуга по причине головной боли? Далее считают общее количество баллов с первого по пятый вопрос: 0-5 баллов – I степень тяжести: низкая интенсивность ГБ без ограничения повседневной активности; 6-10 баллов – II степень: умеренная или выраженная ГБ с минимальными ограничениями повседневной активности; 11-20 баллов – III степень тяжести: сильная ГБ, умеренное ограничение повседневной активности; 21 балл и более – IV степень тяжести: сильная ГБ,

выраженное ограничение повседневной активности. От результатов теста зависит тактика ведения и стратегия лечения пациента.

Затем следует уточнить частоту приступов. Для этого используется дневник головной боли, который кроме определения частоты атак позволяет отличить приступ мигрени от других цефалгий. Для мигрени характерны повторяющиеся эпизоды головной боли длительностью от 4-х до 72-х часов, если не принимать эффективных лекарств. Частота атак может колебаться от одного в год до двух в неделю. Выделяют эпизодическую мигрень без ауры или мигрень с аурой (менее 15 дней ГБ в месяц) и хроническую мигрень (свыше 15 дней ГБ в месяц на протяжении 3-х месяцев и более, из которых мигренозной цефалгии соответствуют не менее 8 дней в месяц). При этом необходимо исключить злоупотребление обезболивающими средствами. При частом и бесконтрольном применении анальгетиков у пациентов с мигренью возможно формирование лекарственно-индуцированной ГБ (ЛИГБ) или абюзусной цефалгии, для которой характерна ГБ в течение ≥ 15 дней в месяц на протяжении ≥ 3 месяцев при избыточном применении любых средств для купирования головной боли и облегчается после отмены «виновного» анальгетика. Для диагностики ЛИГБ главным диагностическим параметром является «число дней в месяц с приемом обезболивающих средств» (≥ 15 дней в месяц для простых анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, ≥ 10 дней в месяц для триптанов, производных эрготамина, комбинированных анальгетиков и опиатов). Характерно для ЛИГБ пробуждение пациента от головной боли в ночное время с потребностью применения очередной дозы обезболивающего средства. При наличии положительных критериев ЛИГБ и ХМ у пациента следует установить двойной диагноз, например: «Хроническая мигрень. Лекарственно-индуцированная (абюзусная) головная боль, связанная с применением комбинированных анальгетиков или триптанов».

Долгое время симптомы мигрени связывали исключительно с изменением тонуса сосудов: ауру – с сужением внутримозговых артерий, болевой синдром – с расширением артерий твердой мозговой оболочки. В настоящее время очевидно, что важнейшим механизмом, запускающим приступ, развитие и сохранение боли, является активация тригемино-васкулярной системы (ТВС), которая рассматривается как ключевая система реализации болевой фазы приступа. Показано, что у пациентов с частыми приступами (более трех в месяц) и длительно болеющих лиц развивается избыточная чувствительность

(сенситизация) тригемино-вазкулярных волокон и других болевых структур. В инициации приступа мигрени важную роль играет активация серотонинергических нейронов ядер шва. Она, возможно, инициирует волну функциональной инактивации корковых нейронов, которая лежит в основе ауры. Это волна распространяющейся корковой депрессии (РКД), которая направляется от задних отделов головного мозга кпереди, сопровождается вторичным снижением кровотока. Начальное кратковременное возбуждение нейронов при РКД запускает волну деполяризации, распространяющуюся со скоростью 3-5 мм/с в направлении от затылочных к лобным долям мозга с последующим длительным угнетением нейронов. Волна подавления электрической активности распространяется во всех направлениях по поверхности мозга. Изменения церебрального кровотока во время мигренозного приступа сходны со стадиями РКД, при которых возникает вначале реакция возбуждения, сменяющаяся впоследствии реакцией угнетения. РКД вызывает активацию тригемино-вазкулярной системы как в эксперименте, так и в клинике. Приступ мигрени сопровождается расширением сосудов твердой мозговой оболочки, в иннервации которых участвуют волокна тройничного нерва (ВТН). Вазодилатация и ощущение боли во время приступа мигрени обусловлены выделением из окончаний ВТН болевых нейропептидов-вазодилататоров, важнейшим из которых является пептид, связанный с геном кальцитонина. Кальцитонин-ген-родственному пептиду отводится ключевая роль в патофизиологии мигрени. По данным последних исследований, у пациентов с мигренью имеется повышенная чувствительность ВТН, с одной стороны и высокая возбудимость коры – с другой. Патофизиологические механизмы мигрени связаны с развитием асептического воспаления, освобождением оксида азота, простагландина E₂, оказывающих непосредственное влияние на периваскулярные ноцицепторы. Дилатация церебральных и менингеальных артерий при приступе подтверждается магнитно-резонансной ангиографией с величиной магнитной индукции сканера 3Т. Каскад деполяризации нейронов, обусловленной корковой депрессией, инициирует серию клеточных и молекулярных процессов, которые приводят к транзиторной потере мембранного ионного градиента, массивному подъему уровня внеклеточного калия, внутриклеточного кальция и нейротрансмиттеров. Нарушение стабильного состояния мозга, которое приводит к перфузионным изменениям, может объяснить, почему прежде всего мигрень с аурой служит фактором риска церебрального инсульта и повреждения глубинных отделов

мозга. К последним относится область околотоводопроводного серого вещества, которая является составляющей системы контроля боли, обеспечения эндогенной анальгезии. В настоящее время продолжается изучение патогенеза заболевания. Признается, что мигрень является генетически обусловленным нейрососудистым заболеванием, в патогенезе которого выявлены генетически обусловленные нарушения в нервной, сосудистой и эндокринологической системах.

При диагностике мигрени учитываются ее знаменательные клинические особенности: 1) стереотипные приступы пульсирующей (не сжимающей) односторонней ГБ в области виска, глаза, лба, в теменной, реже в затылочной области; 2) характерна повторяемость однотипных приступов головной боли; 3) чередование стороны боли от приступа к приступу; 4) молодой возрастной дебют заболевания (для женщин – в подростковом возрасте, для мужчин – в 20-30 лет); 5) типичные сопутствующие ГБ симптомы: тошнота и/или рвота, фото- или фонофобия, повышенная чувствительность к запахам, усиление боли при повседневной физической нагрузке (например, при подъеме по лестнице); 6) типичные провоцирующие факторы: стресс, перемена погоды, голод, недостаточный или избыточный сон («мигрень выходного дня»), прием алкоголя (красное вино, пиво или шампанское), духота, менструация; 7) семейный анамнез (отягощенная наследственность, чаще по материнской линии); 8) прекращение приступов в третьем и 4-м триместрах беременности; 9) отсутствие признаков вторичной головной боли. Для определения вторичной цефалгии в МКГБ-3 предлагаются следующие критерии: I) головная боль, которая отвечает критерию II; II) наличие диагностированного заболевания, которое является причиной ГБ, верифицированной научными данными; III) доказательство причинной связи ГБ и основного заболевания подтверждается как минимум двумя из перечисленных признаков: 1) ГБ возникает в тесной временной связи с заболеванием, предполагаемым как причина головной боли; 2) один или оба из нижеследующих критериев: а) головная боль значительно усиливается параллельно прогрессированию заболевания, предполагаемого как причина ГБ; б) головная боль значительно уменьшается параллельно регрессу заболевания, предполагаемого как причина ГБ; 3) головная боль имеет характеристики, типичные для причинного заболевания; 4) установлены другие свидетельства причинной связи головной боли и основного заболевания; IV) головная боль не отвечает критериям других диагнозов из МКГБ-3.

На высокую вероятность вторичной головной боли указывают так называемые «сигналы опасности (тревоги)» или «красные флаги», исключая мигрень. Основные нижеследующие «сигналы опасности» и некоторые возможные причины вторичной цефалгии необходимо учитывать при дифференциальной диагностике ГБ: 1) «громоподобная» (интенсивная) головная боль с мгновенным, внезапным или «взрывоподобным» началом (от секунд до минуты), ощущением «удара» в затылочной области, чувством «жара», «разлитого кипятка» в голове, стремительно нарастающая в течение одной минуты (субарахноидальное кровоизлияние – САК, внутричерепной геморрагический процесс, др.); 2) возникновение и нарастание цефалгии при изменении положения головы и тела или при нагрузках, повышающих внутричерепное давление – кашле, чихании, натуживании (внутричерепное объемное образование); 3) головная боль – причина ночных пробуждений (опухоль, др.); 4) появление сопутствующих симптомов в виде икоты, тошноты и фонтанирующей рвоты по утрам; во время приступа присутствуют не типичные для мигрени или редко встречающиеся неврологические симптомы, такие как возбуждение, отек дисков зрительных нервов, полностью не регрессирующий после приступа парез или зрительные нарушения, значительная потеря веса в короткий срок, головокружение, которое усиливается при смене положения головы и тела, общее недомогание, лихорадка, ригидность затылочных мышц (воспалительное заболевание нервной системы, объемный или другой краниоспинальный процесс); 5) наличие головной боли в течение нескольких (3-5) лет на одной и той же стороне, мигренозная гемикрания не меняет сторону боли (опухоль, др.); 6) ГБ с атипичной аурой – продолжительностью более одного часа или с двигательной слабостью (транзиторная ишемическая атака или инсульт); 7) аура без ГБ и без указаний на мигрень с аурой в анамнезе (транзиторная ишемическая атака, инсульт или синдром Фишера); 8) аура, впервые возникшая у пациентки, принимающей комбинированные оральные контрацептивы (высокий риск возникновения инсульта); 9) прогрессивное ухудшение в течении приступов, резкое изменение частоты атак, их тяжести, клинических проявлений; нарастающая ГБ по интенсивности, характеру, выраженности сопутствующих симптомов в течение часов-дней (менингит, энцефалит), недель и более (опухоль); 10) развитие новых (или первых) приступов цефалгии у пожилого пациента или нарастание выраженности ГБ у пациента средних лет – в 45-50 лет и более (височный артериит или внутричерепная опухоль); 11) головная боль у

детей в препубертатном периоде (внутричерепная опухоль); 12) цефалгия не отвечает на стандартную терапию; 13) впервые возникшая головная боль у пациента с онкологическим заболеванием, ВИЧ-инфекцией или иммунодефицитом в анамнезе; 14) внезапное возникновение необычной ГБ для пациента, долгое время страдающего классической мигренью (на каком-то анамнестическом этапе впервые и внезапно возникает выраженная головная боль нового типа; 15) изменения в сфере сознания, психические и когнитивные нарушения; 16) фокальные неврологические знаки или симптомы системного заболевания – лихорадка, артралгии, миалгии; прогрессирующий неврологический дефицит, наличие очаговой неврологической симптоматики в межприступный период; 17) анамнез указывает на сочетанное неврологическое заболевание или проявление иной болезни с мигренеподобной цефалгией.

Во всех случаях, когда у врача есть малейшие сомнения в доброкачественной природе приступов ГБ, а также при наличии вышеперечисленных «симптомов тревоги» необходимо провести тщательное обследование пациента (нейровизуализацию, электроэнцефалографию – ЭЭГ, ультразвуковое исследование сосудов, люмбальную пункцию по показаниям, др.) в целях исключения вторичной головной боли. При этом необходимо учитывать следующие принципы использования дополнительных методов исследования при головной боли: 1) как правило, не имеет смысла рутинное применение диагностических и лабораторных методов исследования в повседневной практике для обследования пациентов с ГБ; 2) дополнительное обследование необходимо больным с признаками вторичной ГБ; 3) МРТ является более чувствительным методом, чем КТ для диагностики большинства внутричерепных патологических процессов; использование методов нейровизуализации показано в случае выявления «сигналов опасности» при головной боли; 4) методы нейровизуализации, если есть возможность, должны проводиться до спинномозговой пункции; 5) люмбальная пункция (ЛП) выполняется при подозрении на менингит, энцефалит различного генеза и субарахноидальное кровоизлияние (САК); также проведение ЛП показано, если нейровизуализация выявляет признаки заболевания, которое может быть подтверждено данными анализа спинномозговой жидкости (СМЖ) – измерения давления, подсчета клеточного и/или исследования химического состава; 6) при подозрении на САК вначале выполняется КТ (при возможности); при отрицательных КТ-данных, но при классической клинической картине САК необходимы ЛП и анализ СМЖ для подтверждения диагноза;

7) электроэнцефалография, как правило, не играет значимой роли в диагностике ГБ и не используется в качестве рутинного метода; ЭЭГ показана, если пациент страдает и другими пароксизмальными состояниями (эпилепсией, синкопальными или вегетативными приступами, др.); 8) при подозрении на сосудистую причину головной боли проводится УЗИ-исследование экстра- и интракраниальных артерий, по показаниям – транскраниальная доплерография или МР-ангиография, МР-флебография, анализ на предмет антифосфолипидных антител.

Таким образом, необходимо учитывать следующие положения при обращении пациентов с мигренью: 1) диагностика мигрени является клинической, т.е. основывается на анализе жалоб, данных анамнеза и осмотра (возрастном дебюте, семейном анамнезе, характеристиках приступа, отсутствии отклонений в неврологическом статусе, провоцирующих факторах, других); 2) при установлении диагноза и формы мигрени следует учитывать критерии МКГБ; 3) при типичной клинической картине мигрени дополнительные методы обследования не показаны, поскольку неинформативны; 4) дополнительные методы обследования необходимы только при подозрении на симптоматический характер цефалгии (при наличии «сигналов тревоги или опасности»).

У пациентов с мигренью, по данным магнитно-резонансной томографии, в 4-59% случаев наблюдается поражение вещества мозга в виде небольших множественных «немых» очагов, гиперинтенсивных в T2-взвешенном и FLAIR режимах, расположенных перивентрикулярно и в глубинных отделах лобной, теменной доли, лимбической области. Многочисленные МРТ- и КТ-исследования показали, что не менее 1% пациентов с мигренью и нормальным неврологическим статусом имеют серьезные внутричерепные заболевания. Тщательное их обследование иногда позволяет определить симптоматическую мигрень, которая является маской прогрессирующего объемного образования или сосудистой аневризмы. По данным популяционного исследования CAMERA, очаги поражения белого вещества полушарий и мозжечка достоверно чаще выявляли у пациентов с частыми приступами (три и более в месяц) мигрени с аурой, по сравнению со здоровыми лицами. Эти и другие исследования позволили предположить, что мигрень с аурой является фактором риска очагового ишемического поражения головного мозга. В последние годы при мигрени широко используется функциональная МРТ, которая показала у пациентов с мигренозной болью активацию дорзальной части ростральных отделов моста, красного ядра, центрального серого вещества, черной

субстанции, передней прямой извилины, задней поясной извилины, мозжечка, таламуса, островка, префронтальной коры, височных долей, ножек мозга и голубого шатра. При магнитно-резонансной ангиографии с величиной магнитной индукции сканера 3Т подтверждается расширение церебральных артерий и сосудов твердой мозговой оболочки при приступе мигрени. Диффузионная тензорная магнитно-резонансная томография (ДТ МРТ) также позволяет уточнить некоторые аспекты патогенеза мигрени. Метод основан на измерении величины и направления диффузии молекул воды в веществе мозга. Использование ДТ МРТ позволяет получить трехмерную реконструкцию волокон белого вещества, обнаружить повреждение проводящих путей, построить виртуальную траекторию волокон (трактографию). Установлено, что движение молекул воды вдоль волокон белого вещества происходит гораздо активнее, чем в перпендикулярных направлениях, что легло в основу получения диффузионных тензорных изображений. Из значений тензора вычисляют скалярные индексы – фракционную анизотропию (ФА) и среднюю диффузионную способность (СДС). Снижение показателя ФА и увеличение индекса СДС отражают структурные поломки в области мозга. СДС характеризует усредненное движение молекул в среде независимо от направленности и отражает изменения размера и целостности клеток. ФА является важным показателем интеграции белого вещества головного мозга. Значение ФА или энтропия отражает степень выравнивания клеточных структур внутри фибриллярных трактов и их структурную целостность. ДТ МРТ позволяет обнаружить патологические показатели средних значений максимума коэффициента диффузии и фракционной анизотропии в области таламуса, затылочных долей, гиппокампа и его связей, зрительной лучистости, лучистого венца и центрального серого вещества при мигрени.

Уникальным способом получения информации о нейрохимических процессах в области головного мозга является многовоксельная протонная магнитно-резонансная спектроскопия. В основе данного метода лежит эффект «химического сдвига» резонансных частот ядер водорода химического соединения относительно частоты протона в молекуле воды. Это позволяет идентифицировать и определять концентрацию различных метаболитов в любом участке головного мозга. Метод часто используется в клинической практике и отражает аномальные пики Н-ацетил-аспартата (NAA) митохондриальных нейрональных соединений, креатина (Cr) и холина (Cho) у пациентов с различными заболеваниями нервной системы. NAA – нейрональный маркер.

Снижение уровня NAA указывает на потерю нейронов при патологии. Cr – маркер аэробного метаболизма клеток мозга. Концентрация его выше в сером веществе, чем в белом. Это самый постоянный пик, не зависящий от уровня оксигенации и перфузии, поэтому обычно используется как «внутренний стандарт» для расчета отношений содержания метаболитов. Cho – компонент фосфолипидного обмена, маркер клеточных мембран, отражающий пролиферацию клеток. Для каждой анатомической структуры характерна стабильная концентрация основных метаболитов. В области мозга это пики N-ацетил-аспартата (NAA – 2,00 ppt), холина (Cho – 3,22 ppt), креатина (Cr – 30,03 и 3,94 ppt). Точно отражает метаболические нарушения снижение отношений NAA/Cho, NAA/Cr и NAA/(Cho+Cr), при этом наиболее информативно снижение соотношения NAA/(Cho+Cr), которое является патологическим, если меньше 0,71. Выявляемые изменения чаще состоят из снижения соотношения NAA-сигнала, увеличения пиков холина и креатина и коррелируют с гистологическими характеристиками снижения содержания нейронов и увеличением количества глиальных клеток. Показатели отражают состояние энергетической системы клетки, уровень жизнеспособности нейрона, целостность мембраны клетки. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия максимально чувствительна для детекции метаболических нарушений в дисфункциональных нейронах. У пациентов с мигренью отмечается выраженное снижение соотношения NAA/(Cho+Cr) в области таламуса, гиппокампа, гиппокамповых связей, затылочных долей и зрительной лучистости, особенно на стороне головной боли.

В настоящее время действующим клиническим стандартом в крупных неврологических центрах является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), позволяющая получить цветное изображение химической активности процессов, происходящих в организме пациента. Перед ПЭТ вводится препарат, который содержит радиоактивный компонент. Данные о распределении радиоактивности собираются компьютером в течение определенного времени сканирования, затем регистрируются в трехмерный образ. ПЭТ дает врачу информацию о состоянии обменных процессов, но локализовать патологический очаг при помощи данного метода затруднительно. В связи с этим в настоящее время используются комбинированные аппараты для проведения ПЭТ/КТ-исследования. ПЭТ позволяет получить сведения о метаболизме тканей, КТ применяют для определения локализации патологических изменений. Сначала

выполняют КТ, затем ПЭТ. Современный этап характеризуется активным обсуждением результатов применения ПЭТ-МРТ при мигрени. Сочетание высоких тканевых характеристик МРТ с получением метаболической информации способствует уточнению патогенеза и выбору эффективных стратегий терапии при данном заболевании. Обычно ПЭТ используется в межприступном периоде мигрени. Основной радиофармпрепарат, который применяется в Центре ПЭТ Республики Беларусь, – ФДГ (фтор- дезоксиглюкоза). С химической точки зрения ФДГ – аналог природной глюкозы, позволяющий оценивать гликолитическую активность тканей. При внутривенном введении ФДГ интенсивно накапливается в органах и тканях, в которых активно протекает процесс гликолиза (головном мозге, миокарде, желудке, кишечнике, печени и мышцах). ^{18}F -ФДГ-ПЭТ/КТ (ПЭТ, совмещенная с КТ и введением ^{18}F -фтордезоксиглюкозы) позволяет оценить структурные и функциональные особенности мозга при мигрени. ФДГ-ПЭТ реализуется с использованием программного пакета CortexID. Это специализированное программное приложение, позволяющее получить точные количественные результаты метаболической активности мозга и выявляющее функционально пораженные участки головного мозга. Программный пакет осуществляет автоматизированный количественный анализ поглощения ФДГ, сравнивает с соответствующим поглощением ФДГ у нормальных субъектов на основе визуализации объемов интереса, воксельных карт, трехмерных стереотаксических поверхностных проекционных карт мозга. В системе имеются данные ПЭТ контрольной группы, что значительно упрощает сопоставление полученной информации при исследовании. Обязательными требованиями перед проведением ПЭТ/КТ являются определение уровня гликемии экспресс-методом (должно быть не более 8 ммоль/л) и наличие МРТ головного мозга для последующего сопоставления данных ПЭТ/КТ и МРТ, получения последовательной совмещенной ПЭТ с МРТ. Таким образом, ^{18}F -ФДГ-ПЭТ/КТ головного мозга и картирование функционально значимых зон являются важным компонентом диагностических алгоритмов у пациентов с мигренью. Благодаря оценке метаболической активности различных участков мозга ПЭТ/КТ предоставляет возможность определения функционального состояния ряда структур и позволяет идентифицировать зону, генерирующую мигренозную активность. ПЭТ выявляет при мигрени активацию дорзальных отделов варолиева моста, роstralной части продолговатого мозга, передней поясной извилины, полушарий мозжечка, островка, префронтальной коры и

скорлупы. Выявленные очаги гипометаболизма ^{18}F -ФДГ рассматриваются как функциональная недостаточность мозга и являются относительным показанием для повышения интегративного контроля головного мозга с использованием методов нейромодуляции или фармакологической коррекции. С позиции невролога существует основная задача оценки получаемых результатов для решения конкретной тактики дальнейшего ведения пациента. Для достижения данных целей диагностические алгоритмы должны быть всегда адаптированы.

Таким образом, несмотря на достигнутые успехи, поиск новых и эффективных средств диагностики мигрени все еще является актуальнейшей задачей. Более достоверное определение патологической зоны требует комплексного использования различных диагностических методов (МРТ, КТ, ДТ МРТ, протонной спектроскопии, церебральной ангиографии, ПЭТ/КТ и других). Важно отметить, что совокупная оценка данных разнообразных методов исследования повысит точность диагностики мигрени, что имеет огромное значение и для науки, и для практического здравоохранения. Все вышеизложенное диктует необходимость продолжения активного поиска новейших исследований и их использования для дальнейшего уточнения патогенеза мигрени, критериев диагностики заболевания и определения предикторов утяжеления течения болезни, а также эффективности проводимой терапии.

ЛЕЧЕНИЕ МИГРЕНИ

Несмотря на интенсивное развитие в последнее десятилетие фармакологии лекарственных средств для терапии мигрени, ее лечение остается трудной задачей. Большинство пациентов не обращаются за помощью к врачу и используют различные виды самолечения, которые зачастую не обладают эффективностью. Пациенты, которые обращаются за медицинской помощью, как правило, страдают частыми и тяжелыми приступами с высоким уровнем дезадаптации. В таких случаях самолечение терпит неудачу, остается психологическое неприятие и негативный опыт применения симптоматических средств. Лечение мигрени в целом – сложный многофакторный процесс с обязательными рекомендациями по соблюдению стиля жизни. При этом стандартные рекомендации следующие: режим труда и отдыха, сна, исключение провоцирующих факторов (например, сокращение или исключение потребления кофе, красного вина, шампанского, отмена оральных контрацептивов, др.). Данных рекомендаций, необходимых для пациентов независимо от применяемого фармакологического и нефармакологического лечения, в некоторых случаях бывает достаточно для избавления от приступов. В других случаях оптимальным может быть применение простого анальгетика, чтобы держать под контролем редкие приступы головной боли. Существует группа пациентов, устойчивых ко многим способам лечения. Эта категория больных нуждается в более пристальном внимании со стороны специалистов. Терапия мигрени должна быть индивидуальной, включает два основных направления: купирование приступа и межприступное – профилактическое. Основной критерий стратегии лечения мигрени – частота приступов. При частых пароксизмах рекомендуется превентивная (профилактическая) терапия, при более редких – целесообразно купирование приступа.

По мнению большинства исследователей, недостаточно эффективное лечение мигрени в целом обусловлено низким уровнем применения профилактических мероприятий: с 1-й стороны плохой приверженностью пациентов, с 2-й – неудовлетворительным эффектом традиционных профилактических средств. При их назначении примерно от $\frac{1}{4}$ до $\frac{1}{2}$ пациентов не соблюдают врачебных рекомендаций. Причинами снижения приверженности могут быть частое отсутствие значимого улучшения в начале терапии, неудобный режим дозирования (высокая кратность применения) и побочные эффекты. Существенным препятствием к поддержанию непрерывного курса лечения является необходимость применения препарата в течение длительного

периода при отсутствии «видимой» динамики течения заболевания и четких прогностических маркеров предполагаемой эффективности. Выбор конкретной стратегии профилактики основывается на основных параметрах ее эффективности: сокращении частоты атак на 50% и более; уменьшении потребления средств для купирования головной боли; улучшении качества жизни и общего функционирования. При этом необходимо учитывать лекарственные взаимодействия, влияние терапии на коморбидные нарушения, вопросы безопасности в отношении как основного, так и сопутствующих заболеваний. Многие пациенты, которым могут быть применены эффективные профилактические методы, не получают соответствующей терапии или она назначается лишь при наличии тяжелых проявлений мигрени. Однако доказано, что успех лечения мигрени в большинстве случаев определяется максимально ранним назначением превентивной терапии. Профилактическое лечение мигрени показано пациентам, которые соответствуют следующим критериям: 1) три и более атаки или 8 и более дней головной боли в месяц; 2) продолжительные тяжелые приступы (в течение двух и более дней, мигренозные статусы), которые вызывают значительную дезадаптацию; 3) противопоказания к антимигренозным анальгетикам, плохая их переносимость и низкая эффективность; 4) хроническая мигрень и лекарственный абюзус; 5) тяжелые симптомы ауры, гемиплегическая мигрень и высокий риск развития инсульта; 6) выраженные коморбидные нарушения в межприступном периоде, снижающие качество жизни – депрессия, тревожное расстройство, бессонница, боль в шейном отделе, др. Члены экспертной группы Европейской Федерации Неврологических Обществ представили обобщенные данные о лекарственных средствах, которые рекомендуются для профилактики приступов мигрени, на основании анализа результатов серии рандомизированных клинических исследований (РКИ). Препараты 1-й линии согласно РКИ обладают наибольшей эффективностью с высоким уровнем доказательности А. Препараты второго выбора и другие средства (уровень доказательности В) могут быть полезны при отсутствии эффекта или при противопоказаниях для препаратов 1-й линии, а также при ряде коморбидных состояний. К профилактическим противомигренозным лекарственным средствам первой линии (уровень А) относят (суточные дозы): бета-блокаторы – метопролол (50-200 мг) и пропранолол (40-240 мг); антиконвульсанты – препараты вальпроевой кислоты (500-800 мг) и топирамат (25-100 мг); антагонисты рецепторов ангиотензина II при эпизодической мигрени –

кандесарттан (16-32 мг); препарат ботулинического токсина типа А (155-195 Ед) при хронической мигрени. К превентивным противомигренозным средствам 2-го уровня относят (суточные дозы): 1) антидепрессанты – амитриптилин (50-100 мг) и венлафаксин (75-150 мг); 2) напроксен (500-1000 мг); 3) бисопролол (5-10 мг). Эффективность курсового лечения оценивают через два-три месяца посредством регулярного наблюдения и использования дневника, где фиксируется частота и другие характеристики приступов. Эффективным считают превентивное лечение при сокращении числа дней с головной болью на 50% и более в месяц.

Доказан эффект (уровень А) топирамата и препарата ботулинического токсина типа А (БТА) при хронической мигрени, в том числе у пациентов с лекарственным абюзом, Эффект БТА связывают с прерыванием нейрогенного воспаления, которое способствует центральной и периферической сенситизации. БТА вводится внутримышечно в соответствии со специальным протоколом PREEMPT в 7 групп мышц головы и шеи (*m. frontalis*, *m. corrugators supercilii*, *m. procerus*, *m. temporalis*, *m. occipitalis*, *m. trapezius* и *m. paraspinalis cervicis*). Суммарная доза на одну процедуру – 155-195 ЕД. Обезболивающее действие развивается постепенно в течение одного месяца после инъекций, сохраняется не менее трех месяцев. Рекомендуется не менее 3-х повторных инъекций (один раз в три месяца) для достижения стабильного улучшения.

Таким образом, до настоящего времени для профилактической терапии мигрени обычно используют неспецифические средства различных фармакологических групп – бета-блокаторы (пропранолол и метопролол), антиконвульсанты (препараты вальпроевой кислоты и топирамат), антагонисты рецепторов ангиотензина II (кандесартан) и даже ботулинический токсин типа А при резистентных формах хронической мигрени. Наличие побочных эффектов и длительность курса (3-6-12 месяцев) существенно снизили приверженность пациентов к неспецифической превентивной терапии и обосновали активный поиск биомаркеров мигрени, которые открывают возможность специфической профилактики приступов.

Ведущие специалисты в области изучения мигрени в большинстве стран обсуждают вопросы оптимизации организации специализированной помощи и внедрения современных подходов специфического ее лечения. Важной задачей является рассмотрение рекомендаций экспертов в отношении внедрения такого направления терапии мигрени, как применение МАТ (моноклональных антител), ингибиторов кальцитонин-ген-родственного пептида. Антитела – это особые

молекулы иммунной системы. Их ключевая особенность – высокая специфичность (избирательность) в отношении какой-то конкретной мишени, против которой они создавались. Именно высокая избирательность данных антител позволила использовать их в медицине. Если известна основная мишень при каком-то заболевании (например, особенная раковая клетка), то можно создать антитела в лаборатории именно против этой клетки и не будет необходимости в химиотерапии. Поэтому терапия моноклональными антителами впервые появилась именно в онкологии в конце 20-го века. Затем этот подход к лечению стал применяться и в других областях медицины. В настоящее время моноклональные антитела успешно используют в лечении псориаза, рассеянного склероза, ревматических заболеваний, астмы и мигрени.

В 1982 году был открыт кальцитонин-ген-родственный пептид (КГРП), что послужило началом исследования ключевой роли тригемино-вазкулярной системы в патогенезе мигрени. КГРП (calcitonin gene-related peptide – CGRP) относится к семейству кальцитониновых белков. Нейропептид КГРП и его рецептор в большом количестве присутствуют в тригеминальной системе, участвуют в процессах регуляции в центральной и периферической нервной системе. В 1983 году инициированы исследования, связанные с геном кальцитонина. Показано, что ген кальцитонина кодирует КГРП в нервной ткани. Отмечено также повышение уровня КГРП в венозной крови во время приступа мигрени. Внутривенные инфузии КГРП вызывали головную боль лишь у пациентов с мигренью, но не у здоровых лиц. Эффект индуцирования мигренозной ГБ отмечен у 57-75% больных. Позднее (в 1988г.) другие исследователи показали повышение его уровня в наружной яремной вене при термокоагуляции тройничного ганглия и подтвердили ключевую роль КГРП в реализации приступа мигрени. Повышение его уровня выявлено и в образцах плазмы, слюны и спинномозговой жидкости. КГРП представлен в двух изоформах – α -КГРП (пептид из 37 аминокислот – мощный вазодилататор церебральных артерий) и β -КГРП – в желудочно-кишечном тракте. Транскрипция происходит с гена CALCA, расположенного на 11 хромосоме. После синтеза КГРП транспортируется к терминали аксона. Пресинаптические нейроны расположены на тригеминальных нейронах, регулируют выделение КГРП (CGRP). После выделения в синаптическую щель КГРП разлагается металлопротеазами. Амидирование карбоксильного окончания пептида защищает его от распада, увеличивая период полужизни. Это свойство позволяет КГРП достичь рецептора для реализации своего действия за

пределами места выделения. Рецептор CGRP – комплекс из нескольких белков, каждый из которых необходим для специфичности лиганда и функционирования самого рецептора. Центральная часть рецептора, G-протеин, является непосредственно рецептором CGRP (CALCRL), относится к семейству секретинных рецепторов. Для связывания с CGRP рецептор взаимодействует с протеином, который модифицирует активность рецептора 1 (receptor activity-modifying protein 1 – RAMP-1). Место связывания CGRP находится между CALCRL и RAMP-1-рецепторами. Активация рецепторов приводит к увеличению внутриклеточного цАМФ – циклического аденозинмонофосфата. CGRP-индуцированное повышение цАМФ в гладкомышечных клетках сосудов головного мозга приводит к релаксации сосудистой стенки и расширению сосуда. В тригеминальном ганглии представлен еще один рецептор CGRP – амилиновый рецептор (AMY-1), который состоит из RAMP-1 и рецептора кальцитонина. Роль этого типа рецепторов в механизмах развития мигрени и ее терапии неизвестна. CGRP рассматривается как основной биомаркер мигрени. Важной особенностью нейротрансмиссии CGRP является десенситизация рецептора под воздействием агонистов. Когда CGRP связывается с рецептором CALCRL, то последний быстро фосфорилируется и проникает в эндосомы, откуда вскоре может вернуться на мембрану. CGRP запускает также процесс поглощения рецептора лизосомами с последующим его разрушением. В 1990 году установлено, что CGRP – единственный нейропептид, уровень которого повышается при приступе мигрени. Его рассматривали возможным диагностическим биомаркером мигрени, однако его нестабильность и короткий период полужизни не позволили создать информативный тест для диагностики заболевания. Внутривенное введение CGRP только у пациентов с мигренью провоцировало мигренозный приступ, что позволило создать модель заболевания. Наконец, были синтезированы гепанты – блокаторы рецепторов CGRP, которые продемонстрировали свою эффективность при мигрени.

Существуют следующие гипотезы участия CGRP при мигрени: во-первых, уровни CGRP в крови и слюне повышаются во время приступа; во-вторых, уровни CGRP в спинномозговой жидкости и крови у пациентов с мигренью повышаются и вне приступов; в-третьих, уровни CGRP могут быть биомаркером хронизации и прогнозирования ответа на лечение при мигрени. В экспериментальных моделях индуцированной мигренозной головной боли также выявлено повышение уровня CGRP в крови. Еще в 1983 году исследователями показана специфичность МАТ в отношении единственной мишени. При этом

МАТ распознают единственный эпитоп (место связывания) на поверхности антигена и в минимальной степени затрагивают процессы нормального функционирования иммунной системы. Установлены нижеследующие механизмы действия МАТ к CGRP: 1) ингибирование болевой трансмиссии (связывание антагонистов с рецептором CGRP способствует подавлению распространения болевого сигнала из тройничного нерва в тригеминальное ядро); 2) антагонисты рецепторов CGRP блокируют патологическое расширение артерий без нежелательных эффектов на церебральную вазоконстрикцию путем блокады рецепторов CGRP, локализованных в гладкомышечных клетках сосудистой стенки; 3) связывание антагонистов с рецептором кальцитонин-ген-родственного пептида, расположенным на тучных клетках, ингибирование воспаления, вызванного их дегрануляцией.

Моноклональные антитела к кальцитонин-ген-родственному пептиду – революционные (без преувеличения) препараты, появления которых ждали многие поколения пациентов с мигренью. Это обусловлено: 1) высокой их специфичностью; 2) оптимальными фармакокинетическими характеристиками, позволяющими применять один раз в 2-5 недель и реже; 3) существенно меньшим, в сравнении с малыми молекулами, спектром побочных эффектов, включая гепато-, нефро-, кардио- и нейротоксичность (исключая случаи, обусловленные прямым действием на мишень); 4) расширенными возможностями защиты интеллектуальной собственности, что определяется сложностями «копирования» антител. Для МАТ к КГРП характерно: 1) отсутствие токсических метаболитов; 2) ограниченное распределение; 3) высокая молекулярная масса, что способствует минимальному проценту их проникновения через гематоэнцефалический барьер. Особенности фармакокинетики моноклональных антител идеально подходят для профилактики хронических болезней, в том числе мигрени, так как нет мишень-опосредованной токсичности. Общая переносимость, как правило, хорошая. Период полувыведения >14 дней. МАТ при практическом применении отличаются от стандартной превентивной терапии стабильными схемами введения (ежемесячно или ежеквартально). Скорость наступления эффекта лечения при текущей профилактике мигрени – 4-6 недель, при использовании МАТ – 1-3 недели.

Таким образом, в ближайшее время пациентам с мигренью станут доступны препараты новой фармакологической группы – моноклональные антитела к CGRP, которые или блокируют рецепторы белка CGRP (эренумаб), или

блокируют сам белок CGRP (фреманезумаб, галканезумаб, эптинезумаб), снижают чувствительность рецепторов к воздействию белка, прерывают путь возникновения и распространения болевого сигнала, уменьшают вероятность начала приступа. Это специфические профилактические средства при мигрени. В настоящее время активно изучаются моноклональные антитела к рецептору белка CGRP – эренумаб, МАТ к специальному белку, связанному с геном кальцитонина (CGRP), – фреманезумаб, галканезумаб, эптинезумаб, а также так называемые «гепанты» – римегепант, атогепант, уброгепант (пероральные антагонисты рецепторов CGRP). Для гепантов характерны: 1) низкая специфичность к мишени; 2) клиренс (печеночный, почечный); 3) размер <1 кДа; 4) прием внутрь; 5) период полувыведения (T_{1/2}) – от нескольких минут до нескольких часов; 6) отсутствие иммуногенности. Малые молекулы отличаются от моноклональных антител к КГРП: 1) высокой специфичностью к мишени; 2) клиренсом через ретикулоэндотелиальную систему; 3) размером 150 кДа; 4) парентеральным введением; 5) T_{1/2} – 1-4 недели; 6) наличием иммуногенности. Из моноклональных антител наиболее изучены эренумаб, фреманезумаб и галканезумаб. Схема введения их нижеследующая: подкожные инъекции эренумаба и галканезумаба – ежемесячно, фреманезумаба – ежемесячно и ежеквартально, а T_{1/2} фреманезумаба – 31 день, эренумаба – 21 день, галканезумаба – 28 дней.

Все препараты МАТ к белку CGRP или его рецептору доказали свою эффективность как при эпизодической, так и при хронической мигрени. Наибольший интерес экспертов вызывают вопросы внедрения в практику эренумаба. В исследовании STRIVE 995 больных эпизодической мигренью на протяжении 6 месяцев получали 1 раз в месяц эренумаб 70 мг (1-я группа), 140 мг (2-я группа), плацебо (3-я группа). Редукция дней с мигренью на 50% и более через 4-6 месяцев терапии отмечалась у 43,3% пациентов 1-й группы, у 50% – 2-й группы и у 26,6% – 3-й группы, $p < 0,001$ для каждой дозы по сравнению с плацебо. В 2019 году опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по изучению эффективности и переносимости эренумаба у пациентов с эпизодической мигренью (фазы IIIb) с отсутствием эффекта предшествующей традиционной профилактической терапии 2-4 классами препаратов. Эренумаб в дозе 140 мг подкожно 1 раз в месяц при эпизодической мигрени показал устойчивый эффект на протяжении 4,5 лет. У 76% пациентов число дней с мигренью (ЧДМ) сократилось вдвое (на 50%), у 56% – на 75%. Через 4,5 года ЧДМ снизилось на 100% – приступов не

было. Устойчивый эффект эренумаба на протяжении 52 недель отмечен и при хронической мигрени. ЧДМ стабильно уменьшалось и через год сократилось на 9,3 дня. В исследовании LIBERTY изучалась эффективность эренумаба среди пациентов с эпизодической мигренью, у которых отсутствовал эффект на два и более традиционных профилактических препарата. В данной популяции редукция дней с мигренью на 50% и более отмечена у 30,3% пациентов, которые получали 140 мг эренумаба, и у 13,7% – в группе плацебо, $p=0,002$.

Фреманезумаб – моноклональное антитело, которое специфично связывается с лигандом кальцитонин-ген-родственного пептида, блокирует связь α - и β -изоформ CGRP с рецептором CGRP. Препарат высокоспецифичен к CGRP и не связывается с другими близко родственными членами данного семейства пептидов. Блокада CGRP способствует разрыву порочного круга усиления воспаления и гиперчувствительности к боли. Основным исследованием безопасности и эффективности фреманезумаба при эпизодической и хронической мигрени было исследование HALO. При эпизодической мигрени пациенты получали фреманезумаб 675 мг ежеквартально (1-я группа), либо 225 мг ежемесячно (2-я группа), либо плацебо (3-я группа). Сократилось число дней с мигренью на 50% и более в 1-й группе – у 44,4% пациентов, во 2-й группе – у 47,7% и у 27,9% – в группе плацебо, $p < 0,001$ для каждой дозы по сравнению с плацебо. В рамках того же исследования сравнили две схемы дозирования фреманезумаба с плацебо для превентивной терапии хронической мигрени. Исследователи из 132 центров в 9 странах набрали 1130 пациентов и случайным образом распределили на три группы. 376 из них назначен фреманезумаб ежеквартально, 379 – ежемесячно. 375 пациентов получали плацебо (3-я группа). Среднее количество базовых дней ГБ в месяц составляло 13,2, 12,8 и 13,3, соответственно. 1-я группа пациентов получала фреманезумаб 675 мг ежеквартально и плацебо на неделе 4 и 8. Вторая группа пациентов принимала фреманезумаб 675 мг ежеквартально на начальном этапе и 225 мг на неделе 4 и 8. Третья группа получала плацебо. Как фреманезумаб, так и плацебо вводили подкожно. Результаты показали, что лечение фреманезумабом сокращает длительность мигренозных головных болей в среднем на 4,6 дней при ежемесячном и на 4,3 – при ежеквартальном применении. Исследователи также изучали, насколько эффективно действует терапия в зависимости от степени выраженности головных болей у каждого пациента. Показано, что у 37,6% пациентов при ежемесячном и у 40,8% при ежеквартальном применении количество эпизодов умеренных головных болей

сократилось не менее, чем на 50% в месяц. В группе плацебо такая динамика отмечена у 18,1% пациентов. Редукция дней с мигренью на 50% и более отмечалась у 38% пациентов, которые получали фреманезумаб ежеквартально, у 41% – при ежемесячном введении фреманезумаба и у 18% – в группе плацебо ($p < 0,001$ для каждой дозы по сравнению с контрольной группой). Применение фреманезумаба характеризовалось благоприятными показателями безопасности, которые не отличались от группы плацебо.

Эффективность галканезумаба в дозах 120 мг и 240 мг по сравнению с плацебо при эпизодической и хронической мигрени изучалась в исследованиях EVOLVE-1 и REGAIN. При эпизодической форме сокращение дней с мигренью на 50% и более через 6 месяцев отмечалось у 62,3% пациентов, которые получали 120 мг галканезумаба, у 62,3% – при дозировке 240 мг и у 42,5% – в группе плацебо, $p < 0,001$ для каждой дозы по сравнению с плацебо. Исследование REGAIN по изучению эффективности галканезумаба при хронической мигрени (III фаза) также показало сокращение числа дней с мигренью по сравнению с исходным значением. Через месяц ЧДМ сократилось на 50% и более у 53,7% пациентов, которые получали галканезумаб, у 34,3% – в группе плацебо. Через 2 месяца редукция дней с мигренью на 50% и более отмечена у 62,7% пациентов в группе, принимающей галканезумаб, у 41,4% – в группе плацебо, через три месяца соотношение показателей составило 62,5% в группе галканезумаба, 42,3% – в группе плацебо.

Препараты анти-CGRP-моноклональных антител могут быть назначены пациентам с хронической и эпизодической мигренью. В наибольшей степени они показаны пациентам с прехронической мигренью (частота дней с мигренью 8-14 в месяц), а также с хронической и эпизодической мигренью со средней частотой атак (4-7 дней с мигренью в месяц). Препараты следует рассматривать в случаях, если пациент не может принимать стандартную терапию из-за коморбдных заболеваний, побочных эффектов, низкой комплаентности. При эпизодической мигрени рекомендуется отмена стандартной профилактической терапии перед назначением МАТ. При хронической мигрени или эпизодической мигрени с хронической мигренью в анамнезе рекомендуется назначать анти-CGRP-антитела, не отменяя стандартную терапию. Затем при достижении эффекта стандартную терапию можно отменить, что рассматривается индивидуально в каждом конкретном случае. Продолжительность терапии моноклональными антителами – 6-12 месяцев. При сопутствующей

лекарственно-индуцированной головной боли моноклональные антитела могут назначаться как до детоксикации, так и после нее.

Первые моноклональные антитела к CGRP были синтезированы вскоре после открытия самого пептида в 1982 году, но вначале они применялись только в диагностических целях для жидкостной хроматографии и иммуногистохимии с целью изучения CGRP в тканях. Появление гуманизированных МАТ открыло возможности блокирования действия CGRP в организме. Для пациентов с хронической формой мигрени, необходимостью более длительного применения МАТ предпочтительны препараты с меньшим риском развития иммуногенности (формирования собственных антител к терапевтическим). Иммуногенность МАТ может быть причиной ускользания эффекта при длительном применении и высокой стоимости их производства. И иммуногенность, и риск развития патологических реакций со стороны иммунной системы определяются видом используемых антител. Очевидно, что наиболее высокий риск отмечается при применении мышинных антител, а наименьший – человеческих, производство которых, как правило, более дорогое. Химерные/гуманизированные моноклональные антитела занимают по этим параметрам промежуточное положение. Важен и подтип IgG, к которому принадлежат антитела. IgG₁ могут активировать системы комплемента, что нежелательно при терапии мигрени, намного чаще, чем IgG₄ и IgG₂. Также IgG₂ обладают наименьшим потенциалом антителозависимой клеточной цитотоксичности, в связи с чем этот класс антител наиболее подходит для производства специальных средств лечения мигрени. Основываясь на свойствах используемых антител, можно предположить, что наибольшей безопасностью и наименьшей иммуногенностью могут обладать относящиеся к классу IgG₂ гуманизированное антитело фреманезумаб, а также и человеческое антитело эренумаб. Это подтверждается данными исследований II фазы, в которой иммуногенность зафиксирована в 1% случаев применения фреманезумаба, в 6% – эренумаба, в 12% – эптинезумаба и до 30% – при использовании галканезумаба. Авторы отмечают, что появление аутоантител к галканезумабу не приводило в исследованиях II фазы к изменению концентрации препарата и CGRP в крови.

Первые препараты моноклональных антител к CGRP фреманезумаб (аджови, ajovy) и эренумаб (аймовиг, aimovig) появились в продаже в США в 2018 году. В Республике Беларусь моноклональные антитела к CGRP не зарегистрированы. В России в настоящее время доступны эренумаб (иринэкс – в России, aimovig – в США и Европе) и фреманезумаб (аджови, ajovy).

Галканезумаб (эмгалити, emgality) и эптинезумаб (vyepti) должны появиться в России в ближайшие два года. В Университетской клинике головной боли г. Москвы продолжаются еще с 2016 года исследования всех четырех препаратов. Иринэкс, аджови/ajovy, эмгалити/emgality вводят подкожно каждый месяц, а аджови/ajovy и vyepti – один раз в три месяца. Обычно профилактическое лечение мигрени с использованием МАТ к CGRP назначают на 6 или 12 месяцев и этого периода обычно достаточно. Оценивается эффективность лечения через три месяца, если препарат вводили раз в месяц, или через шесть месяцев, если вводили раз в три месяца). Из самых частых побочных эффектов (около 20% от всех участников исследований) – кратковременные реакции в месте введения (покраснение, боль, жжение и отек). Серьезных нежелательных явлений при лечении моноклональными антителами к CGRP исследования не показали. Препараты на основе моноклональных антител назначаются исключительно лечащим врачом, желательно специалистом по противоболевой терапии. На основании результатов осмотра, сбора анамнеза, дополнительных исследований (при необходимости) врач определяет частоту инъекций, дозировку и продолжительность курса. Препараты вводятся подкожно в область плеча, бедра или живота. Решение о прекращении курса терапии также должен принимать лечащий врач. Лечение можно считать эффективным, если после 3-месячного курса терапии продолжительность приступов головной боли сократилась как минимум вдвое. Чтобы оценить эффективность терапии пациентам рекомендуется вести дневник головной боли, который поможет лечащему врачу корректировать лечение. Клинические исследования показали, что у большинства пациентов, отвечающих на терапию, эффект наступает в течение трех месяцев. Наличие противопоказаний и показаний определяется лечащим врачом. Важно отметить, что моноклональные антитела к CGRP не оказывают влияния на центральную нервную систему, так как из-за большой молекулярной массы неспособны проникать через гематоэнцефалический барьер.

Согласно Европейской Федерации Неврологии, моноклональные антитела к CGRP можно рекомендовать пациентам с эпизодической и хронической мигренью при неэффективности двух и более видов стандартного профилактического лечения, а также в случаях, если не может быть использован другой вид терапии из-за коморбидных заболеваний, побочных эффектов и низкого комплаенса. Согласно заявления Международной ассоциации головной боли, моноклональные антитела к CGRP показаны пациентам 18 лет и старше с мигренью без ауры, с аурой, с ХМ, соответствующим диагностическим

критериям МКГБ-3, при неадекватных результатах двух пероральных профилактических средств или плохой их переносимости. Противопоказаны МАТ при беременности, грудном вскармливании, значимых цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваниях, наркомании, алкогольной, других видах зависимости, психических нарушениях.

С каждым годом понимание мигрени становится все более глубоким, а методы ее лечения – более совершенными, но несмотря на это, в мире еще существует проблема, связанная с неправильной диагностикой и терапией данного заболевания. Поэтому вопросы разработки стратегии и внедрения в терапевтическую практику нового профилактического лечения мигрени моноклональными антителами к CGRP вызывают огромный интерес. В процессе оживленной дискуссии обозначены положительные перспективы терапии такой социально и практически значимой патологии, как мигрень, связанные с применением ингибиторов КГРП. Это открывает новые потенциальные возможности и перспективы инновационного направления превентивного лечения мигрени – биологической терапии. МАТ к КГРП являются первым классом агентов, специально созданных для профилактического лечения мигрени, потенциальные преимущества которых связаны с их возможным влиянием на течение мигрени как хронического заболевания. Многочисленные исследования достоверно показали, что ингибиторы КГРП улучшают течение мигрени. Однако, существует ряд вопросов, не решенных на данный момент и определяющих необходимость дальнейшей разработки стратегии эффективного ведения пациентов с мигренью.

Лечение приступа мигрени направлено на уменьшение интенсивности боли, длительности болевого эпизода, купирование сопутствующих симптомов и восстановление общего состояния пациента. Начинать следует как можно раньше (в течение первых 30 минут приступа). Выбор конкретного лекарственного средства основан на индивидуальных характеристиках, таких как интенсивность головной боли, скорость ее нарастания, наличие ассоциированных симптомов, степень дезадаптации, предшествующий опыт терапии и предпочтения пациента. Традиционно средства для лечения мигренозной атаки разделяют на неспецифические и специфические. Неспецифическая терапия предполагает применение препаратов, которые используются для лечения болевых синдромов разной локализации. У пациентов с коротким анамнезом мигрени, легкими приступами (особенно, если ранее не применялись анальгетики) могут использоваться неспецифические препараты.

Лечение приступов следует начинать с приема ацетилсалициловой кислоты (АСК) в дозе 1000 мг внутрь. При непереносимости или недостаточной эффективности АСК обычно используются другие нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) или парацетамол. Применение простых анальгетиков 14 дней и более в месяц и комбинированных средств, содержащих кофеин и кодеин, приводит к развитию лекарственно-индуцированной головной боли. В связи с риском развития агранулоцитоза не рекомендуется использование препаратов, которые содержат метамизол натрия (анальгин). Высоким уровнем доказательности А обладают следующие неспецифические противомигренозные анальгетики: 1) АСК – 1000 мг внутрь; 2) ибупрофен – 200-800 мг внутрь; 3) напроксен – 500-1000 мг внутрь; 4) диклофенак – 50-100 мг внутрь; 5) парацетамол – 1000 мг внутрь или 1000 мг ректально. При более тяжелых приступах рекомендуются: 1) ибупрофен (400-800 мг); 2) кетопрофен (25-100 мг); 3) напроксен (500 мг); 4) диклофенак (50-100 мг); 5) кеторолак (30-60 мг). Нельзя при этом использовать кодеин, дигидрокодеин, декстропропоксифен, барбитураты и центральные миорелаксанты!!!

Последние десятилетия ознаменованы активным поиском биомаркеров мигрени, которые открывают возможность ее специфической не только превентивной терапии, но и специального лечения приступа. Первой же группой препаратов, которые были разработаны специально для мигрени, являются триптаны. Это специфические противомигренозные анальгетики. Препараты получили название «триптаны», поскольку все они являются производными серотонина (5-гидрокситриптамина, 5-НТ). В настоящее время появились новейшие препараты для лечения приступа мигрени, лишенные ряда побочных эффектов триптанов. Это дитаны, родственники триптанов, и гепанты (антагонисты рецепторов КГРП). Дитаны (агонисты рецептора серотонина 5-НТ_{1F}) и гепанты предпочитают у пациентов с мигренью и сердечно-сосудистыми болезнями, а также при серьезных побочных реакциях и отсутствии эффекта триптанов. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование продемонстрировало безопасность и эффективность ласмидитана при лечении приступов мигрени. Второй этап этого исследования проводился для воспроизведения результатов у пациентов с мигренью и сердечно-сосудистыми факторами риска (79% от всех участников имели как минимум один риск-фактор). Результаты по безопасности и эффективности соответствовали таковым в первом исследовании. Доказана

безопасность и эффективность в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании и римегепанта в лечении острой мигрени.

Понимание механизмов реализации приступа мигрени имеет немаловажное значение для разработки новых терапевтических подходов к терапии пациентов, не отвечающих на лечение. В одном из исследований изучали действие препарата левкромакалима на аденозинтрифосфат-зависимые калиевые каналы (КАТФ). Эффект инфузий левкромакалима, открывающего КАТФ, оценивали в первой группе пациентов и сравнивали его с контрольной, получающей плацебо. У всех 16 (100%) пациентов инфузии левкромакалима провоцировали приступы мигрени, и только у 1 (6%) представителя контрольной группы развитию пароксизма способствовало введение плацебо. Данные результаты показывают немаловажную роль каналов КАТФ в реализации приступов мигрени. Сделан вывод о том, что блокаторы этих каналов могут быть потенциально использованы для разработки новых подходов к лечению мигрени. Учитывая вышеуказанные положительные результаты, следует ожидать, что в ближайшем будущем пациентам с мигренью будут доступны новые специфические более эффективные варианты терапии.

Однако сегодня в качестве специфических противомигренозных анальгетиков наиболее часто используются триптаны. Препараты обладают высоким уровнем доказательности (А) и сходны по механизмам действия, но отличаются по фармакокинетике, скорости наступления эффекта, длительности и эффективности. Основное различие между ними состоит в периоде полувыведения и биодоступности. Триптаны обладают селективным агонистическим действием на серотониновые 5-НТ₁-рецепторы (5НТ_{1В}, 5НТ_{1D}, 5НТ_{1F}). 5-НТ_{1В}-рецепторы локализованы в стенке сосудов мозговых оболочек. Воздействие на них триптанов суживает расширенные во время мигренозного приступа сосуды и уменьшает периваскулярное нейрогенное воспаление. Наши древние коллеги, как и мы сегодня, всегда задавались вопросом: как снять мучительный приступ мигрени. Обычно облегчали боль куском полотна с именами богов, плотно стягивая им голову страдающего, так как мигрень считалась «небесной карой». На самом деле облегчающий эффект скорее всего был связан с компрессией скальпа и вазоконстрикцией. Похожий рецепт предлагает Шекспир: чтобы облегчить боль Отелло, Дездемона туго стягивала его голову своим носовым платком. Ученые заметили данный эффект, поэтому обезболивающие специфические средства при мигрени – прежде всего сосудосуживающие препараты, в том числе и триптаны. Активация рецепторов

5HT_{1D} и 5HT_{1F}, которые расположены на пресинаптических окончаниях волокон тройничного нерва, блокирует выделение вазоактивных нейропептидов, запускающих мигренозную атаку и вызывающих расширение сосудов бассейна наружной сонной артерии (краниальных и твердой мозговой оболочки). Основные эффекты триптанов сводятся к сужению расширенных экстрацеребральных сосудов, ограничению высвобождения пептидов, особенно кальцитонин-ген-родственного пептида и выхода протеинов плазмы крови за пределы сосудов оболочек мозга, а также к подавлению нейрогенного воспаления, распространения импульсов по тройничному пути к болевым центрам. Для купирования приступа мигрени применяются следующие триптаны: 1) суматриптан – 50-100 мг внутрь, назальный спрей – 20 мг, ректальные суппозитории – 25 мг, подкожные инъекции – 6 мг; 2) элетриптан – 40-80 мг; 3) ризатриптан – 10 мг (таблетки, диспергируемые в полости рта); 4) золмитриптан (таблетки, диспергируемые в полости рта, – 2,5 мг, назальный спрей – 2,5-5 мг); 5) алмотриптан – 12,5 мг; 6) наратриптан – 2,5-5 мг; 7) фроватриптан – 2,5 мг. Накапливается клинический и экспериментальный опыт применения новейших триптанов. Каждый препарат этого класса более нового поколения лучше проникает через гематоэнцефалический барьер и оказывает более избирательное центральное действие. Их эффективные дозы по сравнению с триптаном первого поколения (суматриптаном) значительно меньше, что более безопасно для пациентов. Триптаны обладают преимуществом у пациентов с исходно выраженной болевой фазой приступов и значительной дезадаптацией, при длительном анамнезе мигрени, когда эффективность анальгетиков существенно снижается. При мигрени без ауры триптаны следует принимать в самом начале (в течение первых 30 минут) приступа, при мигрени с аурой – в самом начале болевой фазы после ауры. Результаты многих исследований подтверждают данные клинических наблюдений, согласно которым пациенты, не ответившие на терапию одним из триптанов, успешно купируют следующие приступы другими препаратами данного класса. Таким образом, при отсутствии эффекта одного триптана следует пробовать другие. Для оценки эффективности каждого триптана необходимо его использовать в течение 3-х приступов. Препарат считается неэффективным, если он не обеспечил купирования трех мигренозных атак подряд. Регулярный прием одного и более триптанов не менее 10 дней в месяц на протяжении как минимум 3-х месяцев приводит к развитию абузусной головной боли. Противопоказаниями для их назначения являются цереброваскулярные болезни (инсульты и транзиторные ишемические атаки) в

анамнезе, ишемическая болезнь сердца, неконтролируемая артериальная гипертензия, окклюзионные заболевания периферических сосудов, возраст 65 лет и старше. Эффективность и безопасность триптанов не подтверждены у детей до 12 лет из-за отсутствия клинического опыта их применения в данной возрастной группе. Существуют также доказательства, что комбинации триптанов и неспецифических анальгетиков (НПВС) более эффективны в купировании приступов мигрени, чем те же препараты в отдельности.

Европейская Федерация по изучению ГБ внесла следующие изменения в рекомендации по лечению приступа мигрени (2018): 1) при любой степени тяжести приступа следует начинать с комбинации перорального триптана и НПВС или перорального триптана с парацетамолом (учитываются предпочтения пациента, сопутствующая патология и риски неблагоприятных событий); 2) монотерапия допускается, если пациент предпочитает использовать только один препарат, но при приступе мигрени умеренно выраженной степени тяжести как средство 1-го выбора рекомендованы триптаны, а не НПВС и/или другие неспецифические анальгетики; 3) не следует применять для купирования приступа мигрени средства, которые содержат эрготамин и опиоиды. В связи с риском агранулоцитоза не рекомендовано применение препаратов, которые содержат метамизол натрия (анальгин). Также нельзя использовать при мигренозном приступе кодеин, дигидрокодеин, декстропропаксифен, барбитураты и центральные миорелаксанты!!!

Кроме этого применение противомигренозных неспецифических и специфических анальгетиков рекомендовано одновременно или через 20 минут после метоклопрамида – в таблетках или свечах 10-30 мг или домперидона – в таблетках 20-30 мг или свечах 30-60 мг (для стимуляции опорожнения желудка, устранения гастростаза, часто наблюдаемого при мигрени, а также для улучшения дальнейшего всасывания обезболивающего средства).

Благодаря высокой фармакологической селективности и надежной доказательной базе эффективности и безопасности практическими врачами чаще всего применяются селективные агонисты серотониновых 5-HT_{1B/1D}-рецепторов, которые влияют на главные звенья патогенеза мигренозного приступа. Одним из наиболее известных и широко применяемых представителей этого класса является **Ризоптан®** (ризатриптан), который имеет целый ряд преимуществ перед другими триптанами. Эффективность ризатриптана при мигрени продемонстрирована в данных многочисленных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Результат метаанализа

семи РКИ с участием в общей сложности 4814 пациентов с мигренью показал, что ризатриптан в дозе 10 мг достоверно ($p < 0,001$) превосходит плацебо в отношении облегчения боли в течение 2-х часов после приема (18% и 37% пациентов, соответственно), сохранения безболевого статуса в течение 24 часов (7% и 25%, соответственно), уменьшения выраженности тошноты, фото- и фонофобии и нарушения трудоспособности. Метаанализ 53 исследований с участием 24089 пациентов также показал, что 10 мг ризатриптана превосходит по эффективности многие препараты сравнения, в частности, суматриптан в диапазоне доз 25-100 мг. M.D. Ferrari et al. (2002) сделали вывод, что по стандартным критериям эффективности (частоте достижения безболевого состояния, облегчению боли через два часа и сохранению эффекта в течение 24 часов после приема) максимально приближенными к идеалу являются ризатриптан 10 мг, элетриптан 80 мг и алмотриптан 12,5 мг. K. Maasumi и соавторы (2017) на основании базы результатов проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований PubMed, Scopus, Cochrane и Embase проводили сравнительный анализ оценки эффективности суматриптана, ризатриптана, наратриптана, фроватриптана, золмитриптана и алмотриптана в лечении мигрени. В соответствии с данными исследований со статистически значимыми результатами, ризатриптан имеет лучшие общие показатели в лечении мигренозного приступа с частотой ответа от 33 до 73% в течение двух часов. Суматриптан и ризатриптан показали сходную эффективность – 61-63% с точки зрения 2-часовой боли, но ризатриптан продемонстрировал более устойчивое облегчение боли между 2 и 24 часами с эффективностью 63%. K. Maasumi et al. (авторы метаанализа) сделали заключение, что для кратковременной профилактики мигренозного приступа могут быть полезны фроватриптан, золмитриптан или наратриптан, но для купирования пароксизма лучшие общие показатели имеет ризатриптан. В ряде открытых исследований проводилось сравнение ризатриптана и с неспецифическими препаратами для лечения приступа мигрени. Согласно данным J. Pascual с соавторами (2005), у пациентов, которые ранее получали нетриптановые препараты (НПВС, производные спорыньи, ненаркотические анальгетики, различные их комбинации), отмечена значительно более высокая частота возвращения к нормальному функционированию при применении 10 мг ризатриптана по сравнению с предыдущей терапией (48% и 19%, соответственно; ОР 2,08; 95% ДИ 1,92-2,25; $p < 0,001$). Заслуживают внимания и результаты сетевого метаанализа сравнения эффективности и переносимости

триптанов и НПВС. Н. Xu et al. (2016) показали, что обезболивающий эффект ризатриптана превосходит таковой у суматриптана, золмитриптана, алмотриптана, ибупрофена и АСК. Исследователи отметили, что ризатриптан более эффективен при купировании тошноты в течение 2-х часов, чем суматриптан. При этом другие средства сопоставимы с плацебо. Одной из проблем в лечении мигрени может быть постепенное снижение эффективности применяемой терапии по мере повторения приступов. Однако в долгосрочных (6-12 месячных) исследованиях G.A. Block et al. (1998) и R. Cady et al. (2001) не обнаружено каких-либо признаков развития толерантности к ризатриптану. Препарат сохранял эффективность в течение продолжительного периода (до 12 месяцев) с вероятно большей последовательной эффективностью в купировании нескольких приступов, чем другие триптаны. Следует отметить, что **Ризоптан®** (ризатриптан) показал высокую эффективность при разных формах мигрени. Так, S.D. Silberstein с коллегами (2000, 2002) получили сопоставимые результаты применения ризатриптана при менструальной и неменструальной формах мигрени. Во всех исследованиях отмечена хорошая переносимость ризоптана. Побочные эффекты носили преимущественно транзиторный характер, имели легкую степень выраженности, а частота прекращения лечения в связи с нежелательными явлениями была крайне низкой. Сообщения о серьезных неблагоприятных событиях, связанных с приемом препарата, отсутствовали. Что касается сравнения с другими триптанами, то P. Tfelt-Hansen et al. (1998) показали достоверно более низкую частоту нежелательных явлений в группе пациентов, получающих 10 мг ризатриптана при приступе мигрени, по сравнению с принимающими 100 мг суматриптана (27/33 % и 41%, соответственно, $p < 0,05$). R.V. Lipton et al. (2002) и F.M. Cutrer et al. (2004), в свою очередь, отметили, что как врачи, так и пациенты наиболее важным критерием эффективности в терапии мигрени считают быстрое купирование боли. С этой точки зрения **Ризоптан®** (ризатриптан) заслуживает особого внимания. Согласно данным D.G. Sciberras et al. (1997), M.R. Goldberg [et al.] (2000), K.P. Vyas [et al.] (2000) и M.D. Ferrari [et al.] (2002), среднее время достижения максимальной концентрации в плазме крови после однократного приема 10 мг ризатриптана у здоровых добровольцев составляет приблизительно 1-1,5 часа, что меньше, чем у других представителей класса. Это позволяет не только быстрее улучшить самочувствие пациента, но и прервать прогрессирование мигренозного приступа на более раннем этапе, не допускает превращения боли в интенсивную и чрезвычайно интенсивную, когда

купировать ее становится намного сложнее, и что обеспечивает более высокую эффективность ризоптана в целом. При этом, в сравнительных исследованиях J. Goldstein [et al.] (1998), M. Bomhof [et al.] (1999), J. Pascual [et al.] (2000), S. Christie [et al.] (2003) и E. Loder [et al.] (2001) отмечается, что удовлетворенность лечением ризатриптаном оказалась выше по сравнению с суматриптаном 50 мг, золмитриптаном 2,5 мг, наратриптаном 2,5 мг и эрготамином/кофеином 2/200 мг. Данные открытого исследования M.J. Lainez [et al.] (2005), которое включало 259 пациентов, показали, что лечение мигрени ризатриптаном в течение трех месяцев способствовало значительному сокращению количества обращений за медицинской помощью, пропусков работы, потерь производительности труда и улучшению качества жизни пациентов по сравнению с тремя месяцами до начала терапии. А по данным метаанализа J.D. Belsey (2004), ризатриптан 10 мг имел наиболее выгодный коэффициент эффективности затрат по сравнению с алмотриптаном, элетриптаном, фроватриптаном, наратриптаном, золмитриптаном и суматриптаном (с учетом их стоимости в разных странах). В базах данных Scopus, Medline и PubMed проводился поиск результатов рандомизированных контролируемых исследований и ретроспективных обзоров, посвященных мигрени у педиатрических пациентов (не старше 18 лет), которые находились в отделениях неотложной помощи или в амбулаторных условиях. I.R. Patniyot, A.A. Gelfand, J. Kasperski [et al.] (2016) включили в окончательный анализ 31 исследование, которые состояли из 17 рандомизированных контролируемых испытаний, девяти ретроспективных обзоров и пяти проспективных исследований. Анализ результатов показал, что в педиатрической практике хорошо зарекомендовали себя ризатриптан, алмотриптан, золмитриптан в форме назального спрея, комбинация напроксена натрия и суматриптана. Авторы подчеркивают необходимость дополнительных испытаний в данной популяции и учета таких переменных, как дозирование, длительность эффекта и курса терапии, результат совместного применения разных препаратов/

Таким образом, на основании данных систематического обзора и сетевого метаанализа сделан вывод о наиболее высокой эффективности триптанов среди всех противомигренозных анальгетиков. Ризатриптан, золмитриптан, элетриптан (таблетки) и суматриптан для подкожных инъекций показали наиболее благоприятные результаты среди индивидуальных триптанов. При этом **Ризоптан®** (в таблетке 10 мг ризатриптана) продемонстрировал высокую эффективность при приступах мигрени как с аурой, так и без нее, при

менструальной и негормональной, также при различных других формах мигрени. Как быстродействующий препарат с выраженным обезболивающим эффектом ризоптан является оптимальным средством неотложной терапии головной боли при мигрени. Приступ не влияет на фармакокинетику препарата. Клиническая эффективность ризоптана не зависит от пола и возраста. Его концентрации в плазме пациентов старших возрастных групп аналогичны таковым у молодых. **Ризоптан®** оказывает комплексное положительное действие на основные звенья реализации мигренозного пароксизма и хорошо переносится пациентами. Все авторы исследований отметили его безопасность. Как высокоэффективный и быстродействующий препарат способствует сокращению длительности болевой фазы приступа, пропусков рабочих дней, экономических затрат, связанных с мигренью.

Среди немедикаментозных превентивных методов умеренной эффективностью (уровень доказательности В и С) при мигрени обладают когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) и БОС биологическая обратная связь, направленные на преодоление стресса, обучение мышечной и психологической релаксации, коррекцию болевого поведения. КПТ с психотерапией и методами психологической релаксации прежде всего рекомендуются при сопутствующих эмоционально-личностных, соматоформных и сенесто-ипохондрических расстройствах. В тяжелых случаях необходимо наблюдение психиатра. Поведенческая терапия – необходимый этап эффективной курации пациентов с мигренью. Необходимо во время беседы разубедить больного в наличии органической причины головной боли, убедить, что мигрень – заболевание доброкачественной природы и визуализация, дополнительные исследования при данной болезни нецелесообразны. Не менее важно обсуждение с ним в доступной форме механизмов развития мигрени и факторов риска хронизации заболевания (лекарственного злоупотребления, коморбидных расстройств, стресса), роли триггеров приступа и необходимости избегать их. Актуально также краткое обоснование выбора тактики лечения. Метод биологической обратной связи с использованием электромиографии перикраниальных мышц направлен на обучение пациентов мышечному и психологическому расслаблению (уровень В). При сочетании мигрени с выраженным спазмом перикраниальных мышц рекомендованы постизометрическая релаксация, массаж воротниковой зоны, релаксирующая мануальная терапия, лечебная гимнастика, иглорефлексотерапия (уровень С). В качестве дополнительных методик (в комбинации с другими нелекарственными методами и

фармакотерапией) применяются блокады большого затылочного нерва с использованием кортикостероидов и местных анестетиков. При формах мигрени, устойчивых ко всем видам медикаментозной терапии (в том числе при рефрактерной хронической мигрени), рекомендуют транскраниальную прямую электрическую, транскраниальную магнитную стимуляцию (уровень В), стимуляцию затылочного, надглазничного или блуждающего нервов (уровень С). Отмечен эффект, в том числе при хронической мигрени, неинвазивной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (rTMS). Эффект rTMS при мигрени связывают с нейромодулирующим ее влиянием на кортикальную гипервозбудимость – один из базовых патофизиологических механизмов реализации приступа мигрени. Многочисленные наблюдения показали наибольшую эффективность сочетания мануальной терапии и акупунктуры, а также лечебной гимнастики, аутогенной тренировки и йога-терапии. Эффект мануальной терапии связан с тем, что мигрень практически всегда сочетается с миофасциальной дисфункцией шейно-плечевой локализации, которая, в свою очередь, усиливает клинические проявления приступов. С помощью различных мануальных техник (миофасциального релиза, постизометрической релаксации, акупрессуры) достигается релаксация и анальгезия мышц, устранение триггерных точек, которые могут быть вторичными пусковыми факторами в развитии приступа. Релаксирующий и анальгезирующий эффекты мягких мануальных техник обусловлены также изменениями в системах афферентации сегментарного аппарата спинного мозга. Кроме этого, могут быть не менее эффективными при мигрени общеукрепляющие и водные процедуры, фитнес и санаторно-курортное лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мигрень – хроническое комплексное заболевание с гетерогенной клинической картиной, которое влияет на качество жизни пациентов, социальные и семейные отношения, приводит к серьезным прямым и косвенным экономическим потерям. Дебют мигрени приходится в 60% случаев на 18-20 лет, наиболее высокая частота приступов отмечается в возрасте 28-30 лет. Более 50% больных, испытывающих приступы мигрени, никогда не обращались к врачам по поводу головной боли, а диагноз «мигрень» имеют только 20% этих пациентов. Больные, как правило, обращаются к врачам общей врачебной практики, врачам-интернам, семейным докторам и крайне редко приходят за консультацией к специалистам. Из всех пациентов с мигренью только 4% консультируются у специалистов по головной боли. Врачи-неврологи консультируют от 10 до 15% пациентов с мигренью. Уровень обращаемости пациентов с мигренью также крайне низкий, и, соответственно, уровень диагностики заболевания остается низким. Тем не менее, несмотря на якобы простые и четкие критерии в диагностике, мигрень требует и от врача, и от пациента достаточно кропотливого труда для достижения успеха в терапии. Однако, хотя в настоящее время и существуют новейшие методы и способы лечения мигрени (эффективность адекватной терапии может достигать 95%), большинство пациентов не удовлетворяет качество медицинской помощи. Это объясняется недисциплинированностью пациента в отношении приема лекарственных средств и недостаточным учетом врачами всех факторов, влияющих на проявление болезни. Поэтому для повышения эффективности терапии при разработке стратегии лечения мигрени необходимо учитывать множество факторов, которые обеспечивают успех в лечении мигрени. Прежде всего, необходимо своевременное выявление коморбидности мигрени, учет которой в терапии может повысить ее эффективность. Немаловажную роль играют образование пациента, комплаентность и разработка индивидуальной тактики лечения. Важной является также оценка степени адаптации пациента. Таким образом, мигрень – это актуальная проблема, что связано не только с ее распространенностью и максимальной представленностью в наиболее трудоспособном возрасте, но и с диагностическими ошибками, а также с неудовлетворенностью пациентов качеством оказания медицинской помощи. Заболевание все еще остается предметом клинической проверки, широкой и оживленной дискуссии, многочисленных исследований и тщательного изучения. Несмотря на достигнутые успехи, поиск новейших и более эффективных средств диагностики мигрени и совершенствование лечебной тактики являются и в настоящее время важнейшими медико-биологическими и социальными задачами. Внедрение современных более совершенных инновационных методик, а также активные мероприятия по оптимизации медицинской помощи данным пациентам будут способствовать решению этих задач.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азимова, Ю.Э. Моноклональные антитела к CGRP: новое слово в лечении мигрени / Ю.Э. Азимова, Я.И. Ашихмин, М.Л. Кукушкин // Российский журнал боли, 2019.– Т. 17, №2. – С. 61–66.
2. Амелин, А.В. Мигрень (патогенез, клиника, лечение) / А.В. Амелин, Ю.Д. Игнатов, А.А. Скоромец [и др.] – М. : МЕДпресс-информ, 2011. – 265 с.
3. Артеменко, А.Р. Диагностика и лечение хронической мигрени / А.Р. Артеменко, А.Л. Куренков, О.С. Антипова. – М. : Горячая линия – Телеком, 2014. – 204 с.
4. Головачева, В.А. Когнитивно-поведенческая терапия в лечении пациентов с мигренью / В.А. Головачева, В.А. Парфенов // Неврологический журнал, 2015. – № 3 (20). – С. 37–43.
5. Данилов, Ал.Б. Алгоритм диагностики и лечения мигрени / Ал.Б. Данилов // Consilium medicum, 2011. – № 1. – С. 34–39.
6. Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике: практическое руководство для врачей / Т.Дж. Стайнер и соавт.; перев. с англ. Ю.Э. Азимовой, В.В. Осиповой ; научная редакция В.В. Осиповой, Т.Г. Вознесенской, Г.Р. Табеевой. – М. : ООО «ОГГИ.РП», 2010. – 56 с.
7. Евстигнеев, В.В. Эпилепсия и мигрень: нейровизуализационные и нейропатологические параллели (переведенный с англ., переработанный вариант статьи) / В.В. Евстигнеев, А.Н. Михайлов, О.В. Кистень, К.А. Садоха, Р.А. Сакович // Эпилепсия и пароксизмальные состояния, 2015. – Том 7. – № 3. – С. 18–25.
8. Екушева, Е.В. Современные подходы к терапии рефрактерной мигрени / Е.В. Екушева, И.В. Дамулин // РМЖ. – 2014, №5. – С. 45-52.
9. Екушева, Е.В. Цереброваскулярные заболевания и головная боль / Е.В. Екушева // Российский медицинский журнал, 2019. – № 9. – С. 11–16.
10. Корешкина, М.И. Совершенствование клинико-инструментальных подходов к диагностике и лечению мигрени: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.13 / М.И. Корешкина. – Санкт-Петербург, 2014. – 42 с.
11. Корешкина, М.И. Лечение пациентов с мигренью без ауры и головной болью напряжения в условиях реальной клинической практики комбинированными препаратами / М.И. Корешкина // Российский медицинский журнал, 2019. – № 9. – С. 25–28.
12. Международная классификация головной боли / перевод В.В. Осиповой, Т.Г. Вознесенской, 2004. – 2-е изд. – 219 с.
13. Мироненко, Т.В. Гемиплегическая мигрень: отдельные вопросы патогенеза, клиники, диагностики (обзор литературы и собственное

наблюдение) / Т.В. Мироненко, М.О. Мироненко, Е.М. Бурцева и др. // Человек и Лекарство, 2013. – Казахстан. – № 8 (24). – С. 50–59.

14. Мищенко, Т.С. Мигрень как фактор риска развития мозгового инсульта: по материалам Международного инновационного симпозиума «Yalta Neuro Summit 2011: Современные аспекты практической неврологии» (17-20 сентября, г. Ялта. АР Крым) / Т.С. Мищенко // Человек и Лекарство, 2013. – Казахстан. – № 8 (24). – С. 60–64.

15. Мищенко, Т.С. Современные подходы к фармакотерапии мигрени / Т.С. Мищенко, В.Н. Мищенко // Международный неврологический журнал, 2015. – № 1 (71). – С. 90–98.

16. Морозова, О.Г. Мигрень: современные представления о диагностике и терапии / О.Г. Морозова // Человек и Лекарство, 2012. – Казахстан. – № 7 (11). – С. 110–118.

17. Осипова, В.В. Диагностика и лечение мигрени в амбулаторной практике. Клинические рекомендации для неврологов и врачей общей практики / В.В. Осипова. – М. : ИМА-ПРЕСС, 2016. – 36 с.

18. Осипова, В.В. Краткие рекомендации российских экспертов по диагностике и лечению мигрени / В.В. Осипова, Е.Г. Филатова, А.Р. Артеменко [и др.] // Российский медицинский журнал, 2017. – Т. 25. – № 9. – С. 556–562.

19. Осипова, В.В. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов / В.В. Осипова, Е.Г. Филатова, А.Р. Артеменко [с соавт.] // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова, 2017. – № 1 (выпуск 2). – С. 28–42.

20. Ратбиль, О.Е. Проблема лечения мигрени в практике невролога / О.Е. Ратбиль // РМЖ, 2011. – № 30. – С. 1868–1871.

21. Ризатриптан в лечении мигрени: что отличает его от других препаратов класса? / Н. Мищенко // Здоровье Украины, 2016. – № 3 (38). – С. 36.

22. Сергеев, А.В. Головная боль, связанная с избыточным приемом анальгетиков: клиничко-психологический и нейрофизиологический анализ, особенности периода отмены / А.В. Сергеев, М.И. Мещерина, Г.Р. Табеева // Эпилепсия и пароксизмальные состояния, 2011. – № 3 (3). – С. 21–28.

23. Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы / под ред. В.Н. Штока, О.С. Левина. – М. :ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 520 с.

24. Табеева, Г.Р. Мигрень / Г.Р. Табеева, Н.Н. Яхно. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 624 с.

25. Табеева, Г.Р. Пути оптимизации ведения пациентов с мигренью в России (резолюция совета экспертов) / Г.Р. Табеева, А.В. Амелин, Л.Р. Ахмадеева, А.Б. Данилов, О.Б. Доронина, М.И. Корешкина, О.В. Курушина, В.В. Осипова, А.В. Сергеев, Е.Г. Филатова, Е.А. Шестель // Журнал неврологии и психиатрии, 2018. – № 6. – С. 124–128.

26. Труфанов, Г.Е. Магнитно-резонансная спектроскопия : руководство для врачей / под ред. Г.Е. Труфанова, Л.А. Тютин. – СПб. : «ЭЛБИ-СПб», 2008. – 239с.

27. A collaborative approach to headache classification // *The Lancet Neurology (Ukrainian Edition Issue)*, 2013. – № 9 (52). – P. 2–3.

28. Alonso, I. Phenotyper of spinocerebellar ataxia type 6 and familial hemiplegic migraine caused by a unique CACNA1A missense mutation in patients from a large family / I. Alonso, J. Barros, A. Tuna [et al.] // *Arch. Neurol.*, 2003. – Vol. 60. – P. 610–614.

29. Ashina, M. Sustained efficacy and long-term safety of erenumab in patients with episodic migraine 4-year results of a 5-year / M. Ashina [et al.] – American Headache Society, 61st Annual Meeting. – Philadelphia, PA. – 11-14 July, 2019.

30. Aurora, S.K. PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial / S.K. Aurora, D.W. Dodick, C.C. Turkel [et al.] // *Cephalalgia*, 2010. – Vol. 30 (7). – P. 793–803.

31. Basser, P.J. In vivo fiber tractography using DT-MRI data / P.J. Basser, S. Pajevic, C. Pierpaoli [et al.] // *Magn. Reson. Med.*, 2000. – Vol. 44. – P. 625–632.

32. Catani, M. Virtual in vivo interactive dissection of white matter fascicule in the human brain / M. Catani, R.J. Howard, S. Pajevic [et al.] // *NeuroImage*, 2002. – Vol. 17. – P. 77–94.

33. Ciccarelli, O. Diffusion-based tractography in neurological disorders: concepts, applications and future developments / O. Ciccarelli, M. Catani, H. Johansen-Berg [et al.] // *Lancet Neurol.*, 2008. – Vol. 7. – P. 715–727.

34. Cousins, G. Diagnostic Accuracy of the ID Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis Headache / G. Cousins, S. Hijazze, F.A. Van de Laar [et al.] // *J. Head Face Pain*, 2011. – Vol. 51. – P. 1140–1148.

35. Dichfens, M. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine / M. Dichfens, T. Freillinger, G. Eckstein [et al.] // *Lancet*, 2005. – Vol. 366. – P. 371–377.

36. Dodick, D.W. Effect of fremanezumab compared with placebo on prevention of episodic migraine: A randomized clinical trial / D.W. Dodick, S.D. Silberstein, M.E. Bigal [et al.] // *JAMA*, 2018. – Vol. 319. – P. 1999–2008.

37. Durham, P.L. Neuronal expression and regulation of CGRP promoter activity following viral gene transfer into cultured trigeminal ganglia neurons / P.L. Durham, P.X. Dong, K.T. Belasco [et al.] // *RES brain*, 2004. – Vol. 997. – P. 103–110.

38. Evers, S. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force / S. Evers [et al.] // *European Journal of Neurology*, 2009. – Vol. 16. – P. 968–981.

39. Evers, S. Treatment of medication overuse headache-guideline of the EFNS (European Federation of Neurological Societies) headache panel / S. Evers, R. Jensen // *European Journal of Neurology*, 2011. – Vol. 18 (9). – P. 1115–1121.
40. Evstigneev, V.V. Epilepsy and migraine: neuroimaging and neuropathophysiological parallels / V.V. Evstigneev, O.V. Kistsen, K.A. Sadokha, R.A. Sakovich // *International Neurological Journal*, 2015. – Vol. 1 (71). – P. 12–18.
41. Global, regional and national incidence, prevalence and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet*, 2016. – Vol. 388. – P. 1545–1602.
42. Goadsby, P.J. A controlled trial of erenumab for episodic migraine / P.J. Goadsby, J. Reuter, Y. Hallstrom [et al.] // *New England Journal of Medicine*, 2017. – Vol. 377. – P. 2123–2132.
43. Golovacheva, V. Combined cognitive-behavioral and pharmacological therapies for chronic migraine and chronic tension-type headache: are treatment responses different? / V. Golovacheva, V. Parfenov, G. Tabeeva [et al.] // *Cephalalgia*, 2015. – Vol. 35. – P. 272.
44. Gormley, P. Meta-analysis of 375 000 individual identifies 38 susceptibility loci for migraine / P. Gormley, V. Anttila, B.S. Winsvold [et al.] // *Nat. Genet.*, 2016. – Vol. 48 (8). – P. 856–866.
45. Headache Classification Committee of the International Headache Society: classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain // *Cephalalgia*, 1988. – Vol. 8 (Suppl. 7). – P. 1–96.
46. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (β -version) // *Cephalalgia*, 2013. – Vol. 33. – № 9. – P. 629–808.
47. Jenkins, D. Characterization of the prostanoid receptor types involved in mediating calcitonin gene-related peptide release from cultured rat trigeminal neurons / D. Jenkins, W. Feniuk, P. Humphrey // *Br. J. Pharmacol.*, 2001. – Vol. 134. – P. 1296–1302.
48. Jurkat Rott, K. Variability of familial hemiplegic migraine with novel A1A2 Na (+) K (+) ATPase variants / K. JurkatRott, T. Freillinger, J.P. Dreier [et al.] // *Neurology*, 2004. – Vol. 62. – P. 1857–1861.
49. Koreshkina, M.I. Magnetic resonance investigation 3,0 T defects white matter lesions of brain in case of chronic migraine / M.I. Koreshkina, S.W. Atlas, A.D. Khalikov [et al.] // *Cephalalgia*, 2009. – Vol. 29. – P. 127.
50. Kruit, M.C. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: The population-based MRI CAMERA study / M.C. Kruit, van M.A. Buchen, L.J. Launer [et al.] // *Cephalalgia*, 2010. – Vol. 30. – P. 129–136.

51. Lipton, R.B. A self-administered screener for migraine in primary care: The ID Migraine validation study / R.B. Lipton, D. Dodick, R. Sadovsky [et al.] // *Neurology*, 2003. – Vol. 61 (3). – P. 375–382.
52. Lucas, C. Recognition and therapeutic management of migraine in 2004, in France: results of FRAMIG 3, a French Nationwide Population-Based Survey / C. Lucas, G. Geraud, D. Valade [et al.] // *Headache*, 2006. – Vol. 46. – P. 715–725.
53. Maton, B.M. Proton MRS: N-acetylaspartate, creatine, choline. *Revue / B.M. Maton, R.I. Kuzniecky // Adv. Neurol.*, 2000. – Vol. 83. – № 2. – P. 253–259.
54. Negro, A. Onabotulinumtoxin A 155 U in medication overuse headache: a two years prospective study / A. Negro, M. Curto, L. Lionetto [et al.] // *SpringerPlus*, 2015. – Vol. 4. – P. 826.
55. Negro, A. A two years open-label prospective study of Onabotulinumtoxin A 195 U in medication overuse headache: a real-world experience / A. Negro, M. Curto, L. Lionetto [et al.] // *The Journal of Headache and Pain*, 2015. – Vol. 17 (1). – P. 1.
56. Nestoriuc, Y. Biofeedback treatment for headache disorders: a comprehensive efficacy review / Y. Nestoriuc, A. Martin, W. Rief [et al.] // *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 2008. – Vol. 33. – P. 125–140.
57. Raddant, A.C. Calcitonin gene-related peptide in migraine: intersection of peripheral inflammation and central modulation / A.C. Raddant, A.F. Russo // *Expert Rev. Mol. Med.*, 2011. – Vol. 13. – e. 36.
58. Rosenfeld, M.G. Production of a novel neuropeptide encode by the calcitonin gene via tissue-specific RMA processing /M.G. Rosenfeld, J.J. Metod, S.G. Amara [et al.] // *Nature*, 1983. – Vol. 304. – P. 129–135.
59. Russel, M.B. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnostic and manegeiment / M.B. Russel, A. Dusros // *The Lancet Neurology*, 2011. – № 8 (31). – P. 48–60.
60. Russo, A.F. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine / A.F. Russo // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2015. – Vol. 55. – P. 533–552.
61. Sadokha, K.A. Characteristics of brain microstructure and neurometabolic abnormalities on migraine stroke initiation / K.A. Sadokha, O.V. Kistsen, V.V. Evstigneev [et al.] : XXIII European Stroke Conference (Nice, France. 6-9 May 2014). Abstract E-book. – P. 580 (B 2437: E-Poster Session Blue).
62. Sadokha, K. Migraine and epilepsy: metabolic abnormalities / K. Sadokha, V. Kistsen, V. Evstigneev: 31th International Epilepsy Congress (Istanbul. 05.09. 2015). Abstract in a best poster: 963. Code : p0168.
63. Sadokha, K. Microstructural abnormalities on migraine / K. Sadokha, V. Kistsen, V. Evstigneev: abstracts of the 4TH Congress of the of the European Academy of Neurology (Lisbon, Portugal. 16-19 June 2018). – EPO1046 // *European Journal of Neurology*, 2018. – Vol. 25 (Supplement 2). – P. 113.

64. Sadokha, K. Neurometabolic changes in migraine / K. Sadokha, E. Veevnik, V. Evstigneev, V. Kistsen: abstracts of the 5th Congress of the of the European Academy of Neurology (Oslo, Norway. 29.06.-02.07.2019). – EPO3119 // European Journal of Neurology, 2019. – Vol. 26 (Suppl. 1). – P. 812.
65. Silberstein, S.D. Headache in clinical practice / S.D. Silberstein, R.B. Lipton, P.J. Goatsby. – London : Martin Dunitz, 2002. – 211 p.
66. Silberstein, S. Guidelines for controlled trials of prophylactic treatment of chronic migraine in adults / S. Silberstein, P. Tfelt-Hansen, D. Dodick [et al.] // Cephalalgia, 2008. – Vol. 28. – P. 484–495.
67. Silberstein, S.D. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine / S.D. Silberstein, D.W. Dodick, M.E. Bigal [et al.] // New England Journal of Medicine, 2017. – Vol. 377 (22). – P. 2113–2122.
68. Skljarevski, V. Phase 3 studies (EVOLVE-1&EVOLVE-2) of galcanezumab in episodic migraine: Results of 6-month treatment phase / V. Skljarevski, V. Stauffer, Q. Zhang [et al.] // Cephalalgia, 2017. – Vol. 37. – P. 339–340.
69. Steiner, T.J. Lifting the burden: The Global Campaign to Reduce the Burden of Headache Worldwide // J. Headache Pain, 2005. – Vol. 6. – P. 373–377.
70. Tepper, S. et al. When should anti-CGRP be recommended for migraine patients? / S. Tepper [et al.] // Lancet Neurol., 2017. – Vol. 16. – P. 425–434 (presented at the American Headache Society Meeting in San Francisco, 28 June-1 July. 2018).
71. Wei, E.P. Calcitonin gene-related peptide mediates nitroglycerine and sodium nitroprusside vasodilatation in feline cerebral arterioles / E.P. Wei, M.A. Moskowitz, P. Boccalini [et al.] // Circ. Res., 1992. – Vol. 70. – P. 1313.

Учебное издание

Садоха Кристина Антоновна

МИГРЕНЬ: КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА,
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ
Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 28.06.2021. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 3,94. Уч.- изд. л. 3,0. Тираж 120 экз. Заказ 192.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования

«Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра неврологии и нейрохирургии

К.А. Садоха

**МИГРЕНЬ:
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА,
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

Минск БелМАПО
2021

