

Мигрень: нейрофизиологические подходы к диагностике

Т.Г. Маховская², Н.Е. Багаева¹, Д.Ю. Очинский¹, Н.В. Платонова¹

¹ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ, ²ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Изложены современные патогенетические аспекты, особенности нейрофизиологической диагностики мигрени. Обоснована нейровегетативная объективизация клинических проявлений мигрени.

Ключевые слова: мигрень, кардиоинтервалография, вызванные потенциалы, электроэнцефалография.

The authors describe modern migraine pathogenetic aspects as well as peculiarities of neurophysiologic migraine diagnostics. Neurovegetative objectivization of migraine clinical symptoms is grounded in the article too.

Key words: migraine, cardiointervalography, evoked potentials, electroencephalography

Актуальность мигрени. Всемирная организация здравоохранения включила мигрень в список 19 заболеваний, в наибольшей степени нарушающих социальную адаптацию пациентов. По результатам популяционного исследования взрослого городского населения в России в 2004 г. распространенность мигрени составила 14,05% (женщины/мужчины 3:1) [11]. Данные многочисленных популяционных исследований мигрени в странах Западной Европы, США показали сходные результаты [28, 34]. Мигренью страдают люди трудоспособного возраста, что приводит к значимым государственным экономическим потерям (70% от потерь вследствие всех головных болей), большая часть которых вызвана снижением продуктивности работы и составляет [36]. Частота приступов, длительность и последствия в виде эмоциональных переживаний, снижения интеллектуальной и физической работоспособности, межличностные изменения снижают качество жизни [4, 29].

Патогенез мигрени. В реализации заболевания принимают участие нервный, сосудистый и эндокринно-гуморальный факторы, что объясняет клинический полиморфизм мигрени.

В настоящее время изучается целый спектр генов, кодирующих белки, участвующие в нейротрансмиссии, регуляции артериального давления и тонуса сосудов, метаболизме глюкозы. Заболевание чаще наследуется по материнской линии. Наследуются особенности нейрогуморального регулирования и физиологического реагирования на гомеостаз и внешние факторы. Генетически детерминирована дисфункция неврогенной вазомоторной регуляции [14, 18].

При первичных формах головной боли имеют значение дисфункция центральных систем, влияющих на восприятие боли и периферические механизмы: раздражение болевых рецепторов твердой мозговой оболочки, артерий основания мозга, вен, венозных синусов, наружной сонной артерии, черепных нервов, верхних шейных корешков, мышц основания черепа и шеи.

Церебральная дисциркуляция в продроме и ауре приступа не сопровождается болью [16]. Аура обусловлена вазоконстрикцией, уменьшением регионарного мозгового кровотока на 20–60%, развитием ишемии участка мозга, а в болевой фазе – дилатацией экстракраниальных ветвей наружной сонной артерии. Головная боль пульсирующего характера обусловлена периодическим растяжением паретичной сосудистой стенки в такт сокращениям сердца, увеличением амплитуды пульсации и активацией болевых рецепторов [10]. Вазоконстрикция и церебральная ишемия во время ауры или продромы подтверждаются у больных мигренью наличием на компьютерной томограмме множественных мелких кист после мелких инфарктов, атрофии мозгового вещества, расширения желудочков мозга и субарахноидальных пространств [8].

Без участия афферентных нервных волокон тройничного нерва нельзя объяснить основной симптом мигрени – головную боль. Его волокна, подходящие к церебральным сосудам, получили название «тригеминоваскулярная система» [32, 33]. Основным образованием, первично перерабатывающим ноцицептивную информацию от лица и головы, является каудальное ядро тройничного нерва [30]. Сенсорные волокна тройничного нерва содержат вазоактивные нейропептиды, высвобождающиеся из периферических окончаний тригеминальных афферентов: субстанция Р, нейрокинин, кальцитонин ген-родственный пептид (КГРП). Пептидергические сенсорные нервные волокна формируют плотную сеть вокруг кровеносных сосудов [37]. Подходя к артериальным сосудам, терминали афферентов чувствительных нервных волокон тройничного нерва высвобождают КГРП, способствующий выделению гистамина из тучных клеток твердой мозговой оболочки, что в свою очередь активирует афферентные волокна [26, 35]. Высвобождение нейропептидов нарушает гематоэнцефалический барьер, вызывает экстравазацию протеинов плазмы крови, асептическое воспаление сосудистой стенки, агрегацию тромбоцитов, высвобождение серотонина из

распадающихся тромбоцитов, дегрануляцию тучных клеток с высвобождением гистамина, что вызывает вазодилатацию сосудов твердой и паутинной мозговых оболочек и создает основу для возникновения мигренозной головной боли [25]. Вещество P, нейрокинин вызывают увеличение проницаемости сосудистой стенки, способствуя плазменной протеиновой экстравазации, вазодилатации через эндотелиальные рецепторные механизмы, и продукцию эндотелиально-зависимого релаксирующего фактора (оксида азота).

Роль серотонинергической системы в патогенезе мигрени. При агрегации тромбоцитов наступает их разрушение с высвобождением вазоактивных веществ, тромбосана A_2 , B_2 , серотонина, обладающих вазоконстрикторной активностью и способностью повышать сосудистую проницаемость. Свободный плазменный серотонин, оказавшийся в избытке, выделяется с мочой. На высоте приступа мигрени наблюдается уменьшение содержания серотонина в гранулах тромбоцитов и его двукратное повышение в плазме крови [1]. Снижение серотонина в плазме влияет на развитие корковой депрессии [38].

Клиническая диагностика мигрени. В соответствии с Международной классификацией головных болей мигрень — это периодически повторяющиеся приступы интенсивной пульсирующей головной боли, локализующиеся чаще в одной половине головы (преимущественно в глазнично-лобно-височно-теменной области) и сопровождающиеся тошнотой (реже рвотой), свето- и звукобоязнью [24]. Выделяются мигрень без ауры; мигрень с аурой; типичная аура (с мигренозной головной болью, с немигренозной головной болью, без головной боли), семейная и спорадическая гемиплегическая мигрень; мигрень базилярного типа, ретикулярная мигрень. В детском возрасте мигрени предшествуют циклические рвоты, абдоминальная мигрень, доброкачественное пароксизмальное головокружение. Осложнения мигрени: хроническая мигрень, мигренозный статус, персистирующая аура без инфаркта, мигренозный инфаркт, припадок.

Для мигрени характерны повторяемость и стереотипность приступов. Наличие мигрени не исключает заболевания с вторичной головной болью. Тщательно собранный анамнез и оценка качества головной боли являются важнейшими факторами правильной постановки диагноза. Опросники обеспечивают оптимальное выявление истории головной боли [9]. При постановке диагноза следует опираться на диагностические критерии Международного общества по изучению головной боли [24]. В большинстве случаев объективный осмотр пациентов с мигренью не выявляет органических неврологических симптомов (они отмечаются у 3% пациентов), могут быть напряжение и болезненность перикраниальных мышц, вегетативная дисфунк-

ция: ладонный гипергидроз, синдром Рейно, повышенная нервно-мышечная возбудимость (симптом Хвостека) [13].

Клинические проявления мигрени состоят из 4 фаз: продрома, аура, головная боль (в течение которой проявляются ассоциированные симптомы), разрешение головной боли и постдромальный период [2].

Нейрофизиологическая диагностика. Электрофизиологические исследования больных мигренью выявляют изменения нейрональной активности в приступе и в межприступном периоде. Избыточная активность нейронов зрительной коры характеризуется как «мигренозный мозг», что проявляется снижением порога вызванной активности в первичной зрительной коре. Плотная группировка кортикальных нейронов (10% кортикальных нейронов сосредоточено в зрительной стриарной коре на 3% площади церебральной поверхности) вызывает изменение возбудимости зрительной коры [20].

В межприступном периоде у больных мигренью регистрируются зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) достоверно более высокой амплитуды [17, 23].

Исследование стволовых акустических вызванных потенциалов, амплитуда которых обратно пропорциональна активности центральной серотонинергической трансмиссии, показало, что мигрень может рассматриваться как хроническое гипосеротонинергическое состояние [23].

Нейровизуализационная диагностика. В основе нейрофизиологического механизма мигренозной ауры обсуждается феномен распространяющейся корковой депрессии (РКД). РКД — это движущаяся волна транзиторной деполяризации корковых нейронов, которая медленно распространяется из затылочных отделов коры вперед со скоростью 2–6 мм/мин, что приводит к длительному торможению нейрональной активности. У пациентов без ауры распространяющаяся депрессия и изменение церебрального кровотока протекают субклинически. Развитие зрительных или соматосенсорных симптомов во время ауры мигрени коррелирует с топографией и скоростью распространения волны корковой депрессии [6].

С помощью магнитно-резонансной томографии головного мозга было показано, что РКД сопровождается умеренным снижением регионального мозгового кровотока, которое ниже уровня ишемического порога [22, 27].

Обоснование нейровегетативных методов диагностики при мигрени. Ветви сонной артерии и большинство церебральных и пиальных артерий иннервируются постганглионарными симпатическими волокнами верхнего шейного узла. Ауторегуляция мозгового кровообращения также обеспечивается симпатическими влияниями [5]. Для типичного мигренозного приступа более характерна «белая

мигрень» с побледнением лица в результате генерализованной симпатической реакции [14].

Парасимпатическая иннервация церебральных сосудов происходит из верхнего слюноотделительного ядра и в составе VII черепного нерва идет через крылонебный, ушной ганглий и каротидные периваскулярные сплетения к церебральным сосудам [7]. Парасимпатические нервные окончания выделяют ацетилхолин, оксид азота и другие нейропептиды, обладающие мощным вазодилаторным эффектом на сосуды твердой мозговой оболочки. Парасимпатические влияния на церебральную циркуляцию не зависят от ауторегуляции мозгового кровообращения. Автономная вегетативная иннервация краниальных сосудов и твердой мозговой оболочки осуществляется посредством тригеминопарасимпатического рефлекса [21]. Клинически активация тригеминально-автономного рефлекса проявляется парасимпатическими симптомами в виде усиления кровотока в бассейне наружной сонной артерии с ощущением прилива крови и покраснением лица, усилением потоотделения, ринореей, слезотечением [3].

Клиническое наблюдение. Б о л ь н а я У., 41 год, диагноз: мигрень без ауры (G43.0).

Пациентка обратилась с жалобами на приступообразные частые головные боли умеренной интенсивности, чаще возникающие в правой половине головы, затем диффузно распространяющиеся на всю голову, сопровождающиеся ощущением тяжести, тошнотой; метеотропность.

Подобными приступами головной боли пациентка страдает с 16-летнего возраста. Приступы носят стереотипный характер. В первые годы заболевания приступы были с частотой 1–2 раза в месяц, незначительное облегчение наступало после приема анальгетиков, головная боль купировалась после сна. Последние 3 года приступы стали регулярными с частотой 3–4 раза в месяц, длительностью до суток. На высоте головной боли пациентка отмечает свето- и звукобоязнь, усиление головной боли при выполнении минимальной физической нагрузки, подъеме по лестнице. Во время приступа предпочитает уединение, пытается заснуть. Приступы головной боли провоцируются голодом, недосыпанием, эмоциональными переживаниями, изменением погодных условий. Пациентка самостоятельно анальгетики для купирования приступов головной боли подобрать не смогла. Приступы полностью купируются, если пациентке удастся заснуть. В постприступном периоде несколько дней чувствует слабость, разбитость. Наследственность отягощена по материнской линии: бабушка пациентки страдала приступами мигрени.

Основной причиной обращения к врачу явилось нарастание частоты приступов в последние 3 мес до 5–6 в месяц, недостаточная эффективность анальгетиков для купирования головной боли.

Объективный осмотр. Общее состояние удовлетворительное, АД 110/60 мм рт. ст., ЧСС 78 в минуту. В соматическом статусе патологических расстройств не выявлено. В неврологическом статусе: черепные нервы без патологии, сухожильные рефлексы с расширенной рефлексогенной зоной, постуральный тремор пальцев рук, сенсорных расстройств не выявлено. Дистальные отделы конечностей холодные.

Данные результатов параклинического исследования

МРТ головного мозга – незначительная наружная открытая гидроцефалия.

Эхоэнцефалография – расщепление основного сигнала, выраженные дополнительные сигналы.

Коротколатентные стволовые акустические вызванные потенциалы (КСАВП) (компьютерный электронейромиограф «Нейро-МВП-4» «Нейрософт») – порог визуализации 42 дБ справа, 42 дБ слева. Основные пики визуализируются удовлетворительно, воспроизводятся в повторных пробах. Отмечается умеренное равномерное снижение латентностей с сохранением межпиковых интервалов, а также умеренное увеличение амплитуд основных пиков с преобладанием справа (рис. 1).

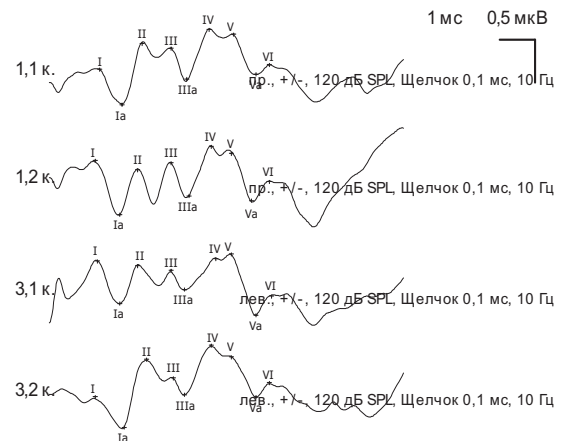


Рис. 1. Амплитуды КСАВП основных пиков: 1,1 к. и 1,2 к. – справа, 3,1 к. и 3,2 к. – слева.

Зрительные вызванные потенциалы (компьютерный электронейромиограф «Нейро-МВП-4» «Нейрософт») – при исследовании ЗВП на обращаемый шахматный паттерн основные пики визуализируются удовлетворительно, воспроизводятся в повторных пробах. Отмечается значительное увеличение амплитуд основных пиков – от 56,4 до 168,0% от референтных показателей (р.п.). Латентности основных пиков не превышают нормальных значений, межпиковые интервалы не увеличены, скорость проведения не нарушена (рис. 2).

Электроэнцефалография – общая электрическая активность дезорганизована и учащена, амплитуда альфа-ритма снижена, бета-ритм свыше 15 мкВ, регистрируются билатерально-синхронные колебания,

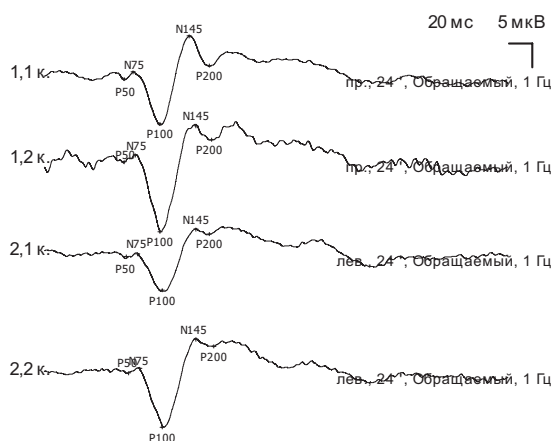


Рис. 2. Амплитуды ЗВП основных пиков: 1,1 к. – 18,7 мкВ (р.п. 8,4 мкВ), 1,2 к. – 22,5 мкВ (р.п. 8,4 мкВ), 2,1 к. – 13,1 мкВ (р.п. 8,4 мкВ), 2,2 к. – 18,6 мкВ (р.п. 8,4 мкВ).

Таблица

Показатели спектрального и статистического анализа

Проба	Спектральные показатели			Статистические показатели			
	VLF, %	LF, %	HF, %	ВР, с	ИВР, усл. ед.	ВПР, усл. ед.	ИН, усл. ед.
Фоновая	51,5	20,6	27,7	0,292	150	4,6	101
Ортостатическая	30,5	27,0	42,5	1,07	53,2	1,51	43
Интерпретация							
Нормотония				0,16-0,29			51-99
Симпатикотония				<0,15	↑	↑	>200
Парасимпатикотония				>0,30	↓	↓	<50

Примечание: VLF – маркер надсегментарных эрготропных влияний, LF – маркер сегментарных симпатикотонических влияний, HF – маркер сегментарных парасимпатикотонических влияний. ВР – вариационный размах, ИВР – индекс вегетативного равновесия, ВПР – вегетативный показатель ритма, ИН – индекс напряжения. Показатель увеличения/уменьшения - ↑.

вспышки альфа- и тета- активности, при ритмической фотостимуляции депрессия реакции усвоения ритма в широком диапазоне с распространением по всей коре, признаки раздражения в задних отделах головного мозга. Реактивность коры сохранена.

Кардиоинтервалография – («Нейро-МВП-4», программа анализа «Поли-Спектр»). Показатели спектрального и статистического анализа представлены в таблице.

Обсуждение результатов нейрофизиологического исследования

Вызванные потенциалы при мигрени используются для оценки возбудимости нейронов коры головного мозга [31]. В большинстве исследований по данным ЗВП выявляется увеличение амплитуды вызванных ответов в межприступном периоде зрительной коре [19].

В нашем случае выявлено значительное увеличение амплитуд зрительных вызванных ответов (от 56,4 до 168%). Амплитуды ЗВП основных пиков состав-

ляют: 18,7 мкВ (р.п. 8,4 мкВ), 22,5 мкВ (р.п. 8,4 мкВ), 13,1 мкВ (р.п. 8,4 мкВ), 18,6 мкВ (р.п. 8,4 мкВ).

По данным стволовых акустических вызванных потенциалов отмечается умеренное увеличение амплитуд основных пиков с преобладанием справа. У пациентки доминируют правосторонние головные боли.

При исследовании биоэлектрической активности коры головного выявлены дезорганизация, снижение амплитуды альфа-ритма, медленные волны, пароксизмальная активность. Умеренные изменения на фоне тахикардии, десинхронизация альфа-ритма, признаки раздражения в задних отделах головного мозга, их усиление при функциональных нагрузках с распространением по всей коре указывают на дисфункцию диэнцефальных структур. Выявленная десинхронизация альфа-ритма обусловлена эрготропной симпатикотонической составляющей вегетативной нервной системы [12].

Кардиоинтервалография. По результатам спектрального анализа можно судить о взаимоотношении эрготрофотропных систем и степени напряженности надсегментарных вегетативных структур [15]. Показатели спектрального анализа: мощность спектра волн в диапазоне низких и высоких частот (Jansson K. et al., 1999). Очень низкочастотная часть спектра (волны Very Low Frequency – VLF) – показатель надсегментарных симпатикотонических влияний, мощность низкочастотная (волны Low Frequency – LF) – показатель сегментарных симпатикотонических влияний, мощность высокочастотная (High Frequency – HF) – показатель сегментарных парасимпатикотонических влияний. Указанные волны формируют общую вариабельность ритма сердца.

В нашем случае в фоновом спектре волн преобладает мощность VLF и LF (надсегментарная и сегментарная симпатикотония), при функциональной нагрузке (ортостатическая проба) значительно уменьшилась надсегментарная симпатикотония и выросла мощность HF волн – парасимпатикотония. Статистические показатели коррелируют со спектральными. После функциональной нагрузки по показателям вариационного размаха, индекса вегетативного равновесия, вегетативного показателя ритма, индекса напряжения регистрируется парасимпатическая трансформация. Таким образом, реактивность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы при проведении ортостатической пробы высокая. Вегетативное обеспечение деятельности при проведении ортостатической пробы характеризуется сниженной активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы. Исходная фоновая симпатикотоническая направленность вегетативной реактивности сочетается с десинхронизацией альфа-ритма, которая также определяется при симпатикотонической вегетативной реактивности.

Заключение

Для верификации первичной головной боли — мигрени, кроме типичного клинического синдрома комплекса, целесообразна:

1. Мультидисциплинарная дифференциальная диагностика для исключения вторичной головной боли.

2. Специализированная диагностика:

Зрительные вызванные потенциалы для определения паттерна повышенной возбудимости зрительной коры, выявляющего дисфункцию центральных тормозных процессов.

Электроэнцефалография для выявления нейрональных изменений, дисфункции ствола головного мозга, которые имеют неспецифический характер. Актуальность использования электроэнцефалографии можно рассматривать при дифференциальной диагностике симптоматической мигрени, определении типа вегетативной реактивности (симпатикотонической или парасимпатикотонической направленности).

Кардиоинтервалография. Сниженная активация симпатического отдела вегетативной нервной системы при функциональной нагрузке свидетельствует о снижении вегетативного обеспечения деятельности и соответственно о сниженных резервах регуляции мозгового кровообращения, которая обеспечивается симпатическими и парасимпатическими влияниями.

Использование данных специализированной диагностики целесообразно в назначении целенаправленного профилактического лечения в межприступном периоде мигрени.

Литературы

1. Айзенберг И.В. Кацарава З., Ашина М. // Боль. 2005. №4. С. 37-42.
2. Амелин А.А., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А., Соколов А.Ю. Мигрень. Патогенез, клиника, фармакотерапия: руководство для врачей // М.: МЕДпресс-информ, 2011. 256 с.
3. Афанасьева Е.В. Невралгия тройничного нерва. Ростов-на-Дону, 2008. 191 с.
4. Ахмадеева Л.Р., Магжанов Р.В., Закирова Э.Н., Абдрашитов Т.М., Самигуллина Г.Д. // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2008. №11. С. 72-75.
5. Ашман А.А., Орловский Ю.А., Скупченко В.В. Анатомия тройничного, лицевого и языкоглоточного нервов, вегетативная иннервация лица. Самара, 2002. 36 с.
6. Боль: руководство для студентов и врачей/под ред. акад. РАМН Н.Н. Яхно. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 304 с.
7. Бразис П.У., Мэсдю Д.К., Биллер Х. Топическая диагностика в клинической неврологии. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 347-366.
8. Дорофеева М. Ю. // Журн. невропатол. и психиатр. 1983. №4. С. 604-606.
9. Стайнер Т., Д. и соавт. Практическое руководство для врачей: пер. с английского Ю.Э. Азимовой, В.В. Осипо-

вой. / Под ред. В.В. Осиповой, Т.Г. Вознесенской, Г.Р. Табеевой. М.: 2010.

10. Кухтевич И.И. Мигрень // Головная боль / Под ред. М.Н. Пузина. М.: Медицина, 2007. С. 21-33.

11. Куцемелов И.Б. Клинико-эпидемиологический анализ первичных головных болей взрослого городского населения: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 147 с.

12. Маховская Т.Г. Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы у работников железнодорожного транспорта: Дис. ... докт. мед. наук. СПб, 2004. 386 с.

13. Осипова В.В. // Фарматека. 2009. №20. С. 43-47.

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

15. Хаспекова Н.Б., Тумалаева З.Н., Ворновская О.В. и др. // Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий. М.: 199. С. 177-178.

16. Шток В.Н. Головная боль. 2 изд. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. 472 с.

17. Aurora S.K., Wilkinson F. // Cephalalgia, 2007; 27: 1442-1453.

18. Barbas N.R., Schuyler E.A. // Semin. Neurol., 2006; 26: 507-514.

19. Chen W.T., Wang S.J., Fun J.L. Pain 2011; 152 (2):254-58.

20. Coppola G., Pierelli F., Schoenen J. // Cephalalgia, 2007; 27: 1429-1439.

21. Goadsby P.J., Edvinsson L. // Ann. Neurol., 1993; 33 (1): 48-56.

22. Goadsby P.J., Lipton R.B., Ferrari M.D. // N. Engl. J. Med., 2002; 346: 257-270.

23. Hegerl U., Juckel G. // Biol. Psychiatry, 1993; 33: 173-187.

24. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition// Cephalalgia, 2004; 24 (suppl. 1): 1-160.

25. Juhasz G., Zsombok T., Modos E.A. // Pain, 2003; 106: 461-470.

26. Lassen L.H., Haderslev P. A., Jacobsen V.B. et al. // Cephalalgia, 2002; 22: 54-61.

27. Lauritszen M. // Cephalalgia, 2001; 21: 757- 760.

28. Lipton R.B., Stewart W.F., Diamond S., Diamond M.L., Reed M // Headache, 2001; 41: 646-657.

29. Lipton R.B., Bigal M.E., Kolodner K., and al. // Cephalalgia, 2003; 23: 429-440.

30. Lisney S.L. // J. R. Soc. Med., 1983; 76 (4): 292-296.

31. Magis D., Oster I., Gottschling S. et al. et al. // Swiss Med Wkly. 2012 Jul 10; 142:0.doi:10.4414/smw.2012.13625.

32. Moscowitz M.A. // Ann. Neurol., 1984; 16 (2): 157-168.

33. Moscowitz M.A. // Headache, 2007; 47 (suppl.): 58-63.

34. Rasmussen B.K. // Headache, 3rd edition, 2006, 235-241.

35. Schweger N., Dux M., de Col R., et al. // Cephalalgia, 2007; 27: 481-491.

36. Stewart W.F., Ricci J.A., Chee E., Morganstein D., Lipton R.B. //JAMA, 2003; 290: 2443-2454.

И др. авторы.