

УДК 616.857-07-08
DOI: 10.36979/1694-500X-2022-22-5-55-61

МИГРЕНЬ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ **(Обзор литературы)**

К.З. Карбозова

Аннотация. Мигрень является одной из самых распространенных форм первичной головной боли среди расстройств нервной системы, которая ложится тяжелым бременем не только на человека, но и на общество в целом. Что касается влияния на качество жизни, то, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), мигрень входит в двадцатку причин, ведущих к дезадаптации. Среди пациентов, страдающих мигренью, более 85 % женщин и 82 % мужчин отмечают, что мигрень снижает качество их жизни. Базовые практические знания о мигрени и рациональный подход к пациенту с этим состоянием позволяют быстро и безопасно поставить конкретный диагноз мигрени и, поставив этот диагноз, назначить эффективное лечение. В статье представлен литературный обзор научно-обоснованных рекомендаций по диагностике и ведению пациентов с мигренью. Рассмотрены вопросы патофизиологии мигрени и представлены основные этапы ступенчатой терапии мигрени.

Ключевые слова: мигрень; клиника; диагностика; лечение.

ШАКЫЙ: ДАРТТЫ АНЫКТОО ЖАНА ДАРЫЛОО **(Адабияттарга сереп салуу)**

К.З. Карбозова

Аннотация. Шакый нерв системасынын бузулууларынын арасында эң кеңири таралган баштапкы баш оорунун түрлөрүнүн бири болуп саналат жана ал жеке адамдарга гана эмес, бүткүл дүйнө жүзү боюнча коомго да оор жүк алып келет. Жашоонун сапатына тийгизген таасирине келсек, Дүйнөлүк саламаттык сактоо уюмунун маалыматы боюнча, шакый ыңгайсыздыкка алып келген жыйырма себептин бири болуп саналат. Шакый менен ооругандардын арасында аялдардын 85 %дан ашыгы жана эркектердин 82 % шакый жашоо сапатын төмөндөтөт деп билдиришет. Шакый жөнүндө негизги практикалык билим жана бул абалдагы бейтапка рационалдуу мамиле жасоо шакыйдын конкреттүү диагнозун тез жана коопсуз коюуга жана бул диагнозду коюп, натыйжалуу дарылоону дайындоого мүмкүндүк берет. Макалада шакый менен ооруган бейтаптардын дартын аныктоо жана бейтапты дарылоо боюнча илимий жактан негизделген сунуштар бар адабияттарга сереп салынган. Шакыйдын патофизиологиясынын маселелери каралып, шакыйды дарылоонун негизги этаптары берилген.

Түйүндүү сөздөр: шакый; клиника; дартты аныктоо; дарылоо.

MIGRAINE: DIAGNOSIS AND TREATMENT **(Literature review)**

K.Z. Karbozova

Abstract. Migraine is one of the most common forms of primary headache among nervous system disorders, and it places a heavy burden not only on individuals, but also on society around the world. As for the impact on the quality of life, according to the World Health Organization (WHO), migraine is one of the twenty reasons leading to maladjustment. Among patients with migraine, more than 85 % of women and 82 % of men report that migraine reduces their quality of life. Basic practical knowledge of migraine and a rational approach to a patient with this condition allows to quickly and safely make a specific diagnosis of migraine and prescribe an effective treatment. The article presents a literature review of evidence-based recommendations for the diagnosis and management of patients with migraine. The issues of pathophysiology of migraine are considered and the main stages of stepwise therapy of migraine are presented.

Keywords: migraine; clinic; diagnostics; treatment.

Введение. Головная боль, как правило, наблюдается примерно у 50 % взрослого населения во всем мире [1]. По данным эпидемиологических исследований, во всем мире 15 % населения, включая детей, страдают от мигрени. Глобальное исследование бремени болезней в 2016 г. признало мигрень вторым наиболее распространенным заболеванием и седьмой самой высокой специфической причиной инвалидности во всем мире [2, 3]. Распространенность заболевания в общей популяции достигает 18 % среди женщин и 8 % – среди мужчин [4].

Мигрень обычно начинается в период полового созревания и, в основном, затрагивает людей в возрасте от 25 до 45 лет. Головные боли мигрени чаще встречаются у женщин с соотношением 2:1 из-за гормональных факторов [1]. Мигрень имеет генетический компонент и ее распространенность выше среди людей с напрямую имеющимися родственниками первой степени родства, чем среди населения в целом, и около 90 % пациентов, страдающих мигренью, имеют семейный анамнез [5, 6].

Патофизиология мигрени. Причина головной боли (ГБ) при мигрени еще не полностью понята. Исторически сложилось так, что были предложены две независимые теории, сосудистая и нейрогенная, объясняющие этиологию головной боли при мигрени.

В 1980-х гг. получила популярность сосудистая теория о том, что аура мигрени была связана с гипоксией, вторичной по отношению к вазоконстрикции, а головная боль была результатом вазодилатации [7]. Однако выяснилось, что сосудистая теория не объясняет ГБ, и в исследовании было показано, что во время начала ГБ с аурой все еще наблюдается снижение кровотока [8].

Альтернативная и широко распространенная *нейрогенная теория* фокусируется на причинах боли мигрени и в настоящее время связана с активацией тригемино-вазкулярной системы [9–11]. Ключевую роль в возникновении ауры при мигрени играет распространяющаяся корковая депрессия (РКД) – волна деполяризации, возникающая в коре головного мозга и распространяющаяся по поверхности мозга во всех направлениях [12, 13]. РКД изучалась на животных моделях, что привело к глубокому знанию

ионных, нейрохимических и клеточных механизмов [14]. Показано, что индукция от РКД вызывает рефлекторную вазодилатацию в менингеальных сосудах, зависящую от тройничного и парасимпатического путей [15]. На животных моделях во время РКД были обнаружены нейротрансмиттеры, которые активируют или сенсibiliзируют болевые пути [14]. Обнаружена плотная сеть дуральных нервных волокон, которые реагируют с субстанцией P и кальцитонин ген-родственным пептидом (CGRP) [16]. Несмотря на то, что знания патофизиологии мигрени значительно улучшились, ни одна из этих гипотез не может дать строгое унифицированное объяснение этого расстройства, и данная проблема все еще актуальна для изучения.

Триггеры при мигрени. Как и в случае многих эпизодических расстройств, триггер при приступах мигрени точно не идентифицирован. Mollaoglu M. (2012) провел исследование, в котором показано, что наиболее распространенными триггерными факторами были эмоциональный стресс (79 %), нарушение сна (64 %) и диетические факторы (44 %) [17]. Сон и стресс были значимыми триггерными факторами у пациентов с мигренью с аурой, тогда как факторы окружающей среды были важными триггерными факторами у пациентов с мигренью без ауры. Факторы стресса, сна и окружающей среды были важными триггерными факторами у женщин и значительно отличались от мужчин. Факторы триггера часто встречаются у пациентов с мигренью, и исключение таких факторов может привести к лучшему контролю над расстройством [17].

Клиническая картина. В третьей редакции Международной классификации головной боли (ICHD-3), мигрень классифицируется на три основных типа [18]: мигрень без ауры, мигрень с аурой и хроническая мигрень.

Мигрень без ауры – проявляется повторяющимися приступами ГБ, которые длятся 4–72 час. Типичные признаки атаки включают одностороннюю локализацию, пульсирующий характер, умеренную или сильную боль, и усиление интенсивности боли от обычных физических нагрузок [18]. Тем не менее двусторонняя боль не редкость; данные по населению указывают на то, что около 40 % людей с мигренью имеют

двустороннюю локализацию боли при приступах [19].

Самые распространенные симптомы, сопровождающие приступ мигрени – тошнота и/или рвота, а также фотофобия и фонофобия. Некоторые пациенты также испытывают фазу продромы, возникающую за часы или дни перед ГБ, и фазу разрешения или постдрома после ГБ. Симптомы продромы – подавленное настроение, зевота, усталость и тяга к определенной пище [20]. После разрешения ГБ постдромальные симптомы могут длиться до 48 часов и часто включают усталость, нарушение концентрации и скованность в шее [21].

Мигрень с аурой. Примерно одна треть пациентов страдают мигренью с аурой мигрени [19]. Аура определяется как преходящая очаговая неврологическая симптоматика, которая обычно предшествует, но иногда и сопровождает ГБ. У более 90 % пациентов, страдающих мигренью с аурой, наблюдается зрительная аура [18], классически как фортификационные спектры. Сенсорная аура возникает примерно у 31 % людей и обычно воспринимаются как преимущественно односторонняя парестезия (ощущение покалывания и/или онемение), которая распространяется постепенно по лицу или руке [22]. Менее распространенные симптомы ауры включают нарушение речи, симптомы ствола мозга (например, дизартрия и головокружение), двигательную слабость (при гемиплегической мигрени) и симптомы ретинальной ауры (например, повторяющиеся монокулярные нарушения зрения). Симптомы ауры могут быть похожими на транзиторные ишемические атаки (ТИА), но могут быть дифференцированы на основании того, что аура часто имеет постепенное начало (более 5 мин), и возникают в последовательность, тогда как симптомы ТИА возникают внезапно и имеют одновременное начало.

Хроническая мигрень. Хроническая мигрень определяется как ГБ, которая длится 15 и более дней в месяц, в течение 3-х и более месяцев, при этом приступы типичные для мигрени бывают не реже 8 раз в месяц. Хроническая мигрень нестатична и возврат к эпизодической мигрени не является чем-то необычным. От 30 до 50 % пациентов с ХМ хронически злоупотребляют обезболивающими средствами [23].

Медикаментозно-индуцированная ГБ диагностируется в случаях, если пациент с ранее имевшейся ГБ принимает триптаны, алкалоиды эрготамина, комбинированные анальгетики не менее 10 дней в месяц или нестероидные противовоспалительные препараты не менее 15 дней в месяц на протяжении не менее 3-х месяцев [18].

Диагностика мигрени. Диагноз мигрени полностью базируется на типичных жалобах и характерных данных анамнеза. Тщательный расспрос – основа правильной диагностики мигрени. Дополнительные обследования (нейровизуализация, ЭЭГ, УЗДГ и др.) показаны лишь при подозрении на симптоматический характер приступов головной боли, т. е. при нетипичной клинической картине мигрени или при выявлении “сигналов опасности” (признаки системного заболевания, изменения в неврологическом статусе, сфере сознания, психике и др.). При постановке диагноза следует опираться на диагностические критерии Международной классификации головной боли (МКГБ-3) [18]. В таблице 1 приведены диагностические критерии наиболее распространенных форм мигрени.

Средства диагностики. Дневник головной боли – это диагностически вспомогательное средство, которое также можно использовать для повторной оценки диагноза при необходимости. В ежедневных записях имеется информация о характере и частоте головных болей и сопутствующих симптомов (например, тошнота, фотофобия и фонофобия), а также употребление лекарств для купирования ГБ. Диагностика мигрени также может быть облегчена с помощью инструментов скрининга (опросник ID-Migraine, MS-Q [24–25]), которые оценивают, есть ли у пациента клинические признаки, указывающие на мигрень. После использования таких инструментов скрининга диагноз должен быть подтвержден неврологом или специалистом по головной боли.

Лечение мигрени

Немедикаментозные методы лечения. Многие из нефармакологических методов лечения основаны на теоретической концепции мигрени как результат нейрохимической нестабильности в мозге. Эти подходы, которые часто “биобезопасны”, могут быть дополняющими фармакологическое лечение или могут служить альтернативой, если использование лекарств противопоказано.

Таблица 1 – Диагностические критерии мигрени согласно третьей редакции Международной классификации головной боли (ICHD-3)

Диагностические критерии мигрени без ауры
<p>A. По меньшей мере 5 приступов, отвечающих критериям B-D.</p> <p>B. Продолжительность приступов 4–72 часа (без лечения или при неэффективном лечении)</p> <p>C. ГБ имеет как минимум 2 из следующих характеристик:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) односторонняя локализация 2) пульсирующий характер 3) интенсивность боли от средней до тяжёлой 4) ГБ ухудшается от обычной физической активности или требует прекращения обычной физической активности (например, ходьба, подъём по лестнице) <p>D. ГБ сопровождается как минимум одним из следующих симптомов:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) тошнота и/или рвота 2) фототфобия и фонофобия <p>E. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3.</p>
Диагностические критерии мигрени с аурой
<p>A. По меньшей мере 2 приступа, отвечающих критериям B и C</p> <p>B. Один или более из следующих полностью обратимых симптомов ауры:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) зрительные 2) сенсорные 3) речевые и/или связанные с языком 4) двигательные 5) стволовые 6) ретинальные <p>C. Две или более из следующих характеристик:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) один или более симптомов ауры постепенно развиваются в течение 5 и более минут, и/или 2 и более симптомов возникают последовательно 2) каждый симптом ауры продолжается 5–60 минут 3) один и более симптомов ауры является односторонним 4) аура сопровождается головной болью или головная боль возникает в течение 60 минут после ауры <p>D. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3</p>
Диагностические критерии хронической мигрени
<p>A. ГБ (мигреноподобная и/или по типу ГБН) ≥ 15 дней в месяц ≥ 3 месяцев, отвечающая критериям B и C</p> <p>B. В анамнезе ≥ 5 приступов M без ауры и/или M с аурой</p> <p>C. ≥ 8 дней в месяц в течение ≥ 3 месяцев соответствует одному или более из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> - M без ауры - M с аурой – по мнению пациента – имелся приступ M, прерванный или облегчаемый триптаном или препаратом эрготамина <p>D. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3</p>

К **специфическим методам** лечения относятся биологические поведенческие мероприятия, которые включают в себя биологическую обратную связь, релаксационную терапию, когнитивно-поведенческую терапию, психотерапию, использование неинвазивных нейромодуляторных устройств и иглоукалывание [26–28].

Медикаментозная терапия. Терапия мигрени подразделяется на купирование приступа мигрени и профилактическую терапию.

Купирование приступа мигрени:

- **Лекарства первой линии.** Безрецептурные анальгетики во всем мире используются

для лечения острой мигрени. К препаратам с доказанной эффективностью относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и самые сильные данные подтверждают использование ацетилсалициловой кислоты, ибупрофена и напроксена в качестве препаратов первого ряда [29–31]. Парацетамол менее эффективен, и его следует использовать только у тех, кто не переносит НПВП.

- **Лекарства второго ряда.** Пациентам, у которых безрецептурные анальгетики не обеспечивают адекватного облегчения

головной боли следует предложить триптан. Все триптаны имеют хорошо документированную эффективность. Триптаны наиболее эффективны при приеме в начале приступа, когда головная боль только начинается [32]. Если один триптан неэффективен, необходимо принять другой вид, который может облегчить ГБ. В случае, когда все остальные триптаны неэффективны или пациент не может принимать оральные триптаны из-за рвоты, рекомендована подкожная инъекция суматриптана.

- **Лекарства третьей линии.** Если все доступные триптаны не работают после адекватного испытательного периода (отсутствие или недостаточный терапевтический ответ по крайней мере в трех последовательных атаках) или их использование противопоказано, альтернативы в настоящее время ограничены. Могут использоваться новые группы препаратов дитаны или гепанты, но их наличие в настоящее время очень ограничено. Ласмидитан – единственный дитан одобрен для острого лечения мигрени, а уброгепант и римегепант являются единственными одобренными гепантами [32].

Для пациентов, которые испытывают тошноту и/или рвоту во время приступов мигрени, необходимо назначать противорвотные средства, такие как домперидон и метоклопрамид.

Профилактическая терапия. Пациентам с хронической мигренью или частой эпизодической мигренью, которые продолжают ухудшать качество их жизни, должна быть предложена дополнительная профилактическая терапия. Эффективность профилактической терапии наблюдается только через несколько недель или месяцев и должна быть подтверждена, поэтому пациенты не должны отказываться от лечения на этих ранних стадиях по причине очевидной неэффективности. Если терапевтическая доза перорального профилактического препарата неэффективна, через 2–3 месяца следует попробовать альтернативу [32].

Лекарства первого ряда – это бета-блокаторы без симпатомиметической активности (атенолол, бисопролол, метопролол или пропранолол), топирамат и кандесартан [32].

Если данные препараты не помогают, назначают **препараты второго ряда**, включающие в себя флунаризин, амитриптилин и вальпроат натрия, хотя вальпроат категорически противопоказан женщинам детородного возраста, что значительно ограничивает его использование при мигрени [33].

Лекарства третьей линии – это инъекции онаботулинумтоксина А и четыре моноклональных антитела к КГРП (CGRP): эренумаб, фреманезумаб, галканезумаб и эптинезумаб [33]. Эти антитела одобрены для профилактического лечения мигрени за последние несколько лет. В Европе существуют нормативные ограничения для их использования пациентами, и назначаются они пациентам, у которых другие профилактические препараты не помогли бы при использовании или противопоказаны. Для лечения моноклональными антителами, которые нацелены на пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP) или его рецептором, эффективность следует оценивать только через 3–6 месяцев.

Таким образом мигрень, признанная недавно изнурительным и инвалидизирующим неврологическим заболеванием, является актуальной клинико-социальной проблемой, требующей соответствующих современных знаний, дополнительных ресурсов на разработку новых методов лечения и их применение у пациентов для ее своевременного распознавания и эффективной терапии. Новые методы лечения быстро становятся доступными для пациентов, и лучшее понимание их патофизиологических механизмов позволяет лучше понять сложность данного заболевания.

Поступила: 15.02.22; рецензирована: 02.03.22;
принята: 04.03.22.

Литература

1. World Health Organization 2016 // Headache Disorders. Homepage of World Health Organization, Online. Available. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/en/> (дата обращения: 17.01.2022).
2. GBD 2016 Neurology Collaborators // Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // Lancet Neurol. 18, 459–480 (2019).

3. GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet Neurol.* 17, 954–976 (2018).
4. *Steiner T.J.* The prevalence and disability burden of adult migraine in England and their relationship to age, gender and ethnicity / T.J. Steiner, A.I. Scher, W.F. Stewart, K. Kolodner, J. Liberman et al. // *Cephalalgia* 23: 519-27 (2003).
5. *Russell M.B.* Familial occurrence of migraine without aura and migraine with aura / M.B. Russell, J. Hilden, S.A. Sørensen & J. Olesen // *Neurology* 43, 1369–1373 (1993).
6. *Ulrich V.* Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study / V. Ulrich, M. Gervil, K.O. Kyvik, J. Olesen & M.B. Russell // *Ann. Neurol.* 45, 242–246 (1999).
7. *Cutrer F.M.* Pathophysiology of migraine // *Semin Neurol* 2010. 30: 120–30.
8. *Olesen J.* Timing and topography of cerebral blood flow, aura and headache during migraine attacks / J. Olesen, L. Friberg, T.S. Olsen, H.K. Iversen, N.A. Lassen et al. // *Ann Neurol* 28: 791–798 (1990).
9. *Gasparini C.F. et al.* Studies on the pathophysiology and genetic basis of migraine // *Curr Genomics.* 2013;14(5):300–15. Available from URL: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3763681&tool=pmcentrez&render_type=abstract (дата обращения: 22.01.2022).
10. *Olesen J.* Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitization / J. Olesen, R. Burstein, M. Ashina, P. Tfelt-Hansen // *Lancet Neurol* 8: 679-690 (2009).
11. *Levy D.* Migraine pain and nociceptor activation – where do we stand? // *Headache.* 2010. 50: 909-516.
12. *Lauritzen M.* Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory // *Brain* 117(Pt. 1): 199–210. 1994.
13. *Ayata C.* Cortical spreading depression triggers migraine attack: pro. // *Headache.* 2010. 50: 725–730.
14. *Charles A.C.* Cortical spreading depression and migraine / A.C. Charles, S.M. Baca // *Nat Rev Neurol* 9: 637–644 (2013).
15. *Bolay H.* Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model / H. Bolay, U. Reuter, A.K. Dunn, Z. Huang, D.A. Boas et al. // *Nat Med* 8: 136–142 (2002).
16. *Messlinger K.* Innervation of the dura mater encephali of cat and rat: ultrastructure and calcitonin gene-related peptide-like and substance P-like immunoreactivity / K. Messlinger, U. Hanesch, M. Baumgartel, B. Trost, RF Schmidt // *Anat Embryol* 188: 219–223 (1993).
17. *Mallaoglu M.* Trigger factors in migraine patients // *J Health Psychol.* 2012; 18(7): 984–94.
18. [No authors listed] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) the International Classification of Headache Disorders, 3rd edition // *Cephalalgia.* 38, 1–211 (2018).
19. *Rasmussen B.K.* Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study / B.K. Rasmussen, J. Olesen // *Cephalalgia.* 12, 221–228 (1992).
20. *Karsan N.* Biological insights from the premonitory symptoms of migraine / N. Karsan, P.J. Goadsby // *Nat. Rev. Neurol.* 14, 699–710 (2018).
21. *Giffin N.J.* The migraine postdrome / N.J. Giffin, R.B. Lipton, S.D. Silberstein, J. Olesen & P.J. Goadsby // *Neurology.* 87. 309–313 (2016).
22. *Russell, M.B. & Olesen, J.* A nosographic analysis of the migraine aura in a general population // *Brain.* 119, 355–361 (1996).
23. *Allena M.* From drug-induced headache to medication overuse headache. A short epidemiological review, with a focus on Latin American countries / M. Allena, Z. Katsarava, G. Nappi // *J. Headache Pain.* 2009. V. 10. P. 71–6.
24. *Lipton R.B. et al.* A self-administered screener for migraine in primary care: the ID Migraine validation study // *Neurology.* 61. 375–382 (2003).
25. *Láinez M.J.A. et al.* Development and validation of the migraine screen questionnaire (MS-Q) // *Headache.* 45, 1328–1338 (2005).
26. *Reuter U.* Non-invasive neuromodulation for migraine and cluster headache: a systematic review of clinical trials / U. Reuter, C. McClure, E. Liebler & P. Pozo-Rosich // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 90, 796–804 (2019).
27. *Sullivan A.* Psychological interventions for migraine: a systematic review / A. Sullivan, S. Cousins & L. Ridsdale // *J. Neurol.* 263, 2369–2377 (2016).
28. *Linde K. et al.* Acupuncture for the prevention of episodic migraine // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016, CD001218 (2016).
29. *Kirthi V.* Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults / V. Kirthi,

- S. Derry & R.A. Moore // Cochrane Database Syst. Rev. 4, CD008041 (2013).
30. *Rabbie R.* Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults / R. Rabbie, S. Derry & R.A. Moore // Cochrane Database Syst. Rev. 4, CD008039 (2013).
31. *Derry S.* Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults / S. Derry, R. Rabbie & R.A. Moore // Cochrane Database Syst. Rev. 2, CD008783 (2012).
32. *Eigenbrodt A.K.* Diagnosis and management of migraine in ten steps / A.K. Eigenbrodt, H. Ashina, S. Khan et al. // Nat Rev Neurol. 17, 501–514 (2021). URL: <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00509-5> (дата обращения: 19.12.2021).
33. *Sacco S. et al.* European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention // J. Headache Pain. 20, 6 (2019).