

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ГУЛОВА МУНИСАХОН АФЗАЛОВНА

«Клинико-гемодинамические и некоторые нейрофизиологические
особенности проявлений различных форм мигрени и пути оптимизации
медикаментозной терапии»

5A510109 – Неврология

ДИССЕРТАЦИЯ

Для получения академической
степени магистра

Научный руководитель: д.м.н. Ходжиева Д.Т.

Бухара 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
Глава I. НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСЛОЖНЁННЫХ ФОРМ МИГРЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	17
§ 1.1. Особенности течения Мигрени.....	18
§1.2. Клинико-диагностические критерии Мигрени	21
§1.3. Осложненные формы мигрени	22
§ 1.4. Современные нейровизуализационные и нейроручевые методы в диагностике осложнённых форм мигрени	24
§ 1.5. Эффективность лечения мигрени.....	30
Глава II. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
§ 2.1. Общая характеристика клинического материала.....	33
§ 2.2. Методы исследования	37
§2.3. Анализ проводимой терапии больных с мигренью.....	40
§ 2.4. Статистическая обработка материала	41
Глава III. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЁННЫХ ФОРМ МИГРЕНИ.....	42
§ 3.1. Анализ причинно-следственных факторов, предрасполагающих к развитию осложнённых форм мигрени	42
§ 3.2. Клинико-неврологический анализ особенностей течения больных с осложненными формами мигрени	44
Глава IV. ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ, НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫХ И НЕЙРОЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ОСЛОЖНЁННЫХ ФОРМ МИГРЕНИ	48
§4.1. Электроэнцефалографические изменения головного мозга при осложнённых формах мигрени	48
§4.2. Особенности гемодинамики у больных с осложненными формами мигрени по данным УЗДГ	51
§4.3. Результаты МРТ исследования больных с осложненными формами мигрени	61

Глава V. ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕБНОГО ПОДХОДА И АНАЛИЗ ПРЕВЕНТИВНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСЛОЖНЕННЫМИ ФОРМАМИ МИГРЕНИ	66
§5.1. Принципы купирования мигренозных приступов при различных формах мигрени	66
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	79
ВЫВОДЫ.....	84
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	85
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	86

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВМД	—	Высшая мозговая деятельность
ВОЗ	—	Всемирная организация здравоохранения
ВН	—	Временная нетрудоспособность
ГБ	—	головная боль
ГБН	—	головная боль напряжения
ПГБ	—	первичная головная боль
ИИ	—	ишемический инсульт
ТИА	—	транзиторная ишемическая атака
ЭПИИ	—	экспериментальный полушарный ишемический инсульт
КЖ	—	качество жизни
ЦВП	—	цереброваскулярная патология
ЦВЗ	—	цереброваскулярное заболевание
МКГБ	—	Международная классификация головных болей
НТА	—	нейротрансмиттерные аминокислоты
OR	—	относительный риск
УЗДГ	—	ультразвуковая доплерография
БЦА	—	брахиоцефальная артерия
БЦС	—	брахиоцефальный ствол
ЭЭГ	—	Электроэнцефалография

ТКД	—	транскраниальная доплерография
ТКДС	—	транскраниальное триплексное сканирование
УЗТС	—	ультразвуковое триплексное сканирование
ГАМК	—	гамма-аминомасляной кислоты
CGRP	—	кальцитонин ген связанный пептид
СПА	—	Синдром позвоночной артерии
NIHSS	—	National Institutes of Health Stroke Scale
MIDAS	—	Migraine Disability Assessment
EHF	—	Европейская ассоциация головных болей
НОМ	—	неосложненная форма мигрени
МС	—	мигренозный статус
ХМ	—	хроническая мигрень
МИ	—	мигренозный инсульт
МЭ	—	мигренозная энцефалопатия
МА	—	мигрень с аурой
МО	—	мигрень без ауры
КК	—	коэффициент качества
ПС	—	поврежденная сторона
КС	—	контралатеральная сторона поражения
ОСА	—	общая сонная артерия
ВСА	—	внутренняя сонная артерия
НСА	—	наружная сонная артерия

ВВЕДЕНИЕ (аннотация магистерский диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным ВОЗ «мигрень рассматривается как одна из двадцати ведущих причин, нарушающих социальную адаптацию человека и требующих комплексный подход к лечению. Так, среди пациентов, страдающих мигренью, более 85% женщин и 82% мужчин отмечают, что мигрень снижает качество их жизни¹». Мигрень является одним из наиболее распространенных заболеваний в мире, с частотой встречаемости 13–15% или около 1 млрд человек в общей популяции², которая в Европе достигает до 13,8 %, в США 14%, в России 20,8% (более 29 млн) пациентов, а по причине нетрудоспособности занимает первое место среди всех неврологических заболеваний. В 2000 г. ВОЗ даёт заключение, что мигрень занимает 19-е место по причине нетрудоспособности в мире и «включена в список десятки первых заболеваний, вызывающих выраженную нетрудоспособность у женщин», тогда как среди специфических причин она занимает 3-е место (14,4%) из 289 заболеваний. Мигрень входит в десятку первых расстройств, вызывающих нетрудоспособность в 14 из 21 региона мира, преимущественно в развитых странах (Global Burden of Disease Study, 2010)¹. По результатам оценки глобального бремени болезней от 2015 г. (Global Burden of Disease – GBD-2015), мигрень занимает 6-е место среди 10 ведущих медицинских причин снижения качества жизни (КЖ) населения в мире, на 4-м месте по развитию ишемических инсультов и на 1-м месте среди причин нетрудоспособности и выраженной дезадаптации, обусловленных неврологическими заболеваниями. Исследование the HUNT study (Норвегия, 2006) явилось подтверждением сказанного.

¹ World Health Report. Geneva: World Health Organization. Available from URL: <http://www.who.int/whr/2018/en/statistics.htm>, 2018.

² 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; 388: 1545–602. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6; Tietjen GE, Collins SA. Hypercoagulability and migraine // Headache 2018; 58 (1): 173–83. <http://dx.doi.org/10.1111/head.13044>

В Великобритании (2019) 4% всех консультаций у врачей составляет мигрень, мигренозные атаки регистрируются ежедневно более 190 тыс. случаев, 100 тыс. человек отсутствуют на работе или учебе, теряя 25 млн рабочих дней в год

Медико-социальная проблема первичной головной боли (ПГБ), в том числе мигрени, которая характеризуется эпизодической, интенсивной гемикранией, сопровождающаяся тошнотой, рвотой, фото и фонофобией, интересует не только научных исследователей всего мира, но и практически всех практикующих врачей, в виду большой распространённости, частых обращений, поражения лиц молодого, трудоспособного возраста, снижения работоспособности и КЖ, развития сосудистых осложнённых форм, сложности в диагностическом и лечебном плане, приводящих к большим экономическим затратам.

Не мало работ ведется по приоритетным направлениям медицины и в нашей республике. В виду с рассмотренными, по итогам комплексного изучения актуальных проблем населения, а также здравоохранения в целом, наряду с широкомасштабными мерами, принимаемыми для улучшения системы здравоохранения, особое внимание уделяется выявлению причин, способствующих развитию головных болей, а также повышению эффективности лечения и профилактики. В этой связи определены задачи, направленные на «...профилактику и диагностику заболеваний, широкое внедрение современных технологий, оказание высококвалифицированной и качественной медицинской помощи...»³. Глубокое изучение клинко-патогенетических механизмов, диагностики, дифференцированной терапии пациентов, страдающих осложненными формами мигрени позволит поднять уровень оказания современной превентивной и медико-социальной помощи, данной категории больных.

³Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранени Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

Данное диссертационное исследование в определённой степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан «О Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017 — 2021 годы» от 7 февраля 2017 года №УП-4947, №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-3494 «О мерах по ускоренному совершенствованию системы экстренной медицинской помощи» от 25 января 2018 года, №ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, а также других нормативно-правовых документах, связанных с данной деятельностью.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан – VI «Медицина и фармакология».

Обзор международных научных исследований по теме диссертации⁴. Научно-исследовательские работы, направленные на изучение нейрофизиологических, гемодинамических основ головной боли, оптимизация диагностики и терапии осуществляются в ведущих научных центрах и международных университетах мира, в том числе в Российском научно-исследовательском центре по головной боли (г. Санкт Петербург), Ohio State University (США), Harvard Medical School (США), , Tel Aviv University (Израиль), Charite-Medical University of Berlin (Германия), Heidelberg University (Германия), University of Oxford (Англия), Hacettepe

⁴ Обзор международных научных исследований по теме диссертации даётся по: <http://www.cchp.ru/policlinika4651>, www.xn80aocaipeaifmp.xn-p1ai, www.geront.kiev.ua, <http://www.neronsk.ru/cotacts.php>, www.med-rf.ru, www.ean.org, www.aan.com, <https://www.wfneurology.org>, <http://www.thepi.org>, <https://eso-wso-conference.org>, <https://www.ehf2020.com>, <http://www.ihs-headache.org>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.

University (Турция), University of Basel (Швейцария), Loyola University (Chicago), University of Yonsey (Южная Корея), University of Guadalajara (Мексика), Complutense University Of Madrid (Испания), University of Yonsey (Корея) и Ташкентской медицинской академии.

В работах Табеевой Г.Р. (2015) показано, что мигрень имеет не только пульсирующий характер боли (73,5%), но и могут наблюдаться тупая (73,8%), давящая (90%), распирающая (75,4%) и колющая (42,6%) ГБ. При этом 90,2% пациентов отмечают усиление ГБ при физической активности.

В Векснерском медицинском центре штата Огайо при Ohio State University (США) на основании клинико-нейрофизиологических и инструментальных исследований реализован оперативный метод декомпрессии нерва при мигрени, который показал высокую степень эффективности (более 94%). С учётом диагностических критериев IHS в США мигрень распространена до 17,6% среди женщин и 6% среди мужчин, при этом женщины кавказского происхождения страдают мигренью значительно больше (20,4%), чем женщины афроамериканского (16,2%) и азиатско-американского происхождения (9,2%) (Ohio, 2019).

В исследовании «Здоровье врачей» при Гарвардском Университете рассматривается исключительная связь между мигренью у мужчин и развития риска сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта на 42%. В публикации Harvard Health (2016) описывается, что у людей, страдающих мигренью, в два раза чаще случаются сердечные приступы, и в основном при наличии ауры. Исследование, проведенное в Системе здравоохранения Университета Лойолы доказало удвоение риска ишемического инсульта, вызванного сгустком крови у людей, страдающих мигренью (2017).

Клиника Laniado Hospital (Hebrew University of Jerusalem, 2017) на основании долголетних наблюдений предлагает немедикаментозное лечение головной боли и подчеркивает, значительную роль изменения образа жизни, исключения стрессовых ситуаций, избегания приема продуктов-триггеров

(шоколад, желтый сыр, вино и т. д.), а из лекарственных средств рекомендует прием обезболивающих и противовоспалительных средств (Экседрин, Адвил и др.). Оксфордская школа ГБ изучая нейробиологические аспекты терапии больных с мигренью, использует генетику человека и убеждены, что только таким путём можно успешно разработать патофизиологическую основу её терапии (2019).

Степень изученности проблемы. В проблеме патогенеза наибольшее внимание учёных привлекает четко очерченная наследственная природа мигрени – развитие мигрени у детей по линии матери достигает до 72%, а по линии отца – 30%, если мигрень наблюдается у обоих родителей риск её развития повышается до 80-90% (Chabriat H. et al., 2009; Tietjen G.E. et al. 2009; Табеева Г.Р., 2017; Скворцова В.И. и др., 2017). На сегодняшний день достаточно хорошо изучена клиническая картина мигрени, однако многие вопросы патогенеза, дифференциальной диагностики и подхода к лечению осложнённых форм мигрени остаются все ещё не достаточно освящёнными. Китайскими учеными (*Headache*, 2018) было доказана подверженность людей с мигренью к депрессиям и тревожным расстройствам, подтверждая наблюдения Elizabeth K. Seng et al. (2017).

Отмечено, что пациенты с мигренью достоверно чаще, чем в общей популяции, предъявляют жалобы на когнитивную дисфункцию (De Araujo CM, Barbosa IG, Lemos SMA, et al., 2012; Costa A. et al., 2015), особенно памяти, внимания и скорости обработки информации.

На когортных исследованиях и the Women's Health study (2017) демонстрируется тесная взаимосвязь частоты и удлинения мигренозных пароксизмов с увеличением относительного риска (ОР) ишемического инсульта (ИИ) в 10-кратном размере.

Указывается роль вазодилатации и гипоперфузии (Karinos G., Fischbein N.J., Zacharchuk G., 2010), а также вазодилатации и гиперперфузии (Relya G., Granato A., Ukmar M. et al. 2005) в формировании развернутой картины

энцефалопатия-подобных изменений при мигрени с аурой и без ауры, при этом значительная роль отводится мигрени с аурой.

По мнению Абдуллаева Р.Й. (2018): «церебральная гемодинамика при мигренозном приступе характеризуется паттерном вазоспазма при отсутствии ауры и паттерном затрудненной перфузии при наличии ауры, а также избыточным кровенаполнением наружных сонных артерий в обеих группах».

В исследовании Семенова С.Е и Шумилиной М.В. (2015) в патогенезе мигрени особенная роль отводится нарушению венозного кровообращения. Рахматуллаева Г.Р. (2018) находят связь развития мигрени с аномалией сосудов головного мозга.

В республике Узбекистан эпидемиология и особенности клинического течения хронической мигрени показаны в работах Гафурова Б.Г.(2009)⁵, роль аномалии сосудов головного мозга и их эндотелии в развитии мигрени доказана в научном труде Рахматуллаевой Г.К.⁶ (2018), особенности клинического течения мигрени в детском возрасте приведены в научных исследованиях Шомансурова Ш.Ш. и соавт. (2019), а также роль генетического фактора и ангиодисплазии в развитии цефалгического синдрома подробно описаны в научных работах Суннатова Р.Ж. (2013), Халимовой Х.М. и Якубовой М.М.⁷ (2014).

Однако, несмотря на многочисленные исследования в сфере головной боли, недостаточно изученными остаётся дифференциальный подход к изменениям биоэлектрической активности, гемодинамическим дисфункциям, нейропсихологическим дефектам, структурным изменениям паренхимы головного мозга при мигрени и её осложнённых формах. Дискутабельной

⁵ Гафуров Б.Г. Клинические лекции по неврологии. 2009.

⁶ Рахматуллаева Г.К. Клиника-патогенетическая структура цефалгических синдромов при врожденных аномалиях сосудов головного мозга. дисс. работа на соискание д.м.н (DSc). 2018

⁷ Халимова Х.М., Рахматуллаева Г.К., Бабаев А.Т., Каримов Х.Я. Клинико-неврологические и молекулярно-генетические особенностей мигрени с и без аномалий сосудов головного мозга. Медицинские новости. 2016. № 6.

остаётся молекулярно-генетическая основа развития осложнённых форм мигрени. Имеются пробелы в вопросах дифференцированного подхода к алгоритму диагностики и тактики терапии, страдающих ассоциированными формами мигрени. Также не изучена роль полиморфизма генов CCKAR, MTFHR, NORTCH-3 в узбекской популяции, их значимость в развитии осложнённых форм мигрени.

Все вышеуказанное предопределило проведения настоящего научного исследования.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института номер государственной регистрации № 01.2018 DSc.018 по теме: «Разработка новых подходов ранней диагностики, лечения и профилактики пред патологических и патологических состояний организма в условиях жаркого климата Бухарского региона» и «Современные подходы к изучению клинических аспектов цереброваскулярной патологии, разработка методов диагностики, лечения и профилактической терапии в условиях Бухарского региона» (2019-2023 г.).

Целью исследования является изучить клинические, гемодинамические и некоторые нейрофизиологические особенности развития различных форм мигрени, оптимизировать пути их медикаментозной терапии.

Задачи исследования:

-Изучить клинико-нейрофизиологические и гемодинамические особенности развития мигрени

-Изучить корреляцию между предполагаемой деформацией церебральных сосудов и развитием клинических симптомов мигрени по данным нейровизуализационных методов

-Провести анализ данных исследований по каждой группе больных, сопоставляя с данными сопоставимых групп.

-Изучить и разработать пути оптимизации медикаментозной терапии у каждой изучаемой группы больных

Объектом исследования явились 85 больных с различными формами мигрени. В контрольную группу будут включены 30 здоровых лиц. В основной группе обследуемые будут разделены на 2 группы: I– группу будут составлять I – группу 36 пациентов с простой мигренью; II – группу 49 обследуемых с мигренозным статусом.

Предметом исследования явились результаты клинико-неврологических, нейрофизиологических, гемодинамических, нейровизуализационных исследования.

Методы исследования. При выполнении научного исследования проведены клинико-неврологические, инструментальные, нейровизуализационные, нейроручевые и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования

-В работе впервые на выборке пациентов будут проведены комплексные клинические, нейрофизиологические, нейровизуализационные, гемодинамические исследования пациентов с мигренью.

-На основании сопоставления клинических, нейрофизиологических, нейровизуализационных показателей будут выделены различные клинические и этиопатогенетические варианты развития мигрени.

-На основании достаточно длительного динамического наблюдения пациентов будут выделены факторы, позволяющие прогнозировать ранние

критерии развития и прогрессирования структурных изменений головного мозга при мигрени.

-Анализ существующих программ диагностики больных позволит разработать алгоритмы ранней диагностики и лечения различных форм мигрени для врачей общей практики и врачей – неврологов.

Практическая значимость работы.

Планируется разработка методики комплексного качественного и количественного нейрофизиологического, нейровизуализационного обследования, позволяющего на ранней стадии выявлять пациентов с мигренью, имеющих высокий риск развития острых инфарктов мозга, прогрессирования и конверсии мигрени в глубокую дегенерацию мозга и предложено обследование всех пациентов, позволяющих определить прогноз прогрессирования заболевания, как в условиях неврологического стационара так и в условиях амбулаторного приёма. Кроме получения достоверной прогностической информации для пациентов и ранней диагностики мигрени, позволит выбор дифференцированной терапии, уменьшить дезадаптацию пациентов, улучшить трудоспособность в социальной сфере, выявить пациентов, более подверженных к нарушениям мозгового кровообращения головного мозга, уменьшить продолжительность приступовмигренозного статуса и проводить реабилитационные мероприятия по предотвращению потери трудоспособности пациентов молодого возраста.

Достоверность результатов исследования обосновывается применением современных, взаимодополняющих клинико-неврологических, инструментальных, молекулярно-генетических, нейровизуализационных и нейролучевых методов исследования, а также достаточностью клинического материала и достоверностью полученных результатов, статистической обработкой материалов исследования, сопоставлением полученных результатов с данными отечественных и зарубежных исследователей, подтверждением полученных результатов и выводов полномочными

структурами. Кроме того, все результаты основаны на принципах доказательной медицины.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в расширении степени теоретических знаний об этиопатогенетических механизмах формирования осложнённых форм мигрени, сравнительной оценке дифференцированного подхода к диагностике и лечению больных с данной патологией.

Практическая значимость результатов исследования заключается в получении достоверной прогностической информации для ранней диагностики сосудистых осложнённых форм мигрени, позволяющей своевременному выбору дифференцированной терапии, уменьшению дезадаптации, улучшению трудоспособности, профилактике острых и хронических форм нарушения церебрального кровотока, укорочению продолжительности приступов и удлинению светлых промежутков между приступами, что способствует предотвращению инвалидизации пациентов молодого возраста. Всё сказанное непременно повысит экономическую эффективность профилактики и терапии в борьбе с развитием более стойких сосудистых осложнённых форм мигрени.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по изучению клинико-нейрофизиологических, гемодинамических, нейровизуализационных, молекулярно-генетических исследований и анализа дифференцированной превентивной терапии:

- предложен способ прогнозирования сосудистых осложнений мигрени наряду с изучением клинико-неврологических, нейрофизиологических изменений головного мозга и гемодинамических особенностей церебральных сосудов (Патент №IAP2019 0481);

- утверждены методические рекомендации здравоохранением Республики Узбекистан: «Алгоритм диагностики осложнённых форм

мигрени», для раннего выявления и своевременного выбора превентивной терапии с внедрением результатов исследования в медицинское объединение г. Янгиер, Сирдаринской области и 1-клинике Самаркандского медицинского института (Справка № _____ 2020 г); «Экспресс диагностика осложнённых форм мигрени», для улучшения качества диагностики пациентов в условиях первичного звена здравоохранения, результаты которой внедрены в многопрофильной городской центральной поликлинике г. Гулистан, Сирдаринской области и многопрофильной городской центральной поликлинике г. Наваи, Навоинской области (Справка № _____ 2020 г); «Алгоритм дифференцированной терапии осложнённых форм мигрени», для выбора дифференцированной терапии при различных клинических вариантах осложнённых форм мигрени. Результаты исследования внедрены в медицинское объединение г. Янгиер, Сирдаринской области и медицинское объединение г. Бухары, Бухарской области (Справка № _____ 2020 г).

Апробация полученных результатов. Результаты научного исследования доложены и обсуждены на 3 научно-практических конференциях, семинарах и конгрессах, в частности 1 международных и 2 республиканских.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 24 научных работ, из них 17 журнальных статей, в том числе 3 зарубежных (2 в журналах SCOPUS-Q4, 1 международный журнал), рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 92 страниц.

Глава I. НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСЛОЖНЁННЫХ ФОРМ МИГРЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) ...

Конец XX века в нашей стране и в других государствах мира ознаменовался ускорением темпов жизни, учащением стрессовых ситуаций, увеличением психо-эмоционального напряжения, факторов, способствующих развитию головной боли. Головная боль стала важнейшей медико-социальной проблемой, требующей к себе серьезного внимания не только со стороны ученых, практикующих врачей, но и органов здравоохранения.

По клинической картине мигрень отличается от других видов головной боли. У трети пациентов с мигренью приступы могут сопровождаться преходящими неврологическими нарушениями, в большинстве случаев зрительными (фотопсии, скотомы, гемианопсии, амблиопия). В соответствии с критериями МКГБ 2-го пересмотра (2013), мигрень проявляется приступами интенсивной головной боли пульсирующего характера, которые периодически повторяются и локализуются преимущественно в одной половине головы, в основном в глазнично-лобно-височной области, а также сопровождаются в большинстве случаев тошнотой, рвотой, фото- и фонофобией, сонливостью, вялостью после приступа. Интерес к мигрени среди врачей разных специальностей каждым годом нарастает, и появляются новые фундаментальные научные исследования по поводу эпидемиологии, патогенеза развития, клинических проявлений мигрени.

Известно, что в разных странах от 50 до 90% населения страдают головной болью. Головная боль наблюдается примерно при 300 разновидностях заболеваний, а при 45 болезнях она является единственным или ведущим симптомом. Согласно статистике ВОЗ, до 300 миллионов человек в мире страдают от хронической мигрени (это 15 и более приступов головной боли в месяц на протяжении минимум трех месяцев). Согласно эпидемиологическим исследованиям, проведенным в различных

странах, мигренью страдают от 3 до 16%, а по некоторым данным до 30% населения в общей популяции. Так в России распространенность мигрени достигает до 20%. Это обусловлено как достаточно высокой частотой данного заболевания в популяции (до 12-15% населения земного шара), так и ее значительным влиянием на инвалидизацию и потери трудоспособности. В популяционном исследовании, проведенном в Российской Федерации, мигрень выявлена в 20,8% наблюдений, ГБН – в 25,4%, возможная ГБН – в 5,5%. К сожалению, только четверть пациентов, страдающих мигренью, поданным этого исследования, консультировались с врачом. Исследование подтверждает данные о распространении самолечения головной боли, о бесконтрольном применении триптанов, НПВП и комбинированных анальгетиков, что приводит к зависимости от лекарств и развитию абзусной головной боли.

Темпы роста заболеваемости мигренью достаточно впечатляюще и составляют 60% за последние 10 лет. Мигрень непосредственно связана с полом, поскольку соотношение мужчины/женщины при данной патологии составляет 1:3-4. Известно, что у родственников больных мигренью это заболевание встречается значительно чаще, чем в популяции. Если приступы мигрени случались у обоих родителей, риск заболевания у детей достигает 60-90% (тогда как в контрольной группе — 11%). В 2/3 случаев болезнь передается по линии матери, в 1/3 — по линии отца.

1.1. Особенности течения мигрени.

Возраст больных мигренью молодеет (пик заболеваемости приходится на период от 25 до 34 лет) [1].

Головная боль, как состояние ноцицептивной цепной реакции, всегда находилась на пике актуальности и была интересной и изучаемой проблемой цивилизации. Интерес к данной проблеме сохраняется в течение веков не только из-за того, что она часто встречается в популяции и является первичной головной болью, но и в связи с полиморфностью симптомов,

трудностью коррекции интенсивности головных болей, частыми осложнениями, связанными с собственно сосудистой системой головного мозга, а также дегенеративными изменениями вещества мозга. Давность изучения данной патологии до сих пор не привела к единому мнению о патогенезе развития заболевания, профилактике и лечении простых и осложненных форм мигрени, а также мигрени с аурой. Наличие структурных изменений в веществе мозга у больных с мигренью, по данным инструментальных исследований, дает возможность прогнозировать заболевание и оказывать своевременную помощь жертвам мигрени в зависимости от типа клинических проявлений [2]

Мигрень относится к первичным ГБ, развитие которых не связано с органическим поражением головного мозга и его сосудов, а также других структур области головы и шеи. Мигрень проявляется повторными приступами интенсивной, часто односторонней ГБ. ГБ при этом заболевании часто сопровождается другими неврологическими нарушениями (зрительными, чувствительными и др.), желудочно-кишечными и вегетативными проявлениями, что приводит к значительным ограничениям или нарушениям повседневной активности человека во время приступов ГБ [3; 4; 5.].

Частота мигрени, измеряемая с помощью количество дней мигрени в месяц, ассоциируется с генетической нагрузкой у мужчин, но не у женщин. Кроме того, более высокая генетическая нагрузка связана с более низкий возраст начала заболевания, более высокое количество острых медикаментов дни, и мигрень с аурой. Эти клинические характеристики могут стать целями для будущих эпидемиологических и генетических исследований исследование мигрени. [6]

Интерес к мигрени как к первичной головной боли все возрастает, в связи с ее распространённостью среди людей трудоспособного возраста. Часто мигренозная головная боль нарушает способность работать,

сконцентрировать внимание, особенно, у лиц с умственной нагрузкой, не редко приводит к дезадаптации пациентов. Мигрень – пароксизмальное состояние вегетативной нервной системы, наиболее частым и характерным симптомом которого являются эпизодические или регулярные сильные и мучительные приступы головной боли.

Прямые статистически значимые корреляции, подтверждающие либо тенденцию к началу заболевания в более молодом возрасте за последние годы, так называемом «омоложении» мигрени. Обнаружена также статистически значимая прямая корреляция длительности болевых приступов с возрастом обследованных.[7]

Мигрень относится к первичным ГБ, развитие которых не связано с органическим поражением головного мозга и его сосудов, а также других структур области головы и шеи. Мигрень проявляется повторными приступами интенсивной, часто односторонней ГБ. ГБ при этом заболевании часто сопровождается другими неврологическими нарушениями (зрительными, чувствительными и др.), желудочно-кишечными и вегетативными проявлениями, что приводит к значительным ограничениям или нарушениям повседневной активности человека во время приступов ГБ [8.]. И является частой причиной головной боли, ранняя диагностика и своевременное лечение мигрени повышает качество жизни; предотвращает превращение эпизодической мигрени в хроническую мигрень [9.]

В исследованиях Л.Л. Закарьянова было выявлены гендерные отличия течения мигрени, касающиеся сосудистого, мышечного реагирования и нарушения контроля боли. Пациенты - мужчины характеризовались повышенной частотой жалоб на наличие боли в перикраниальных мышцах по сравнению с женщинами, что предполагает важность усиления тонуса перикраниальных мышц в процессе хронизации. По данным ультразвуковой доплерографии экстракраниальных сосудов у женщин по сравнению с мужчинами, выраженнее нарушения венозного оттока и проявления

экстравазального влияния, что предполагает более глубокую роль венозной дисциркуляции в течение мигрени [9].

1.2. Клинико-диагностические критерии Мигрени

По некоторым данным у 34 % больных приступ мигрени бывает реже одного раза в месяц, у 27 % больных - один раз в месяц, у 17 % больных - 2 раза в месяц, у 12 % бывает 3-4 атаки в месяц, у 6 % 5-10 приступов в месяц, и у 4 % больных мигрень бывает чаще 10 раз в месяц. В 80 % случаев мигрени приступ длится больше 6 часов, а в 32 % случаев более 24 часов. Средняя продолжительность приступа без лечения составляет 15-24 часа.

На основании классификации по МКГБ-3 (ICHD-3), бета-версия (2013) выделяют главные диагностические критерии мигрени, определяя различные клинические варианты [10]:

1.1. Мигрень без ауры, или простая мигрень, характеризуется повторяющимися цефалгиями в течение 4-72 часа, ГБ локализуется односторонне и имеет пульсирующий характер, наблюдаются как минимум в виде 5 подобных приступов, сопровождается тошнотой и/или рвотой, фотофобией или фонофобией, другие причины, вызывающие ГБ исключаются (очень частые приступы фиксируются как «Хроническая мигрень»).

1.2. Мигрень с аурой проявляется повторяющимися эпизодами обратимых очаговых неврологических признаков (аурой), часто усиливающихся в течение от 5–20 до 60 минут, критериями для диагноза являются минимум 2 пароксизма с аурой, не связанные с другими причинами ГБ.

Аура– неврологический очаговый симптомокомплекс проявляющийся перед или сразу после начала мигренозных ГБ, связанный с снижением зонального церебрального кровотока в корковых и предкорковых зонах, выявляемые симптомы зависят от очага гипоперфузии, не достигающей

уровня ишемии, с трансформацией в гиперперфузию и кровенаполнением данной области через некоторое время [10].

I.3. Осложненные формы мигрени

В данной главе рассмотрим клиническое течение осложнённых форм мигрени согласно критериям диагностики МКГБ-3 (2013)

I.3.1. Хроническая мигрень

Термин «хроническая мигрень» был рекомендован к использованию международным профессиональным сообществом по ГБ взамен устаревших, 11 такого как «трансформированная мигрень» и др [11; 12.].

К хронической мигрени относится мигренозная головная боль, возникающая 15 или более дней в месяц в течение более чем 3 месяцев при отсутствии злоупотребления лекарственными препаратами (лекарственный абзус). Хроническая мигрень начинается как мигрень без ауры, поэтому хронизация может рассматриваться как осложнение периодической мигрени. Диагностические критерии:

А. Головная боль, отвечающая критериям С и D для мигрени без ауры и возникающая не менее 15 дней в месяц в течение более 3 месяцев.

В. Не связана с другими причинами

Учащение приступов ГБ может приводить к хронической мигрени (ХМ), которая существенно в большей степени, чем мигрень с эпизодическими приступами ГБ (эпизодическая мигрень/ ЭМ), оказывает бремя на пациента, его близких, на систему здравоохранения; нарушает трудоспособность и КЖ, связанное со здоровьем [13; 14; 15.]

Термин «хроническая мигрень» был рекомендован к использованию международным профессиональным сообществом по ГБ взамен устаревших, 11 такого как «трансформированная мигрень» и др. [16;17.]

I.3.2. Мигренозный статус

К мигренозному статусу относится приступ мигрени, длящийся более 72 часов.

Диагностические критерии:

А. Типичный для пациента приступ мигрени без ауры, который отличается от предыдущих приступов только большей продолжительностью.

В. Головная боль сопровождается обоими из следующих симптомов:

- 1) не прекращается в течение более 72 часов;
- 2) имеет выраженную интенсивность.

С. Головная боль не связана с другими причинами.

Jonathan H Smith основываясь на своих наблюдениях отметил что, мигренозный статус может существовать как осложнение мигрени, так и в чистой форме, называемая эпизодическим статусом мигрени. Принимая это еще больше, новые ежедневные постоянные головные боли, который может фенотипически напоминать хроническую мигрень, признанную самостоятельным расстройством. Временной континуум может существовать, с острым мигрень рассасывается в течение 72 ч, состояние мигрени сохраняется после 72 ч, а ежедневная головная боль сохраняется неопределенно долго. Эта концептуализация позволила бы патофизиологически исследование того, что может быть движущей силой прогрессирования атаки и / или какой дефицит может препятствовать атаке сдвиг [19]

I.3.3. Мигренозный инсульт

К мигренозному инфаркту следует отнести сочетание одного или более симптомов мигренозной ауры с ишемическим повреждением мозга, подтвержденным адекватными нейровизуализационными методами исследования.

Диагностические критерии:

А. Настоящий приступ у пациента с мигренью с аурой является типичным и отличается от предыдущих приступов только тем, что один или несколько

симптомов ауры имеют продолжительность более 60 минут.

В. Нейровизуализационные методы исследования выявили ишемический инфаркт в зоне, соответствующей клиническим симптомам ауры.

С. Не связана с другими причинами.

I.3.4. Эпилептические припадки, вызванный мигренью

К данному подтипу относятся эпилептические припадки, вызванные мигренозной аурой и имеющие следующие диагностические критерии:

А. Мигрень, отвечающая критериям мигрени с аурой.

В. Припадок, отвечающий диагностическим критериям одного из типов эпилептического припадка и возникающий во время или в течение 1 часа после мигренозной ауры. Мигрень и эпилепсия рассматриваются как клинические проявления пароксизмального мозга. Мигренеподобные головные боли довольно часто наблюдаются после эпилептического припадка; припадки же могут возникать во время или после приступа мигрени. Последние были описаны у больных мигренью с аурой и иногда обозначаются как мигрень-эпилепсия.

§1.4. Современные нейровизуализационные и нейроручевые методы в диагностике осложнённых форм мигрени

Специфическая анатомическая структура с неповторимой функциональной способностью системы церебрального кровотока, и свойство к само- или ауторегуляции, контроль перфузии и метаболизма делает головной мозг совершенным, отличая от всех остальных органов. В связи с защищённостью церебральных сосудов от внешнего давления скальпом, они становятся тоньше и не имеют эластико-волоконных покрытий, тем не менее, хорошо развита внутренняя эластическая поверхность мышечных артерий коры. Уникальность головного мозга характеризуется ещё и наличием гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) – удивительной системы мозгового кровообращения, обеспечивающая защитный каркас. Активность нейроцитов непосредственно зависит от

непрерывной подачи кислорода и глюкозы, в связи с отсутствием собственных энергозапасов, и несомненно, которые превращают мозг в чрезмерный чувствительный орган к малейшим изменениям кровотока.

По данным В.И. Калашникова (2016) цереброваскулярная патология (ЦВП) рассматривается как интегральный показатель нарушения адаптационных возможностей системы церебрального кровотока, способности сосудов мозга реагировать и перестраиваться к условиям функционирования всей системы и адаптироваться в соответствии условиям данных изменений [20]. Путем функциональных нагрузок объективизируется возможность регуляторных механизмов, управляющих церебральным кровотоком, что в целом обеспечивает его функциональную устойчивость. Наиболее безопасным, доступным и недорогим методом исследования церебрального кровотока является УЗДГ БЦС и ТКД, а также триплексное сканирование сосудов головного мозга, с помощью которых изучаются механизмы регуляции кровоснабжения мозга [21].

Изучая научные исследования последних 15 лет убедились, что вопросы ранней диагностики мигрени и обоснованное лечение является актуальной проблемой не только для Республики Узбекистан, но и крупных стран мира, как Россия, Европа, США и Азии. Так, И.П.Асланди и др. (2012) в своей работе подчеркивают уникальность и достоверность метода дуплексного сканирования при исследовании брахиоцефальных и транскраниальных сосудов, с оценкой величины, направления и спектральных составляющих, помимо которых, проведение различных функциональных проб даёт возможность изучения состояния ауторегуляции и реактивных способностей цереброваскулярной системы, характеризуя регионарно-резервный кровоток [22].

Т.М. Rippetal. (2016) исследуя пациентов молодого возраста с гипертонией и начальными проявлениями цереброваскулярных нарушений, не находит патологию количественных показателей мозгового кровотока,

однако при использовании нагрузочных физиологических тестов с комплексной оценкой параметров сосудистой реактивности, выявляет дисфункцию ауторегуляции и резервных способностей церебрального кровотока [23]. В работах E. Carrera et al. и L.K. Lee et al. (2009) также, не удалось получить нарушений количественных показателей кровотока при начальных его проявлениях, и появилась необходимость изучения церебрального резерва и/или процессов ауторегуляции, с использованием их для прогностических целей и выбора эффективной терапии [24]. Имеется ряд исследований, где подчеркивается, что пациенты с начальными проявлениями ЦВР относятся к группе высокого риска развития ОНМК и хронических цереброваскулярных заболеваний. В научной работе Е.А. Крыловой под руководством профессора И.Д. Стулина (2010) доказано, что ишемические инсульты более вероятно повторяются у пациентов ХИМ, имеющих два или более факторов риска, тем самым, УЗДГ и УЗТС, а также компрессионные пробы с вычислением коэффициента Овершута (КО) позволили прогнозировать и оценить компенсаторно-резервные возможности головного мозга. В обзоре М.А. Ловриковой и соавт. (2017) показаны возрастные особенности и особенности кровотока при наличии АСБ, критерии стенозов ОСА и ВСА по данным УЗДГ и УЗТС, а также разработаны этапы диагностики и лечения при поражениях БЦА, подтверждая исследования ряда авторов о главной роли своевременной и правильной диагностики, как безусловный принцип профилактики и лечения цереброваскулярной патологии. В.Б. Лоечко и соавт. (2010) оценивая степень стеноза, локализацию АСБ в брахиоцефальных артериях, их взаимосвязь со степенью недостаточности мозгового кровообращения, и её клинических проявлений, особенно подчеркивают важность раннего проведения УЗДГ и/или УЗТС церебральных сосудов для выбора эффективного лечения сосудистых церебральных дисфункций. В.А. Черняк и соавт. (2012) провели мониторинг мозгового кровотока, используя ТКДГ и УЗТС для оценки

эффективности инфузионной терапии при реконструктивных операциях на БЦА и оценили компенсаторные возможности мозгового кровотока, по их мнению данные методики были наиболее эффективными для выбора терапии цереброваскулярных заболеваний [25]. А.А. Иванов (2017) на основании доплерографических исследований и триплексного сканирования разработал методические рекомендации по введению больных с патологией брахиоцефальных артерий, и подчеркнул, как и многие исследователи, о необходимости ранней, своевременной диагностики сосудистых нарушений для достижения эффективных результатов лечения [26]. R. Gokaldasetal (2015) и Ф.Ю. Копылов и соавт. (2017) провели мониторинг бессимптомных стенозов брахиоцефального ствола методом УЗДГ и УЗТС, подчеркивая их преимущество, доступность, информативность, и на основании исследования разработали критерии риска ишемического инсульта [27].

Огромный вклад в описании патофизиологических особенностей мигрени вносят современные методы нейровизуализации, подобные МРТ и МРА сосудов головного мозга. Так, Р. Anderson et al. (2012) по данным МРТ обнаружил мелкие очаговые изменения у больных, страдающих мигренью достоверно чаще, чем у тех, кто не страдает ГБ [28]. Е. Gozkeetal (2004) в своих исследованиях выявил гиперинтенсивные очаги в структуре головного мозга на изображениях Т2-ВИ вдвое чаще у пациентов мигренью с аурой (40%), по сравнению с мигрень без ауры (20%). М. С. Kruit et al. (2004) при мигрени обнаружил «мозговые хронические немые очаги инфаркта» размерами от 2 до 21 мм в 7,1% случаев, при этом в бассейне вертебробазилярной системы у женщин, страдающих мигренью (5,4%) их было больше, чем в контрольной группе (0,7%). Главенствующим очагом ишемических изменений ВБС было расположение их в мозжечке (96,7%), что касалось мигрени с аурой (8,1%), по сравнению мигрени без ауры (2,2%) []. По данным I. Н. Palm-Meidersetal (2012) частота гиперинтенсивных очагов белого вещества головного мозга на Т2-ВИ было почти в 4 раза больше при

мигрени, по сравнению с здоровыми добровольцами [29]. В. И. Калашников и соавт. (2015) в своей работе описывают преимущества комплексного проведения триплексного сканирования и МРТ «в диагностике структурно-гемодинамических нарушений при мигрени», тем самым четко указывают изменения качественных характеристик кровотока в средних и наружных мозговых артериях с появлением гиперинтенсивных очагов, имея отличия между больными мигренью с аурой и без ауры. Под руководством академика РАН и РАМН Л.А. Бокерия (2013) в России разработаны «Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий» на основании нейровизуализационных и нейроручевых методов исследования, которые служат дневником для кардиологов, терапевтов, врачей скорой помощи и неврологов [30].

По данным D. Pietrobon (2005) фоном для мигренозного приступа является первичная дисфункция ЦНС с активацией тригемино-васкулярной системы, которая вызывает нейрогенное воспаление, а в дальнейшем церебровасодилатацию и ГБ [31]. S.Oberndorfer et al. (2004) подтверждая наблюдения D. Pietrobon и других исследователей доказал, что на высоте мигренозных пароксизмов вместе с вазодилатацией мозговых сосудов отмечается гиперперфузией мозга [32], в отличие от этого, позже G Karinos et al. (2010) доказывают обратное, свидетельствуя о вазодилатации и гипоперфузии головного мозга по данным перфузионно-взвешенной МРТ во время приступов мигрени с аурой. R.H. Swartz et al. (2004) и A. Poreter et al. (2005) в своих исследованиях подтверждают наличие высокого риска очагового поражения белого и серого вещества головного мозга и ишемического инсульта при мигрени с аурой [33]. M.C. Kruit et al. (2010) в своих популяционных исследованиях CAMERA, выявляя очаги гиперинтенсивности в белом веществе полушарий мозжечка при мигрени с аурой сделал вывод, что данная форма болезни является независимым фактором риска развития ишемического поражения головного мозга [34]. В

наблюдениях М.А. Росса et al. (2006) была доказана роль высокопольной магнитно-резонансной томографии (3,0Т) в выявлении очагов ишемии не только в белом, но и в сером веществе головного мозга у пациентов с мигренью, в отличие от контрольной группы. R. Belvís et al. (2010) используя диффузионно-взвешенную МРТ при базилярной мигрени во время зрительной ауры выявляют ишемические очаги в затылочной доле головного мозга, которые отсутствуют в межприступном периоде [35]. G.G. Schooman (2008) в собственных исследованиях отрицает ведущую роль сосудистого фактора в развитии мигренозного приступа [36]. Y. Kato et al. (2010) утверждает, что локализация подобных очагов наблюдается только в зоне таламуса, гипоталамуса и в лобной области. М.И. Корешкина и соавт. (2012) использовали высокопольную МРТ-перфузию во время приступа мигрени без ауры, и выявили регионарную гипоперфузию в лобных долях, на стороне, совпадающей с ГБ, имеющую обратимый характер, и подчеркнули информативность МРТ и МРА в изучении динамики церебрального кровотока во время приступа простой мигрени [37]. Т.В. Мироненко и другие (2013) в собственных наблюдениях убедились, что структурные изменения, выявляемые при нейровизуализации у больных с мигренью соответствуют критериям хронической цереброваскулярной недостаточности, и подтверждают частое выявление зоны гипоинтенсивности, равносильные отеку и свежим очагам инфарктов мозга во время мигренозных приступов. Тем самым, по их мнению, увеличение размеров желудочков мозга и расширение субарахноидальных пространств, выявляемые у больных с длительным анамнезом мигрени, соответствуют атрофии и субатрофии мозговой паренхимы, в то время как по результатам исследования других авторов отмечается наличие старых очагов инфаркта у больных, долго страдающих мигренью, даже во вне приступном периоде. Очаги гипоперфузии по их исследованиям располагаются в затылочных и височных отделах [38].

1.5. Эффективность лечения мигрени.

Первым препаратом из группы триптанов, эффективность и безопасность которого была подтверждена многочисленными клиническими исследованиями, был суматриптан. Следует помнить о том, что триптаны показаны только для купирования мигренозной головной боли и неэффективны при других разновидностях цефалгий (например, при головной боли напряжения). Поэтому при наличии у пациента нескольких форм головной боли чрезвычайно важным является способность пациента отличать приступ мигрени от других типов боли. Необходимо отметить, что Рапимед, как и другие триптаны, не предназначен для профилактики мигрени. В целом триптаны хорошо переносятся. Раннее назначение триптанов позволяет не только избежать дальнейшего развития приступа, но и предотвратить рецидив головной боли и более быстро восстановить качество жизни пациентов [39]

Топирол оказывает благоприятное комплексное воздействие на основные патогенетические звенья и клинические проявления головной боли, позволяет добиться анальгетического, нейропротекторного эффектов, уменьшает частоту приступов, предотвращает лекарственный абзус, сокращает экономические затраты, по эффективности лечения сопоставим по оценкам врача и пациента. Учитывая вышеизложенное, неврологам, врачам различных специальностей можно рекомендовать Топирол для назначения пациентам для профилактического лечения мигрени[39]

Специфические антимигренозные средства, препараты эрготамина и триптаны отличаются более высокой эффективностью по сравнению с неспецифическими средствами. Кроме того, повысить эффективность купирования мигрени можно, используя рациональные комбинации лекарственных средств или готовые комбинированные формы. В таких комбинированных препаратах могут содержаться противомигренозные средства в сочетании с анальгетиками других классов. Например, эрготамин,

традиционно применяющийся как антимигренозное средство, изучался в нескольких исследованиях как в монотерапии, так и в комбинации с кофеином и показал свою эффективность при разных, в т.ч. тяжелых, приступах мигрени. К таким комбинированным средствам относится Синкаптон, который содержит 1 мг эрготамина тартрата, 100 мг кофеина и 25 мг дименгидрината. Действие эрготамина связано с вазоконстрикцией патологически расширенных экстракраниальных сосудов, кофеин усиливает всасывание эрготамина в кишечнике и повышает тонус экстракраниальных сосудов, а дименгидринат влияет на такие симптомы, как тошнота и рвота. По мере прогрессирования атаки тошнота и рвота развиваются у подавляющего большинства больных, затрудняя применение пероральных таблетированных препаратов. Поэтому пациентам следует рекомендовать прием купирующего средства как можно раньше при первых симптомах начинающегося приступа [40]

Медикаментозная терапия мигрени проводится по двум направлениям: профилактика приступов и их симптоматическая терапия. К сожалению, лечение мигрени обычно не оптимально, так как не назначаются триптаны и профилактическая терапия [41; 42]. Стратифицированный подход к лечению атак мигрени, при котором препарат для купирования приступа выбирают в зависимости от интенсивности головной боли и сопутствующих симптомов, более эффективен, чем ступенчатый, при котором сначала назначают препарат первой линии, и лишь при его неэффективности специфические средства [43].

В Франции была оценена эффективность лечения мигренозных приступов в ежедневной неврологической практике при раннем использовании триптанов (менее чем через 1 ч после начала головной боли). Проведенный M. Lanté'ri-Minet и соавт. [44] анализ всех приступов мигрени с ранним и поздним приемом триптанов показал, что ранний прием триптанов ассоциируется с достоверным уменьшением головной боли и увеличением

периодов без болевой стадии. Отмечена лучшая эффективность триптанов при раннем приеме во время приступа мигрени [55; 46; 47]. Прием триптанов в течение 1 ч после начала головной боли может предотвратить центральную сенситизацию [48]. Прием триптана в течение 1-го часа повлиял не на все сопутствующие мигрени симптомы: только тошнота и фотофобия достоверно уменьшились в течение 2 ч после применения лекарственного средства.

В США в 2010 г. в течение 1 года наблюдали группу из 465 пациентов: у 30% из них диагностирована мигрень и им назначена противомигренозная терапия, у 20% уже имелся диагноз мигрени, но они не получали специфическую терапию, у оставшихся 50% пациентов не было диагноза мигрени, но проводилась терапия мигрени.. Регрессионный анализ показал, что назначение терапии триптанами позволяет снизить общие медицинские затраты на 42%, а затраты на медикаментозное лечение на 26% [49]. Хотя фармакологическое действие триптанов аналогично, их фармакокинетика неодинакова [50]. Метаанализ исследований триптанов выявил небольшое, но клинически значимое различие их эффекта (длительность противоболевого действия и наличие повторных атак головной боли) и переносимости [51]. Один из триптанов может успешно купировать приступы мигрени, в то время как другие препараты этой группы будут неэффективны [52]. Элетриптан (релпакс) – триптан с высокой эффективностью и биодоступностью, селективно влияет на интракраниальные кровеносные сосуды по сравнению с экстракраниальными сосудами [53]. Релпакс – триптан последнего поколения, обладающий наиболее благоприятным фармакокинетическим профилем благодаря самой высокой липофильности среди триптанов 138L (более длительное действие и противорвотный эффект). Релпакс не кумулирует при приеме нескольких доз. Благодаря самой высокой селективности среди триптанов он лишен побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Элетриптан эффективно предотвращает повторные приступы мигрени [54]. Он оказался

эффективен даже у «трудных» пациентов, которые не были удовлетворены результатами терапии НПВП [55] или другими триптанами [56]. Элетриптан в дозе 40 мг успешно купировал приступ мигрени: уменьшались головная боль и сопутствующие симптомы уже в течение 1-го часа после приема препарата, быстро восстанавливалась работоспособность [57]. При приеме элетриптана работоспособность восстановилась полностью через 1 ч у 33% пациентов, при приеме 100 мг суматриптана – у 27%, при приеме плацебо – у 15%. Суммарно у 67% пациентов отмечено функциональное улучшение через 2 ч после приема элетриптана (релпакс 40 мг), у 58% после приема суматриптана и у 30% – при использовании плацебо. При этом переносимость элетриптана не отличалась от таковой плацебо. В настоящее время проводятся исследования других видов лекарственных средств для купирования приступов мигрени. Кальцитонин ген-связанный пептид (CGRP) играет ключевую роль в развитии приступа мигрени. Препараты из группы антагонистов CGRP-рецепторов, такие как олкегепант и телкагепант, зарекомендовали себя как эффективные и хорошо переносимые средства для лечения приступов мигрени [58]. Стимуляция тригеминального ганглия инициируется высвобождением CGRP из периваскулярных чувствительных аксонов, что является медиатором вазодилатации экстра- и интракраниальных артерий. В исследовании нового CGRP-антагониста BI 44370TA было отмечено, что его эффективность в дозе 400 мг выше, чем в дозе 200 мг и плацебо, и сопоставима с таковой 40 мг элетриптана [66]. Результаты проведенных исследований показали, что Экседрин – высокоэффективный и хорошо переносимый препарат для лечения приступов мигрени. Экседрин эффективен в снижении интенсивности головной боли, выраженности сопутствующих ей симптомов (тошноты, фотофобии и фонофобии) и уменьшении нетрудоспособности, связанной с приступом мигрени [59]

Глава II. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

§ 2.1. Общая характеристика клинического материала

Исследование основано на клинико-лабораторном обследовании 80 больных с различными формами мигрени, поступивших на лечение в многопрофильную областную клиническую больницу, Ташкентский филиал научно-практический центр экстренной медицинской помощи и частную клинику «Бухара МФС» в период с 2018 по 2019 годы. В процессе обследования пациентов для исключения сопутствующей патологии, вызывающей схожие с мигренью ГБ осматривались окулистами; стоматологами; ЛОР.

Критерии включения в исследование:

- письменное согласие больных на участие в исследовании;
- наличие диагноза мигрень;
- отсутствие гипертонической болезни в анамнезе;
- отсутствие высокого АД в момент осмотра;
- отсутствие абрузусной головной боли

Критерии исключения:

- сопутствующие заболевания: сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, печени, мочеполовой и сердечно-сосудистой системы (ИБС, пороки развития сердца), патология позвоночной системы и спинного мозга; СПА;
- наследственно обусловленные заболевания;
- онкологические заболевания;
- коморбидные с мигренью неврологические и соматические заболевания, ухудшающие течение мигрени;
- психические нарушения, затрудняющие проведения исследований;
- нарушения сна, не обусловленные изучаемой патологией;
- беременные и кормящие пациенты;

- отказ пациентов от участия в исследовании.

Все обследованные были разделены на две группы по:

- основная группа состояла из 36 пациентов с классической формой мигрени-
- группа сравнения – 49 пациентов с мигренозным статусом
- группа контроля – 30 (17,3%) условно здоровых людей, предназначенных для адекватной оценки лабораторных данных.

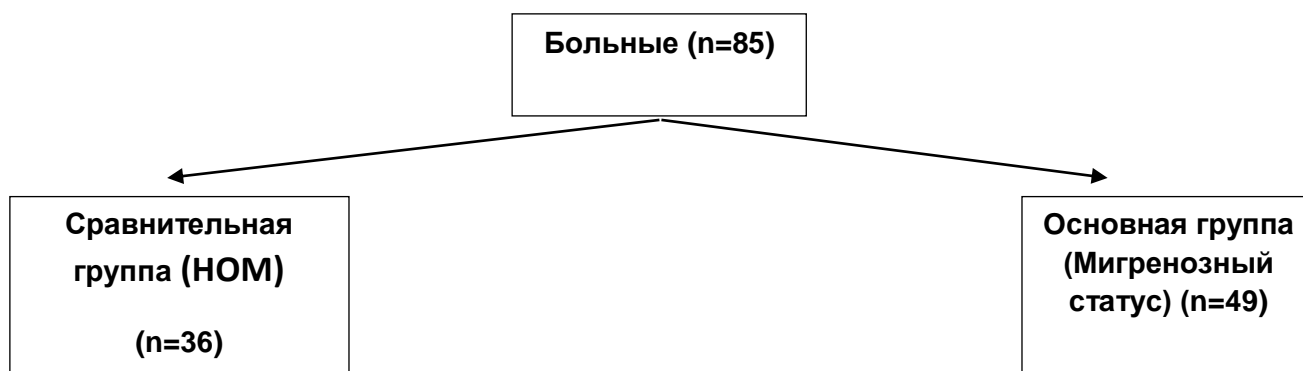


Рис. 2.1. Распределение обследованных больных по группам

В основную группу входили больные с мигренозным статусом, к группе сравнения были отнесены больные с неосложненными формами мигрени.

Разделение обследованных групп по возрастным категориям осуществлялось в соответствии с новой возрастной классификацией ВОЗ, принятой в 2017 году. Согласно данной классификации больные изучались по следующим возрастным группам: молодой возраст – 18-44 года; средний возраст – 45-59 лет; пожилой возраст – 60-74 года; старческий возраст — 75-90 лет; Долголетие — 90+.

В соответствии с выбранной нами классификацией (ВОЗ – 2017) возрастная категория больных по количественному анализу выглядела следующим образом:

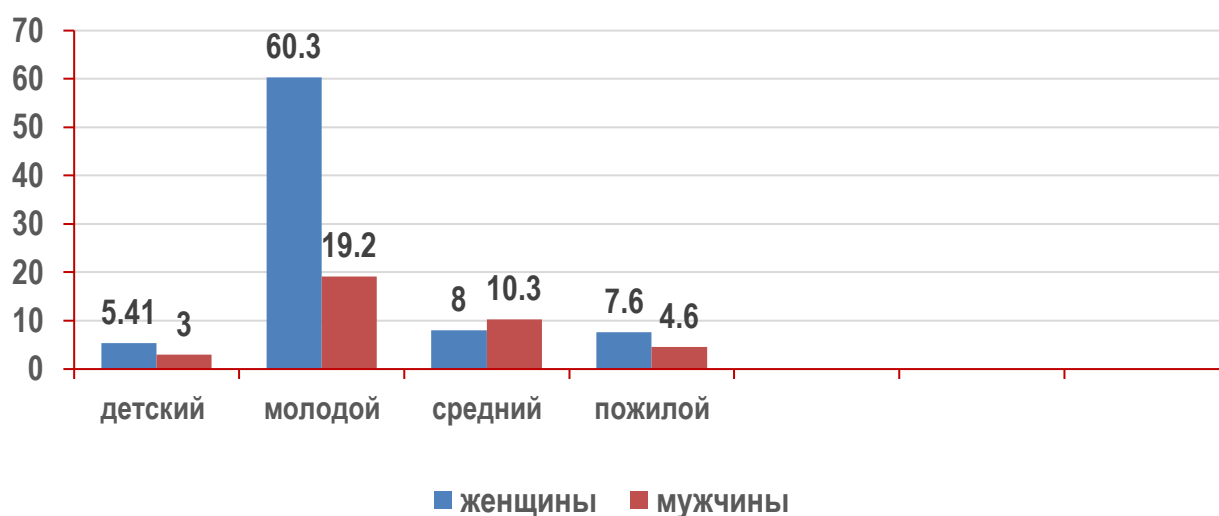


Рис. 2.1. Количество обследуемых лиц по возрастным периодам

В основной группе возраст варьировал от 9 до 56 лет, средний возраст был равен $31,9 \pm 2,8$ лет, а в группе сравнения - от 9 до 45 лет, средний возраст которых был равен $28,1 \pm 4,0$ лет.

Так, соотношение женщин и мужчин в основной группе было 3,3:1; в сравнительной группе 1,8:1.

В таблице 2.1 больные распределены по группам, возрасту и гендерным признакам:

<div> <div>Возраст</div> <div>Пол</div> </div>		Группы	
		НОМ (n=85)	MS (n=79)
min возр. (лет)		9	13
max возр. (лет)		45	50
Средний возраст		28,2±0,9	32,6±0,96**
До 18 лет	абс	13	5
	%	15,3±3,9	6,3±2,8*
18-44 лет	абс	71	69
	%	83,5±4,0	87,3±3,8
45-59 лет	абс	1	5
	%	1,2±1,2	6,3±2,8
Женщины	абс	57	60
	%	67,1±5,1	75,9±4,8
Мужчины	абс	28	19
	%	32,9±5,1	24,1±4,8

Примечание: - различия относительно НОМ значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

§2.2. Методы исследования

Инструментальные методы исследования

Магнитно-резонансная томография головного мозга

МРТ головного мозга и бес контрастную МРА сосудов головного мозга проводили на аппарате «SIEMENS MAGNETOM ESSENZA» Tim+DOT, 1,5 Тl, в диагностическом центре «СОФМЕД» г. Бухары. Томография проводилась на T1-RM и T2-ВИ режимах в трансверсальных, сагиттальных и коронарных разрезах по предварительно запрограммированной системе аппаратной приставки. Перед сканированием требовалось снятие всех металлических предметов, проверить наличие татуировок и лекарственных

пластырей. Продолжительность сканирования МРТ головного мозга составляла до 30-35 минут. Изучали состояние коры, субкортикальной, перивентрикулярной области, срединных структур, желудочковой системы, субарахноидального пространства, гипофиза, хиазмы головного мозга. МРА позволял дать оценку состоянию передних, средних, задних мозговых артерий, соединительных и базилярной артерии, а также Виллизиева круга.

Ультразвуковая доплерография брахиоцефальных и транскраниальных сосудов

Ультразвуковая доплерография – неинвазивный метод исследования кровотока, в основе которого лежит эффект Допплера – отражение частоты ультразвуковых волн от движущихся по кровеносному руслу мелких элементов крови. УЗДГ БЦС и ТКД проводили на аппарате «LOGIDOP-4» фирмы «Kransbuchler» (Германия) с датчиками частотой 2, 4 и 8 МГц, с определением линейной (ЛСК) и средней (V_{med}) скорости кровотока, индекса Пурсело (RI) и Гослинга (PI), с определением скорости кровотока, тонуса, эластических особенностей стенок основных сосудов головы и шеи; визуально оценивали – наличие бляшек, сужений, проходимости сосудов. Исследование проводили в течение 30-40 минут. По результатам исследования наблюдали качественный и количественный характер нарушений кровотока, что помогало выбору наиболее подходящего варианта терапии. Основные параметры вычисляли по следующим формулам:

Триплексное и дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий.

Исследование проводили на аппаратах Sono-scapeSSI - 5000 (Китай).

При сканировании сосудов их стенки выглядели эхо-позитивными, т.е. светлыми, а просвет эхо-негативным. Дополнительное исследование цветовым или энергетическим картированием позволяли более точно диагностировать окклюзионные заболевания сосудов и увидеть кровотоки по направлению сосуда, визуализировались различные по степени

гемодинамически значимые атеросклеротические стенозы и патологические извитости, получали спектрограммы кровотока с максимальным объемом информации, вычисляли линейную и объемную скорость кровотока, определяли интракраниальные сосуды головного мозга по предварительно запрограммированной УЗ аппаратной приставке.

Электроэнцефалография (ЭЭГ)

ЭЭГ - неинвазивный метод исследования функционального состояния головного мозга путём регистрации его биоэлектрической активности. ЭЭГ - чувствительный метод исследования, отражающий малейшие изменения функций коры головного мозга и глубинных мозговых структур, обеспечивая миллисекундное временное разрешение. ЭЭГ исследование проводилось в спокойной обстановке, в полу мрачной комнате, на 16-канальном стационарном аппарате «Нейрософт», Россия на базе областной клинической больницы г. Бухары. Электроэнцефалограф состоял из электродов, соединённых к компьютеру. Электроды (диаметром 0.5-1 см), устанавливали на кожу головы пациента, улавливали нервные импульсы, которые передавались на компьютер с изображением их на мониторе, и фиксированием на бумаге А4, в виде волн. При регистрации биоэлектрической активности проводили несколько функциональных проб. Каждая волна являлась отображением функционирования определенного отдела головного мозга и обозначалась первой буквой его латинского названия. Волны в зависимости от частоты, амплитуды и формы колебаний делили на α - (альфа), β - (бета), δ - (дельта), θ - (тета) и μ - (мю) волны. Записи ЭЭГ помогали проводить качественный и количественный анализ функционального состояния головного мозга и его реакций при действии раздражителей. Запись ЭЭГ применяли с диагностической и лечебной целью и особенно при изучении интенсивности и частоты мигренозных пароксизмов, деятельности мозга, связанной с восприятием, памятью и адаптацией больных с осложненными формами мигрени.

Выявленные биопотенциалы мозга, характеризующие степень формирования целостного паттерна, были дифференцированы по 5 типам

Таблица 7

Классификация ЭЭГ по Е.А.Жирмунской и В.С.Лосева

Типы	Характер изменений	Характеристика
I	Организованный <i>норма</i>	Основной компонент волн альфа-ритм, четко модулированный в веретена регулярный по частоте, с средним высоким индексом, с четко выраженными зональными различиями. Форма волн гладкая. Бета-активность высокой и средней частоты, малой амплитуды. Медленные волны почти не выражены.
II	Гиперсинхронный <i>легкие изменения</i>	Главное в структуре этого типа – высокий индекс регулярных колебаний биопотенциалов при потере их зональных различий. Возможны разные варианты такого усиления синхронизации активности: с сохранением и даже усилением колебаний альфа-диапазона; с исчезновением альфа-активности и заменой ее бета-активностью низкой частоты или тета-активностью.
III	Десинхронный «плоская» ЭЭГ <i>умеренные</i>	Характеризуется отсутствием или резким снижением количества альфа-волн при относительном увеличении количества бета- и тета-колебаний невысокой, низкой или очень низкой амплитуды без зональных различий.
IV	Дезорганизованный с преобладанием альфа-активности <i>выраженный</i>	Преобладает альфа-активность, но она недостаточно регулярная или совсем нерегулярная по частоте. Такой более или менее дезорганизованный альфа-ритм имеет недостаточно высокую амплитуду и может доминировать во всех областях мозга. Бета-активность также нередко усилена, часто представлена колебаниями низкой частоты, увеличенной амплитуды. Наряду с этим на ЭЭГ могут присутствовать тета- и дельта-волны с достаточно высокой амплитудой.
V	Дезорганизованный с преобладанием тета- и дельта-активности <i>грубый</i>	Структуру данного типа характеризует слабая представленность альфа-активности. Колебания биопотенциалов альфа-, бета-, тета- и дельта-диапазонов регистрируются без какой-либо четкой последовательности. Такой «бездоминантный» тип кривой может иметь как средний, так и высокий амплитудный уровень

§ 2.3. Анализ проводимой терапии больных с мигренью

Для проведения терапевтических мероприятий больных с мигренью придерживались трех принципов: 1) купирование мигренозного приступа; 2) лечение (превентивная терапия) осложнённых форм мигрени; и 3) лечение мигренозного инсульта. Для лечения и/или купирования приступов мигрени направляли силы для уменьшения интенсивности, длительности и сопутствующих дополнительных симптомов мигрени. Данный принцип был основан на назначении НПВП, триптана и антиконвульсантной терапии (АКТ) группы вальпроевой кислоты (SicinerT.J., et al. (2007), В.В. Осипова и др. (2017)). Для превентивной терапии осложнённых форм мигрени применяли нейропротекторную терапию, препараты СИОЗС и β -блокаторы. При лечении мигренозного инсульта лечение направили в два этапа: лечение острого периода (назначением НПВП, ГКС дополнительно к общепринятой терапии) и восстановительная терапия (назначение нейропротективной терапии, блокаторов кальциевых каналов и СИОЗС).

§ 2.4. Статистическая обработка материала

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2016, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовали методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчётом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %). Статистическую значимость полученных измерений при сравнении средних величин определяли по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). За статистически значимые

изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$. Статистическая значимость для качественных величин вычисляли с помощью χ^2 критерий (хи-квадрат) и z-критерий (Гланц С., 1998; Ави́ва Петри, Кэролайн Сэбин, 2009) по следующей формуле:

$$z = (p_1 - p_2) \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{p(1-p) \cdot (n_1 + n_2)}}$$

где $p_1 = \mu_1/n_1$ и $p_2 = \mu_2/n_2$ сравниваемые опытные частоты, а $p = (\mu_1 + \mu_2)/(n_1 + n_2)$ средняя частота появления признака по обеим группам.

Глава III. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЁННЫХ ФОРМ МИГРЕНИ

§3.1. Анализ причинно-следственных факторов развития осложнённых форм мигрени

Провоцирующими факторами мигренозных пароксизмов, как для основной, так и для сравнительной групп, явились стрессовая ситуация, резкие запахи, пищевые и шумовые факторы, метеофакторы, физическая нагрузка и приём алкоголя, не имея достоверных отличий между собой, в то время, такие эндогенные факторы, как катаменальный фактор, приём контрацептивов, отсутствие адекватной терапии и резистентность боли к применяемым препаратам достоверно чаще встречались в основной группе, и нередко становились причиной обострения и усугубляли клиническое течение мигренозных приступов, превалируя при хронической мигрени ($P < 0,01$), мигренозном инсульте ($P < 0,01$) и мигренозной энцефалопатии ($P < 0,01$). При мигренозном статусе и мигренозном инсульте приём контрацептивов статистически чаще приводил к обострению тяжелых мигренозных пароксизмов с длительностью до трех суток, и нередко развитием острых гипоксических состояний головного мозга ($P < 0,01$)

Факторы, провоцирующие приступы мигрени

Таблица 3.1

Показатели	НОМ (n=85)		MS (n=79)	
	абс	%	абс	%
Стресс	22	25,9	16	20,3
Переутомление	18	21,2	18	22,8
Физическая нагрузка	22	25,9	25	31,6
Нарушение сна	19	22,4	27	34,2*
Катаменальный фактор	24	28,2	32	40,5*
Резкие запахи	26	30,6	18	22,8
Метеофакторы	17	20,0	12	15,2
Приём алкоголя	11	12,9	14	17,7*
Пищевые факторы	15	17,6	11	13,9
Прием контрацептивов	22	25,9	31	39,2**
Световые эффекты	19	22,4	24	30,4*
Шумовые эффекты	28	32,9	21	26,6
Отсутствие адекватной терапии	13	15,3	21	26,6*
Резистентность к препаратам	20	23,5	26	32,9*

Примечание: - различия относительно НОМ значимы (* - $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$)

При анализе изучили наличие наследственной предрасположенности больных к мигрени. Практически у всех исследуемых имелись родители, страдающие мигренью, с достоверным превалированием у больных основной группы ($P<0,001$). В наследственном факторе превалировала женская линия – 156 (57,8%), мужчин отцов, страдающих от мигренозных головных болей, было в 2,4 раза меньше, чем матерей с мигренью, составляя 57 (21,1%) ($P<0,001$). Необходимо отметить, что у больных с мигренозными инсультами

отцов, страдающих мигренью выявлено в 2 раза больше, по сравнению с отцами из группы сравнения ($P<0,01$). Тем самым, у пациентов, чьи оба родителя страдали мигренью приступы ауры и гемикрании наблюдались в 2 раза чаще ($P<0,01$), проявлялись тяжелее и длительнее, чем у пациентов, которых страдал один родитель (табл.3.2).

При анализе изучили наличие наследственной предрасположенности больных к мигрени. Практически у всех исследуемых имелись родители, страдающие мигренью, с достоверным превалированием у больных основной группы ($P<0,001$). В наследственном факторе превалировала женская линия – 156 (57,8%), мужчин отцов, страдающих от мигренозных головных болей, было в 2,4 раза меньше, чем матерей с мигренью, составляя 57 (21,1%) ($P<0,001$). Необходимо отметить, что у больных с мигренозными инсультами отцов, страдающих мигренью выявлено в 2 раза больше, по сравнению с отцами из группы сравнения ($P<0,01$). Тем самым, у пациентов, чьи оба родителя страдали мигренью приступы ауры и гемикрании наблюдались в 2 раза чаще ($P<0,01$), проявлялись тяжелее и длительнее, чем у пациентов, которых страдал один родитель.

Таблица 3.2

Группы	Мать		Отец		Оба родителя		Общее кол-во	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
НОМ (n=36)	14	37,6	5	12,9	6	16,5	25	67,1
MS(n=49)	17	34,2	9	17,7	15	30,4*	41	82,3*

Таким образом, анализ причинно-следственных факторов при осложнённых формах мигрени подтвердил полиэтиологичность и полиморфизм патогенеза мигрени. Экзогенные являются факторами-провокаторами мигренозных приступов, как при неосложнённых, так и при осложнённых формах мигрени, в то время как эндогенно-обусловленные факторы потенцируют развитие и усугубляют течение сосудистых

осложнённых форм мигрени. Генетическая обусловленность является основным детерминантом развития сосудистых осложнённых форм мигрени, что требует необходимость профилактических мер в ранних стадиях заболевания.

§3.2. Клинико-неврологический анализ особенностей течения больных с осложненными формами мигрени

При анализе клинического течения осложнённых форм мигрени учитывали длительность заболевания, продолжительность и частоту приступов, а также наличие светлых промежутков между мигренозными пароксизмами (табл. 3.3).

Таблица 3.3

Клиническое течение осложнённых форм мигрени

Группа больных	Длительность заболевания (год)	Продолжительность приступа	Частота приступа (3 мес)	Светлые промежутки (день)
НОМ (n=36)	4,2±0,23	5,8±0,23 (час)	6,9±0,12	8,9±0,65
MS(n=49)	7,9±0,39***	58,2±1,9*** (час)	4,1±0,09***	18,2±0,47***

Примечание: - различия относительно НОМ значимы (* - $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$)

При анализе клинического течения заболевания более продолжительный анамнез оказался у больных основной группы, достоверно отличаясь от группы сравнения ($P<0,001$); За счёт длительных приступов частота пароксизма в основной группе оказалась достоверно реже по сравнению с группой НОМ ($P<0,001$), несмотря на длительные светлые промежутки между пароксизмами у больных с мигренозным статусом ($P<0,001$) отмечалось тяжелое течение приступов.

Таблица 3.4

Количество больных, поступивших с мигренозной аурой

Группы	Зрительная		Двигательная		Сенсорная		Общее кол-во	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
НОМ (n=36)	7	20,0	2	3,5	5	12,9	14	36,5
MS(n=49)	10	19,0	4	7,6	4	7,6	18	34,2

Примечание - различия относительно НОМ значимы (* - $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$)

При НОМ аура длилась до 30 мин, в то время как в основной группе она продолжалась 45-60 мин ($P<0,001$).

Больные, страдающие мигренью с аурой (МА) детского возраста отличались наиболее длительной аурой (до 40-45 мин), тяжелым течением клиники заболевания, превалировала зрительная аура в виде зрительно-сенсорных симптомов – синдрома «Алисы в стране чудес», на фоне которого, практически постоянно возникали генерализованные судороги с потерей сознания.

Зрительная аура превалировала сенсорную ауру в 2 раза ($P<0,01$) и двигательную ауру в 3 раза ($P<0,001$) в общей выборке групп. Частота ауры при мигренозном статусе практически не отличалась от группы сравнения.

Анализ состояния тяжести больных с мигренью распределился следующим образом (табл.3.5)

Таблица 3.5

Состояние тяжести больных с мигренью

Группы	Относительно удовлетворительное		Средней тяжести		Тяжелое		Судороги	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
НОМ (n=36)	21	57,6	11	30,6	1	2,8	3	8,3
MS (n=49)	5	10,2***	22	44,9**	10	22,4***	13	26,5***

Примечание - различия относительно НОМ значимы (* - $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$)

Относительно удовлетворительное состояние наблюдалось практически у половины больных группы сравнения, средняя тяжесть состояния превалировала при мигренозном статусе ($P < 0,01$), по сравнению НОМ. Тяжесть состояния была обусловлена интенсивностью и длительностью головных болей при мигренозных приступах.

Таким образом, мигрень, не зависимо от вариантов её течения имеет большую вероятность трансформирования мигренозных пароксизмов в развернутое острое или хроническое сосудистое осложнение. Предопределяющим и отягощающим фактором для подобного механизма является наличие ауры, длительный анамнез, частота и продолжительность приступа, укорочение времени светлых промежутков между приступами, доказательством того явилось более частое развитие инсульта на фоне хронической мигрени (52,8%). Из анализированного следует, что клиническое течение осложнённых форм мигрени у более молодых протекает тяжелее, которое, по-видимому, связано с отсутствием адаптационных механизмов кровотока мозговых структур к условиям гипоксии, обусловленная резким снижением кровотока в головном мозге в период мигренозных пароксизмов. Развитие судорожной симптоматики и нарушение сознания на фоне очередных мигренозных пароксизмов предопределяет тяжесть клинического течения мигрени. Всё это требует правильного подхода к диагностике и дифференцированной терапии осложнённых форм мигрени.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ, НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫХ И НЕЙРОЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ОСЛОЖНЁННЫХ ФОРМ МИГРЕНИ

§4.1. Электроэнцефалографические изменения головного мозга при осложнённых формах мигрени

ЭЭГ взрослого человека индивидуальна, в ней в определенной степени отражены его личностные особенности и патологические состояния как церебрального, так и соматического генеза. С целью оценки функционального состояния биоэлектрических потенциалов ЦНС проведено изучение суммарной биоэлектрической и функциональной активности поверхностных и глубинных структур головного мозга. Исследование проведено на основании классификации Е.А. Жирмунской и В.С. Лосева [60] в основной и группе сравнения (табл. 4.1).

Таблица 4.1

Особенности биоэлектрической активности головного мозга
при мигрени

Типы ЭЭГ	НОМ (n=36)		MS (n=49)	
	абс	%	абс	%
Организованный	9	25,6	6	11,4*
Гиперсинхронный	14	37,7	8	16,5**
Десинхронный	9	24,7	12	24,1
Выраженный дезорганизованный	3	8,2	14	29,1**
Грубый дезорганизованный	1	3,5	9	19,0**

Примечание: - различия относительно НОМ значимы (* - $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$)

При визуальном анализе фоновой записи у больных НОМ наблюдали спонтанные изменения амплитуды (плавное нарастание и снижение) с образованием характерных для организованного типа ЭЭГ «веретен» альфа-ритма (табл.4.2).

Таблица 4.2

Визуальный анализ биоэлектрической активности мозга

Группа боль-х	Организованный тип		Фоновые пароксизмы		Фотопароксизмы		Г/вентиляционные пароксизмы		Билатеральные вспышки	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
НОМ (n=36)	28	78,6	0	0,0	3	7,1	3	7,1	0	0,0
MS (n=49)	10	21,2**	13	27,3**	18	36,4**	19	39,4**	6	12,1*

Примечание: - различия относительно НОМ значимы (* - $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$)

Длительность альфа-ритма колебался от 2,5 до 7 секунд. При приступах мигрени амплитуда альфа-ритма снижалась, что, по-видимому, была связана ноцицептивным раздражением коры больших полушарий. Бета-активность была симметричной по амплитуде, достигая до 3–5 мкВ в обоих полушариях, имея асинхронный, аperiodичный тип. Индекс бета-активности в лобных отделах достигал 96%. Выявлялись специфические изменения низкочастотного бета-1 ритма у 5 (11,9%) пациентов. Важно отметить, что при пробах с гипервентиляцией и фотостимуляцией у 3 (7,1%) наблюдали появление пароксизмальной активности в передне- и средневисочных областях головного мозга на стороне частой гемикрании.

Как и в группе НОМ, при мигренозном статусе отмечали снижение амплитуды и нерегулярность альфа-ритма, преобладание быстрых волн, сглаженность зональных различий. Пароксизмальная активность в фоне в виде единичных вспышек острых волн определялась в 18 (27,3%) случаях, из

них 12 (18,2%) пациентов страдали «Мигренью с аурой». При ритмичной фотостимуляции количество больных с фотопароксизмальной активностью увеличилось в 1,3 раза ($P>0,05$), составляя 24 (36,4%) случаев, на частотах 16-20-24 Гц. При проведении пробы с гипервентиляцией (ГВ) выявлялась пароксизмальная активность у 26 (39,4%) больных, которая была представлена в основном билатеральными вспышками, появлением высокоамплитудных альфа-, тета-, и дельта волн, преимущественно в лобных и лобно-височных отделах, повышение синхронизации биоэлектрической активности и более медленное восстановление биоритмики на стороне боли

Следовательно, анализируя вышесказанное определили, что легкие регуляторные изменения в биоэлектрической активности были характерными для группы НОМ. Пароксизмальный тип ЭЭГ превалировал в группе больных с НОМ и мигренозным статусом; Схожими чертами для перечисленных групп были полиморфная активность и признак «извращенного зонального разнообразия», что свидетельствовало о снижении функциональной активности нейронов, находящихся в состоянии адаптационного напряжения, вследствие реактивной ангиодистонии и раздражения коры ноцицептивным действием мигренозных пароксизмов.

При наличии организованного типа ЭЭГ (I-тип) риск развития ишемии мозга равняется $HRVD=0$ (критерий – выраженный организованный по билатеральным областям α -ритм, частотой 8-13 Гц); при наличии легких изменений – гиперсинхронного II-типа наблюдался низкая степень риска развития сосудистого дефицита, степень риска $HRVD=1,0$ (критерий – появление в одной или нескольких областях головного мозга медленной тета- (4-8 Гц) и дельта-активности (0,3-4 Гц) с амплитудой до 30 мкВ, быстрых асинхронных колебаний на фоне достаточно регулярного альфа-ритма); средняя степень риска $HRVD=3,0$ наблюдался при умеренных изменениях биоэлектрической активности, десинхронном III-типе ЭЭГ (критерий – диффузно выраженная дезорганизация всех ритмов, появление без

доминантной кривой, при низком амплитудном уровне не выше 30–35 мкВ, альфа-активность нерегулярная, бета-активность нестабильная, характерное появление низкоамплитудной медленной активности). Выраженный дезорганизованный IV-тип ЭЭГ, относился к высокой степени риска развития ишемии мозга HRVD=5,0 (критерий – отсутствие зональных различий биоэлектрических ритмов при наличии грубых нерегулярных патологических компонентов: β -ритм – 13-25Гц, δ -ритм – 4-8Гц;). Наличие грубого дезорганизованного – V типа относился к очень высокой степени риска развития ишемии мозга HRVD=5,0+ (критерий – появление грубых нерегулярных патологических компонентов с четкой зональностью поражения: наличие тета- (4-8 Гц) и дельта- (0,3-4 Гц) ритмов). Высокой степенью риска (HRVD=5,0) страдали 30,2%, очень высокой степенью риска (HRVD=5,0+) 22,3% пациентов из основной группы (табл. 4.3).

Таблица 4.3

Прогностическая система острого цереброваскулярного дефицита при мигрени

Типы ЭЭГ	Группы больных			
	НОМ (n=36)		MS (n=49)	
	абс	%	Абс	%
I-тип	15	40,5	5	10,6*
II-тип	15	40,5	10	21,2*
III-тип	3	9,5	9	18,2**
IV-тип	2	4,8	16	31,8***
V-тип	1	2,4	9	18,2**

Примечание: - различия относительно НОМ значимы (* - $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$)

§4.2. Особенности гемодинамики у больных с осложненными формами мигрени по данным УЗДГ

Выбор оптимальной терапии для снижения условий развития сосудистых осложнений невозможно без знаний состояния гемодинамики церебральных артерий, в связи с чем, наряду с изучением клинко-неврологических и биоэлектрических изменений мозга, проведена оценка качественного, количественного анализа и церебральной вазомоторной реактивности с помощью УЗДГ у больных с мигренью. Определяли состояние ауторегуляции церебральных сосудов, резервные возможности головного мозга, функционирование коллатералей и уровень перфузии мозга путем проведения функциональной пробы (компрессия ОСА) и вычисления коэффициента Овершута (КО). Количественный анализ проводился с учетом линейной скорости кровотока (ЛСК), определением общей и локальной гемодинамики мозга, тогда как при качественном анализе изучали эластические свойства, тонус сосудов, наличие ангиоспазма, стенозов, окклюзии, атеросклеротических бляшек (АСБ).

Таблица 4.4

Показатели УЗДГ БЦС у больных с неосложненными мигренями

Артерия		Допплерографические показатели							
		V _{max}	V _{min}	V _{med}	Ri индекс Пурселлота	Pi индекс Гослинг а	ISD индекс Стюарта	SB	КА %
ОСА	Dex	71,5	20,8	46,2	0,71	1,10	3,49	0,53	12,0
	Sin	81,3	23,1	52,2	0,72	1,12	3,52	0,55	
НСА	Dex	84,2	18,3	51,3	0,78	1,29	4,60	0,58	7,13
	Sin	78,2	19,8	41,3	0,75	1,41	3,95	0,57	
ВСА	Dex	82,8	38,4	60,6	0,54	0,73	1,82	0,25	0,5
	Sin	79,4	37,8	58,6	0,52	0,71	2,39	0,40	
ПА	Dex	66,7	23,2	45,0	0,65	0,97	2,88	0,52	3,0
	Sin	68,6	22,6	45,6	0,67	1,01	3,04	0,53	
НБА	Dex	42,1	18,2	30,2	0,57	0,79	2,31	0,32	3,3
	Sin	40,7	21,2	31,0	0,48	0,63	1,92	0,25	

Согласно таблице 4.4, в группе сравнения ЛСК во всех сосудах в среднем была в пределах физиологической нормы. Однако, у 20 (47,6%) пациентов в НСА V_{\max} был повышен при низком V_{\min} , тем самым показатели индекса Пурселлота (Ri), Гослинга (Pi) и Стюарта увеличивались, означая повышение тонуса и упруго-эластических свойств сосудов, с соответственным снижением индекса спектрального расширения (SB). В системе ВСА наблюдали одновременное повышение как систолического (V_{\max}), так и диастолического кровотока (V_{\min}), с снижением индекса Пурселлота (Ri), Гослинга (Pi) и Стюарта у 7 (16,7%) больных. В ПА достоверно часто отмечали повышение тонуса с высокими показателями Ri, Pi у 36 (42,4%) пациентов. Сочетание гипертонуса в одних и гипотонуса в других сосудах показывало их дистонию, в то время как, нормальные показатели ЛСК, Ri, Pi и ISD во всех сосудистых бассейнах вне приступа мигрени объясняли нормальную деятельность ауторегуляции церебральных сосудов.

Таблица 4.5

Показатели ТКДГ при неосложнённых мигренях

Артерия		Допплерографические показатели							КА %
		V_{\max}	V_{\min}	V_{med}	Ri индекс Пурселлота	Pi индекс Гослинга	ISD индекс Стюарта	SB	
СМА	Dex	88,5	57,9	73,2	0,35	0,42	1,53	0,17	5
	Sin	93,1	61,6	61,7	0,34	0,51	1,51	0,21	
ПМА	Dex	83,2	42,4	62,8	0,49	0,65	1,96	0,37	0,1
	Sin	83,9	40,2	62,1	0,52	0,70	2,10	0,38	
ЗМА	Dex	78,4	39,5	59,0	0,50	0,66	2,00	0,51	0,3
	Sin	78,2	41,5	59,9	0,47	0,61	1,88	0,46	

По данным ТКДГ (табл.4.5) систолический и диастолический кровотоки в ПМА были повышены у 6 (7,1%) пациентов, их снижение в ЗМА наблюдали у 12 (14,1%) пациентов. Венозная дисциркуляция наблюдалась у 8 (9,4%) пациентов. Во время приступа отмечалось снижение показателей R_i и P_i указывая на снижение тонуса внутримозговых сосудов.

При мигренозном статусе, как и при НОМ в сосудах БЦА статистически значимых изменений кровотока не наблюдали, в то время, как в период приступов, при наличии очаговой неврологической симптоматики и ауры выявляли асимметрию сторон в НСА у 24 (30,4%) пациентов с КА 18-22%, повышение ЛСК у 68 (86,1%) больных, при этом у 13 (16,5%) отмечалось одновременное повышение как V_{max} , так и V_{min} , у 55 (69,6%) изолированно повышался V_{min} , однако при этом во всех случаях наблюдались низкие показатели индекса Пурселлота, Гослинга и Стюарта (табл.4.6).

Таблица 4.6

Показатели УЗДГ БЦС при мигренозном статусе

Артерия		Допплерографические показатели							
		V _{max}	V _{min}	V _{med}	Ri индекс Пурселлот а	Pi индекс Гослинг а	ISD индекс Стюарт а	SB	КА %
ОСА	dex	82,0	48,2	65,1	0,41	0,52	1,70	0,21	3,2
	sin	79,4	43,4	61,4	0,45	0,59	1,83	0,23	
НСА	dex	67,1	32,6	49,9	0,51	0,58	2,06	0,26	3,3
	sin	64,9	34,2	49,6	0,47	0,62	1,90	0,24	
ВСА	dex	78,4	42,4	60,4	0,47	0,60	1,95	0,23	2,6
	sin	76,4	41,4	58,9	0,46	0,59	1,03	0,23	
ПА	dex	47,6	32,6	40,1	0,32	0,37	1,46	0,16	8,8
	sin	52,2	29,4	40,8	0,44	0,56	1,78	0,22	
НБА	dex	40,9	19,2	30,1	0,53	0,72	2,13	0,26	1,47
	sin	40,3	18,0	29,2	0,55	0,76	2,24	0,28	

На стороне болевого синдрома у 24 (30,4%) больных наблюдалось повышение V_{\max} в ПА на 25-30%, при этом V_{\min} поднимался всего на 13,6%, а индекс Пурселлота снижался на 8,3%, индекс спектрального расширения увеличивался на 22,4%, придавая умеренную турбулентность току крови. У 18 (22,8%) больного наблюдали повышение тонуса сосудов в ВСА, за счёт снижения V_{\min} , при сохранности V_{\max} в пределах физиологической нормы. При снижении ЛСК на одной из сторон, на контралатеральной стороне отмечалось усиление скорости как максимального, так и минимального кровотока на 25-30%, однако индекс периферического сопротивления Пурселлота (R_i), Гослинга (P_i) и Стюарта (ISD) снижались, а снижение индекса спектрального расширения (SB) приводило к легкой турбулентности.

В интракраниальных сосудах усиление ЛСК и повышение тонуса наблюдалось преимущественно в ПМА у 62 (78,5%), в СМА у 11 (13,9%) и в ЗМА у 6 (7,6%) пациентов, преимущественно за счет повышения V_{\max} и V_{\min} , в то время как снижение ЛСК в ЗМА наблюдали у 26 (32,9%) больных, при этом периферическая сопротивляемость, тонус (R_i) и упруго-эластические свойства сосудов (P_i) снижались ($<0,57$) у 20 (25,3%) пациента (табл.4.7).

Таблица 4.7

Показатели ТКДГ при мигренозном статусе (n=39)

Артерия		Доплерографические показатели							
		V _{max}	V _{min}	V _{med}	Ri Пурсел лота	Pi индекс Гослинга	ISD индекс Стюарта	SB	КА %
СМА	Dex	86,2	47,8	67,0	0,45	0,57	1,80	0,22	4,6
	Sin	82,4	44,3	63,4	0,46	0,60	1,86	0,23	
ПМА	Dex	69,9	36,0	53,0	0,49	0,64	1,94	0,24	7,4
	Sin	64,7	32,7	48,7	0,50	0,66	1,98	0,25	
ЗМА	Dex	63,8	29,7	46,8	0,53	0,73	2,15	0,27	3,6
	Sin	66,2	31,4	48,8	0,53	0,71	2,11	0,26	

У 28 (35,4%) больного с мигренозным статусом выявили венозную дисциркуляцию в основной артерии. Допплеровская спектрограмма имела параболическую форму, с высоким диастолическим составляющим и низким индексом циркуляторного сопротивления, однако при этом волна была четкой и гладкой без шероховатостей.

Допплерографические показатели при хронической мигрени показали снижение кровотока по экстракраниальным отделам ОСА на 15-18% по сравнению НОМ и мигренозным статусом, без значимой асимметрии сторон (табл.4.8). При анализе данных статистическое снижение индексов Пурселлота (на 30%), Стюарта (на 40-45%) и Гослинга (на 15-20%) в исследуемых сосудах подтверждало ухудшение периферической сопротивляемости, тонуса

Наличие изменений тонуса церебральных сосудов по гипо- и гипертоническому типу одномоментно, подтверждало наблюдения многих исследователей [61] о фазности течения мигрени в зависимости от обострения и ремиссии мигренозного пароксизма, и имеющейся дистонии как в экстракраниальных, так и в интракраниальных сосудах. Индекс Стюарта (циркуляторного сопротивления) зависел от максимальной и минимальной скорости кровотока, а индекс спектрального расширения от скорости максимальной интенсивности потока – чем меньше был максимальный поток, тем выше был данный показатель, что сопровождалось появлением турбулентности кровотока в исследуемом сосуде.

Кроме того, основная группа отличалась от группы сравнения наличием венозной дисциркуляции до 80,0% случаев, и снижением кровотока в вертебробазилярной артериальной системе в группе больных с хронической мигренью, мигренозным инсультом и мигренозной энцефалопатией.

Таблица 4.8

Гемодинамические изменения церебральных сосудов при мигрени

Показатели	НОМ (n=85)		MS (n=79)	
	абс	%	абс	%
Гиперперфузия	16	18,8	38	48,1**
Повышение тонуса				
ОСА	-	-	-	-
НСА	20	47,6	68	86,1**
ВСА	7	16,7	5	6,3*
ПА	36	42,4	24	30,4
СМА	-	-	6	7,6
ПМА	6	7,1	62	78,5**
ЗМА	-	-	6	7,6
Снижение тонуса				
Гипоперфузия	4	9,5	6	15,4*
Снижение тонуса				
ОСА	-	-	-	-
НСА	-	-	-	-
ВСА	-	-	-	-
СМА	-	-	-	-
ПМА	-	-	-	-
ЗМА	12	14,1	12	30,8*
Венозная Дисцир-ция	8	9,4	28	35,4**
ВБН	-	-	-	-

Примечание: - различия относительно НОМ значимы (* - $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$)

Полученные результаты предопределили изучение ауторегуляторных способностей мозговых сосудов, что стало предметом прогнозирования острых и хронических ишемий головного мозга при мигрени. Был определён коэффициент Овершута (КО), путем надавливания ОСА и регистрации кровотока в СМА ипсилатеральной стороны, нормальное значение которого составляло $N=1,23-1,54$ (табл.4.15)

Сравнительный анализ коэффициента Овершута

Группа больных		V1 мм/сек	V2 мм/сек	Коэффициент т снижения кровотока %	V3 мм/сек	Коэффициент т повышения кровотока %	КО
НОМ	Dex	84,5	53,6	36,6	106,6	49,7	1,26
	Sin	91,1	51,1	43,9	112,6	54,1	1,24
MS	Dex	86,2	62,3	27,7	87,8*	29,0*	1,02
	Sin	82,4	59,6	27,7	83,6*	28,7*	1,01

Примечание: - различия относительно НОМ значимы (*- $P < 0,05$, **- $P < 0,01$, ***- $P < 0,001$)

Статистически уступая НОМ (50-55%) ($P < 0,05$), что показывало снижение реактивных способностей церебральных артерий за счет их гипотонии. КО имел достоверную разницу по сравнению с группой НОМ уступая на 19% при мигренозном статусе ($P < 0,05$), и 20-22% при хронической мигрени ($P < 0,05$). КО при этом уступал группе сравнения на 20-23%, показывая слабость резервных способностей церебральных сосудов (рис.4.10).

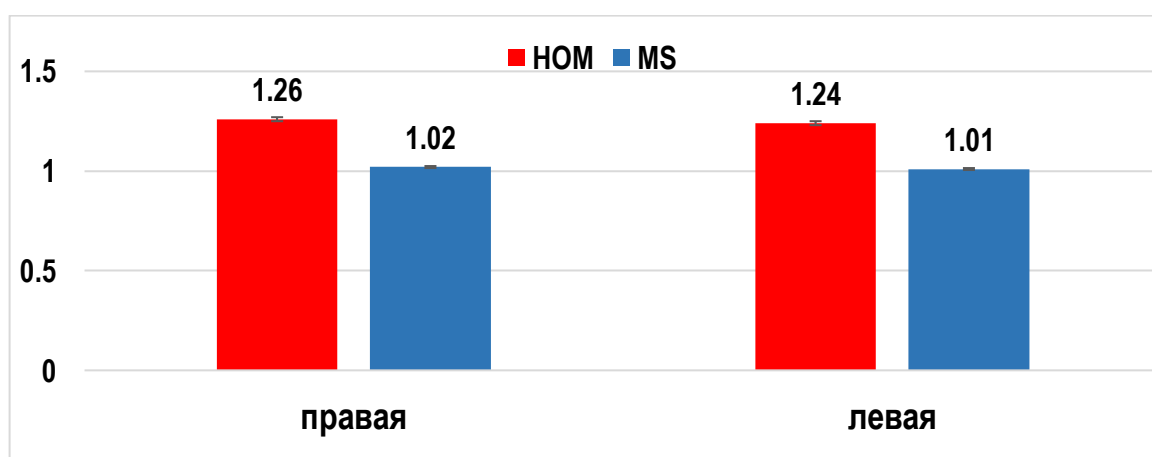


Рис.4.10 Значение КО у больных с осложненными формами мигрени

Наблюдаемые признаки: снижение индексов резистивности Пурселлота (R_i) $< 0,57$ ($N=0,57-0,67$), пульсативности Гослинга (P_i) до 50%, $< 1,05$ ($N=1,05-1,17$), определяющие тонус, реактивные способности и

сопротивляемость (периферическую и циркуляторную) сосудистой стенки, а также снижение КО на 20-30%, $<1,23$ ($N=1,23-1,54$), определяющий резервные способности ауторегуляции сосудов мозга, наличие венозной дисциркуляции при этом, доказывают снижение адаптационно-компенсаторных механизмов, прогнозируя острый и хронический дефицит церебрального кровотока, приводящие к цереброваскулярным осложнениям, которые имеют тесную взаимосвязь с биоэлектрической активностью, неврологическими, когнитивными, психоэмоциональными дисфункциями при осложнённых формах мигрени.

Согласно таблице 4.11, гиперперфузия головного мозга достоверно чаще наблюдалась при мигренозном статусе ($P<0,01$), меньше при мигренозном инсульте ($P>0,05$), в то время как, гипоперфузия превалировала при хронической мигрени ($P<0,01$), мигренозной энцефалопатии ($P<0,001$) и мигренозном инсульте ($P<0,001$).

Характерной особенностью межгрупповых различий была повышение тонуса сосудов с наличием признаков гиперперфузии в бассейне НСА и ПМА при мигренозном статусе, снижение тонуса в ЗМА с превалированием гипоперфузии мозга у больных с хронической мигренью, снижение тонуса и кровотока в ЗМА, наличие асимметрии кровотока в сосудах с гипоперфузией при мигренозном инсульте, а также снижение тонуса в НСА и ПМА с преобладанием гипоперфузии при мигренозной энцефалопатии.

Кроме того, основная группа отличалась от группы сравнения наличием венозной дисциркуляции до 80,0% случаев, и снижением кровотока в вертебробазилярной артериальной системе в группе больных с хронической мигренью, мигренозным инсультом и мигренозной энцефалопатией.

Таблица 4.11

Гемодинамические изменения церебральных сосудов при мигрени

Показатели	НОМ (n=36)		MS (n=49)	
	абс	%	абс	%
Гиперперфузия	7	18,8	23	48,1**
Повышение тонуса				
ОСА	-	-	-	-
НСА	17	47,6	42	86,1**
ВСА	6	16,7	3	6,3*
ПА	15	42,4	15	30,4
СМА	-	-	4	7,6
ПМА	3	7,1	38	78,5**
ЗМА	-	-	4	7,6
Гипоперфузия	3	9,5	8	15,4*
Снижение тонуса				
ОСА	-	-	-	-
НСА	-	-	-	-
ВСА	-	-	-	-
СМА	-	-	-	-
ПМА	-	-	-	-
ЗМА	5	14,1	15	30,8*
Венозная Дисцир-ция	3	9,4	17	35,4**
ВБН	-	-	-	-

Примечание: - различия относительно НОМ значимы (* - $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$)

Полученные результаты предопределили изучение ауторегуляторных способностей мозговых сосудов, что стало предметом прогнозирования острых и хронических ишемий головного мозга при мигрени. Был определён коэффициент Овершута (КО), путем надавливания ОСА и регистрации

кровотока в СМА ипсилатеральной стороны, нормальное значение которого составляло $N=1,23-1,54$ (табл.4.12)

Таблица 4.12

Сравнительный анализ коэффициента Овершута

Группа больных		V1 мм/сек	V2 мм/сек	Коэффициент т снижения кровотока %	V3 мм/сек	Коэффициент нт повышения кровотока %	КО
НОМ	Dex	84,5	53,6	36,6	106,6	49,7	1,26
	Sin	91,1	51,1	43,9	112,6	54,1	1,24
MS	Dex	86,2	62,3	27,7	87,8*	29,0*	1,02
	Sin	82,4	59,6	27,7	83,6*	28,7*	1,01

Наблюдаемые признаки: снижение индексов резистивности Пурселлота (R_i) $<0,57$ ($N=0,57-0,67$), пульсативности Гослинга (P_i) до 50%, $<1,05$ ($N=1,05-1,17$), определяющие тонус, реактивные способности и сопротивляемость (периферическую и циркуляторную) сосудистой стенки, а также снижение КО на 20-30%, $<1,23$ ($N=1,23-1,54$), определяющий резервные способности ауторегуляции сосудов мозга, наличие венозной дисциркуляции при этом, доказывают снижение адаптационно-компенсаторных механизмов, прогнозируя острый и хронический дефицит церебрального кровотока, приводящие к цереброваскулярным осложнениям, которые имеют тесную взаимосвязь с биоэлектрической активностью, неврологическими, когнитивными, психоэмоциональными дисфункциями при осложнённых формах мигрени.

§4.3. Результаты МРТ исследования больных с осложненными формами мигрени

Как показали проведенные клинические исследования и анализ литературных данных, для постановки диагноза «Мигрень» достаточно

провести тщательный сбор жалоб, анамнеза и исследование неврологического статуса. Однако, выявленные очаговые неврологические симптомы, наличие у больных затяжных, атипичных ГБ с нетипичной локализацией, особенно при осложнённых вариантах заболевания предопределило необходимость проведения МРТ головного мозга. Данный метод позволил провести дифференциальную диагностику между органическими, сосудистыми, а в единичных случаях и врожденными патологиями головного мозга, приводящие к структурно-метаболическим изменениям его вещества.

Так, повышение МР-сигнала в лобной, теменной и затылочной области превалировало у больных с мигренозным статусом – 9 (11,4%). Углубление борозд конвексительной поверхности головного мозга было выявлено у 39 (45,7%) больных, из общего количества обследованных, при котором количество пациентов с мигренозным статусом было в 1,8 раза ($P < 0,05$), больше по сравнению с группой НОМ (табл.4.17). В 24,1% случаях оно локализовалось в лобной и височной области, в 13,0% случаях в теменной и затылочной области, а в остальных 8,6% случаях оно было диффузным.

В основной группе, также, как и в группе сравнения зрительная хиазма располагалась центрально, сдавлений и деформаций в её структуре не наблюдали ни в одном случае. Видимая часть ВСА была симметричной с двух сторон, без деформаций и изменений в просвете. Сосцевидные отростки височных костей имели нормальный МР-сигнал с двух сторон, без деформаций и асимметрий. Томографическая структура мозолистого тела и внутренней капсулы не имела диагностических особенностей.

Таблица 4.14

МРТ-признаки головного мозга при осложнённых формах мигрени

МРТ признаки	НОМ (n=36)		MS (n=49)	
	абс	%	абс	%
Единич.субкортик. очаги гиперинтенсив.	5	14,1	17	34,2**
Единич.перивентри к. очаги гиперинтенсив.	3	7,1	12	24,1**
Множ.субкортик.оч аги гиперинтенсив.	-	-	4	7,6
Множ.перивентрик. очаги гиперинтенсив.	-	-	2	3,8
Углубление конвексит. борозд	8	22,4	20	40,5*
Асимметрия боковых желудочков	3	9,4	9	19,0*
Расширение боковых желудочков	1	2,4	2	5,1*
Сужение боковых желудочков	5	14,1	8	16,5
Сужение 3- желудочка	6	16,5	10	21,5
Очаг ишемии с перифокальным отеком	-	-	-	-
Расширение субарахн. пространства	9	28,2	22	45,6
Расширение пространства Робина-Вирхова	9	25,9	21	43,0
Наличие кист	1	1,2	1	2,5

Выявленные кисты задней черепной ямки и височной области у небольшого количества больных (1,4%) в общей выборке не являлись патогномичным признаком для мигрени, так как они имели врожденный генез, и внезапной находкой при МРТ, анамнез заболевания не совпадал с имеющейся патологией. Средние размеры гипофиза были равны при мигренозном статусе 5,0х9,4 мм. Воронка гипофиза во всех случаях располагалась центрально, в структуре аденогипофиза и нейрогипофиза патологических изменений не отмечалось, следовательно, нами было исключена патология гипофиза в формировании мигренозных пароксизмов.

Отмечалось отсутствие изменений в цистернах мозга, пещеристых синусах, в их полостях. В гайморовой и других прилежащих околоносовых пазухах выявлен полип как томографическая находка у 6 (1,62%), остаточное воспаление (в виде кисты гайморовой пазухи) всего у 18 (4,9%) случаев среди всех обследованных больных с мигренью, и, при тщательном обследовании данные изменения не имели диагностическую значимость, после консультации ЛОР было рекомендовано лечение по основному заболеванию.

При исследовании области орбиты глазные яблока, содержимое стекловидного тела, хрусталик, зрительные нервы и ретробульбарная жировая клетчатка были без патологического МР-сигнала.

Диагностическую ценность имело расширение пространства Робина-Вирхова, которое выявилось у 179 (48,4%) среди всех обследованных.

Томографическими находками были и выявленные признаки, в виде mega cysterna magna у 1 (1,3%) больного с мигренозным статусом, 4 (4,9%) 1 (1,2%) НОМ; киста кармана Ратке что в общем составило 13 (3,5%) обследованных от общего количества больных с мигренью.

У обследованных нами больных отмечалась асимметрия боковых желудочков – неравномерное сужение их полостей, которое достоверно превалировало у больных с мигренозным статусом ($P < 0,05$). Средние

размеры бокового желудочка при этом были равны 4,8х4,8 мм при НОМ, 4,7х4,7 мм при мигренозном статусе. Средний размер 3-желудочка был равен 3,4 мм при мигренозном статусе; 4-желудочек, силвиев водопровод, пластинка четверохолмия не имели патологических МР-сигналов.

У больных, в анамнезе которых отмечались частые и длительные приступы мигрени, а также, при «Мигрень с аурой» вероятность наличия субкортикальных и перивентрикулярных очагов энцефаломалии увеличивалась. Необходимо отметить, что сливающиеся очаги энцефаломалии в субкортикальных отделах головного мозга коррелировали с неврологической очаговой симптоматикой, а подобные очаги в перивентрикулярной области коррелировали с патологией психовегетативного фона.

Таким образом, мигренозные приступы, не зависимо от их вариантов течения, по причине наличия сосудистого компонента, а именно их ангиодистонии, могут формировать мелкие и более крупные очаги энцефаломалии, лакунарные и множественные очаги ишемии, становясь причиной сосудистой дегенерации структур головного мозга. С определенной точностью можно утвердить, что мигрень является фактором риска формирования цереброваскулярных субклинических и клинических повреждений паренхимы головного мозга, как белого, так и серого его вещества, с развернутой картиной сосудистых неврологических очаговых симптомов, психоэмоциональных, вегетативных и поведенческих дисфункций, подобных энцефалопатии.

ГЛАВА V. ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕБНОГО ПОДХОДА И АНАЛИЗ ПРЕВЕНТИВНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСЛОЖНЕННЫМИ ФОРМАМИ МИГРЕНИ

§5.1. Принципы купирования мигренозных приступов при различных формах мигрени

На основании клинико-неврологических, инструментальных исследований разработали стратегию лечения мигрени и её осложнённых форм (рис.1).

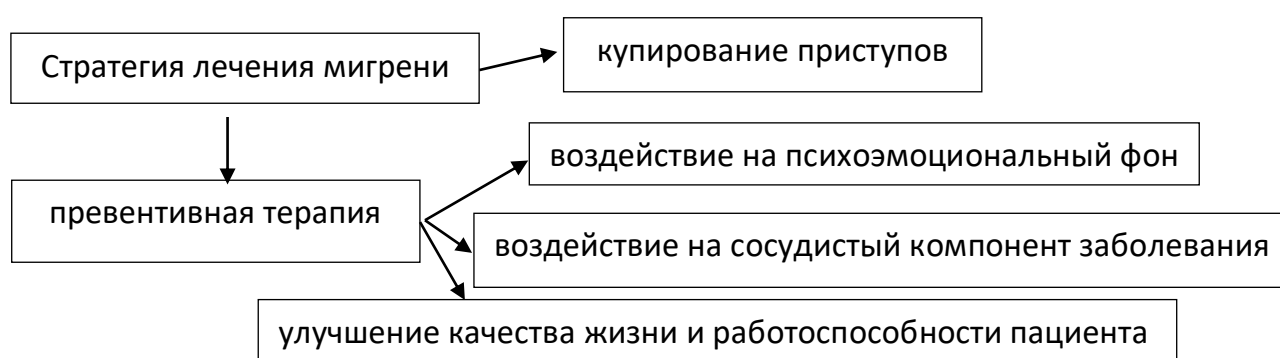


Рис. 5.1 Стратегия лечения мигрени и её осложнённых форм

Лечение проводилось в два этапа – купирование приступов и превентивная терапия в межприступном периоде мигрени. Исходя из стандартов лечения при купировании мигренозного приступа, каждая группа больных была разделена на 3 подгруппы: 1-подгруппа – больные, получившие базисную терапию – препараты триптанов и НПВП; 2-подгруппа – к базисной терапии была добавлена антиконвульсантная терапия (АКТ); 3-подгруппа – больные с тяжелыми, трудно купирующимися мигренозными приступами, получившие АКТ, глюкокортикоиды (ГКС) вместе с традиционной терапией, незначительное количество пациентов из группы неосложнённых мигреней (20,0%) также, отнеслись к 3-подгруппе, для адекватной оценки предлагаемой терапии. Пациентам с выраженной тошнотой и рвотой проводили инъекции метаклопрамида до 4,0 мл, учитывая

рефлекторное нарушение пассажа кишечника во время приступов мигрени. Из препаратов триптана использовали суматриптан, в дозе 100 мг, из НПВП жидкий парацетамол (инфулган) в дозе 1000 мг/100,0 мл готового раствора, из препаратов АКТ – вальпроевую кислоту (ВПК) – конвулекс 1000 мг/5,0 мл, в 100,0 мл физиологического раствора натрия хлорида инфузионно, из ГКС дексаметазон до 12 мг инфузионно. Распределение больных по получаемой терапии показано в таблице 5.1.

Таблица 5.1

Распределение больных на подгруппы, по получаемой терапии во время купирования мигренозного пароксизма

Группа больных		1-подгруппа	2-подгруппа	3-подгруппа
		Триптан± НПВП	Триптан± НПВП±ВПК	НПВП± ВПК±ГКС
НОМ (n=36)	абс	15	14	7
	%	42,4	37,6	20,0
MS (n=49)	абс	17	17	15
	%	35,4	35,4	29,1

Результаты лечения оценивали по коэффициенту качества (КК) назначенной терапии согласно формуле: $КК = (T1-T2)/T1 \times 100\%$, где T1-количество пациентов до лечения; T2-количество пациентов после лечения. При улучшении признаков на 20-30% КК рассматривался как незначительное улучшение, 35-50% как умеренное улучшение, 51% и выше эффективное лечение, а 0-20% КК принимали за неэффективную терапию. Динамику купирования мигренозных приступов анализировали по опроснику ID-migraine, трехмерной, лицевой шкалам боли и клинико-неврологическим изменениям.

При добавлении к базисной терапии АКТ (ВПК) – 2-подгруппа, такие симптомы, как тошнота и рвота при мигренозном статусе, однако по остальным клиническим симптомам отмечались низкие показатели по сравнению с группой НОМ ($КК 50\% >$; $P < 0,05$, $P < 0,01$). (табл.5.2).

Таблица 5.2

Динамика клинического состояния при купировании приступов мигрени по результатам ID-migraine (2-подгруппа)

Группа больных		НОМ (n=32)			MS (n=28)		
		До	п/леч	КК %	До	п/леч	КК %
Тошнота	абс	75	9	68,1	67	10	57,9
	%	88,2	28,1* **		84,8	35,7***	
Однократная рвота	абс	58	6	72,4	34	5	58,4
	%	68,2	18,8* **		43,1**	17,9*	
Множественная рвота	абс	13	1	79,7	45	6	62,5
	%	15,3	3,1*		57,0***	21,4***^	
Фотофобия	абс	39	4	72,8	64	12	47,0
	%	45,9	12,5* **		81,0***	42,9***^	
Фонофобия	абс	84	7	77,8	66	13	44,4
	%	98,8	21,9* **		83,5**	46,4***^	
Сниж. трудоспособн.	абс	75	11	61,0	74	15	42,8
	%	88,2	34,4* **		93,7	53,6**	

Примечание: * - достоверно по сравнению с показателями до лечения (*-
P<0,05, **-P<0,01, ***-P<0,001)

^ - достоверно по сравнению с показателями НОМ после лечения (^ - P<0,05, ^^ - P<0,01)

Наблюдение за интенсивностью головных болей по результатам трёхмерной и лицевой шкалам боли показало достоверное улучшение

результатов проводимой терапии во всех подгруппах, как в группе сравнения, так и в основной группе, однако сопоставление по бальной системе показало клиническое улучшение болевого синдрома в 3-подгруппе, которое подтверждалось по лицевой шкале боли, демонстрирующая интенсивность ГБ (табл. 5.3).

Таблица 5.3

Динамика клинического состояния при купировании приступов мигрени по результатам ID-migraine (3-подгруппа)

Группа больных		НОМ (n=17)			MS (n=23)		
		До	п/леч	КК %	До	п/леч	КК %
Тошнота	абс	75	0	100	67	5	74,4
	%	88,2	0		84,8	21,7 ^{***} _^	
Однократная рвота	абс	58	0	100	34	3	69,8
	%	68,2	0		43,0 ^{**}	13,0 [*]	
Множественная рвота	абс	13	0	100	45	3	77,2
	%	15,3	0		57,0 ^{***}	13,0 ^{***}	
Фотофобия	абс	39	0	100	64	5	73,2
	%	45,9	0		81,0 ^{***}	21,7 ^{***} _^	
Фонофобия	абс	84	2	88,1	66	9	53,2
	%	98,8	11,8 ^{***}		83,5 ^{**}	39,1 ^{**^}	
Сниж. трудоспособн.	абс	75	3	80,0	74	6	72,1
	%	88,2	17,6 ^{***}		93,7	26,1 ^{***}	

Примечание: * - достоверно по сравнению с показателями до лечения (*-P<0,05, **-P<0,01, ***-P<0,001)

[^] - достоверно по сравнению с показателями НОМ после лечения ([^] - P<0,05, ^{^^} - P<0,01)

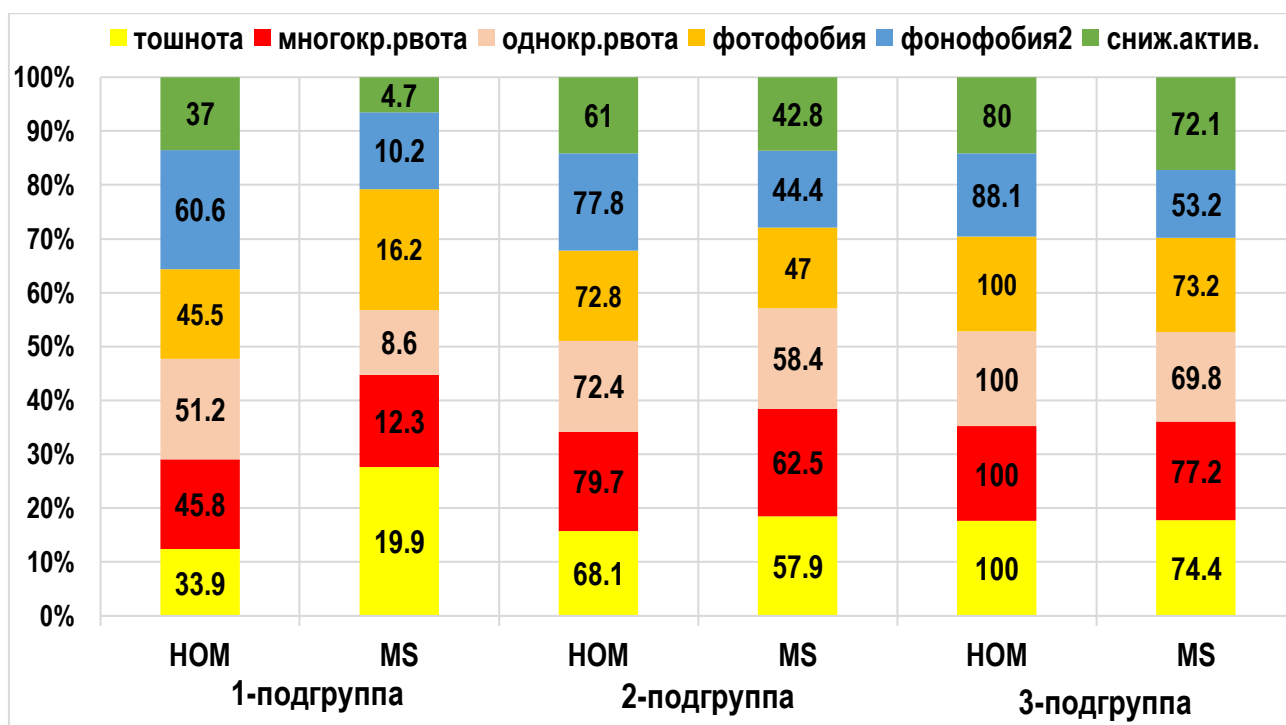


Рис. 5.2 Динамика КК терапии при купировании мигренозного пароксизма по результатам ID-migraine

Таблица 5.4

Динамика интенсивности ГБ при купировании приступов мигрени

Группа		НОМ	MS
ТШБ	До леч	7,7±0,10	9,5±0,07***
	1-п/гр	6,7±0,16^^	7,6±0,11****^^
	2-п/гр	5,4±0,24^^	6,9±0,12****^^
	3-п/гр	1,4±0,12^^	2,5±0,16****^^
ЛШБ	До леч	3,7±0,09	4,8±0,04***
	1-п/гр	3,4±0,10^	3,9±0,07****^^
	2-п/гр	2,8±0,14^^	3,3±0,10****
	3-п/гр	0,41±0,12^^	1,2±0,15****^^

Примечание: *-различия относительно НОМ значимы (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001)

^-достоверно по сравнению с показателями до лечения (^-P<0,05; ^^P<0,01; ^^^-P<0,001)

Коэффициент качества проводимой терапии по данным ТШБ и ЛШБ в 1-подгруппе показал уровень неэффективности купирования во всех обследуемых группах. Во 2-подгруппе наблюдали незначительное улучшение в группах НОМ и мигренозного статуса, и несмотря на относительно тяжелое течение, КК при хронической мигрени оценивалась как умеренное улучшение. В 3-подгруппе КК при купировании интенсивности головных болей оценивался как эффективное лечение (рис. 5.4).

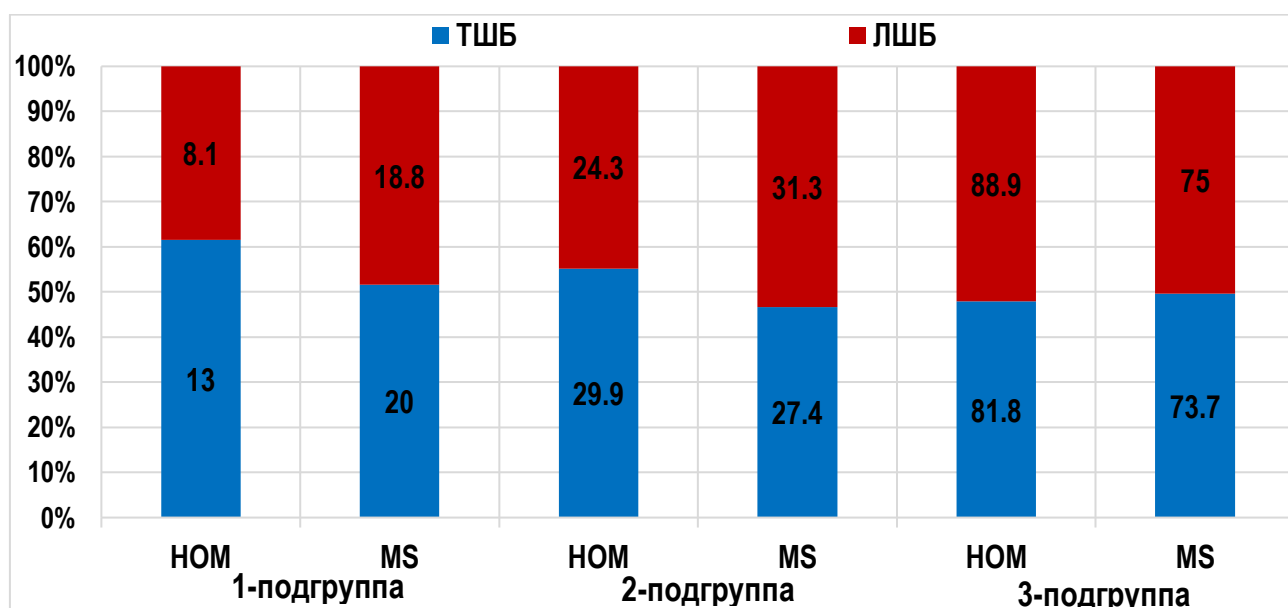


Рис. 5.3 Динамика КК по результатам трёхмерной и лицевой шкалам боли

Таким образом, при осложнённых формах мигрени использование препаратов группы триптана и НПВП при обострении приступов является недостаточно эффективным для их купирования. Раннее добавление АКТ при мигренозном статусе, АКТ и ГКС при хронической мигрени, эффективно купирует пароксизм, восстанавливает повседневную трудовую активность, и улучшает качества жизни как в психологическом, так и в физическом плане, и может стать необходимой профилактической мерой возможных развитий острого и/или хронического сосудистого дефицита.

Таким образом, при осложнённых формах мигрени использование препаратов группы триптана и НПВП при обострении приступов является недостаточно эффективным для их купирования. Раннее добавление АКТ при мигренозном статусе, АКТ и ГКС при хронической мигрени, эффективно купирует пароксизм, восстанавливает повседневную трудовую активность, и улучшает качества жизни как в психологическом, так и в физическом плане, и может стать необходимой профилактической мерой возможных развитий острого и/или хронического сосудистого дефицита.

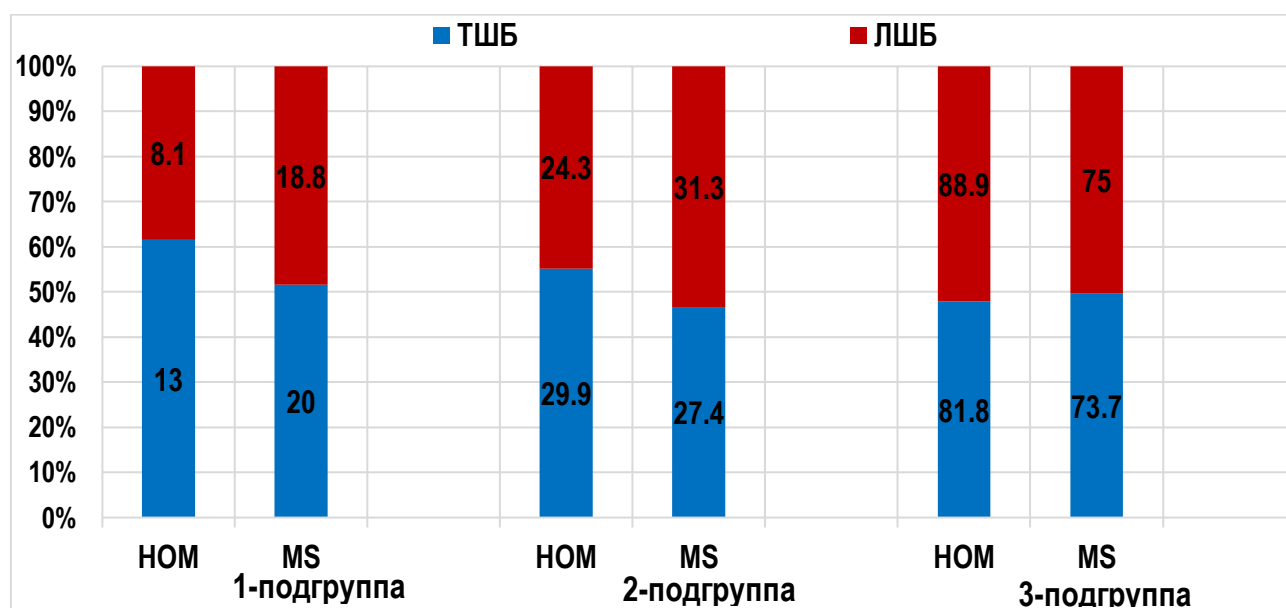


Рис. 5.3 Динамика КК по результатам трёхмерной и лицевой шкалам боли

§5.2 Особенности превентивной терапии больных с различными формами осложнённых мигреней

Купирование болевого синдрома, лечение острой стадии инсульта при мигрени и её сосудистых осложнённых форм не является решением дальнейших проблем – уменьшения частоты и длительности мигренозных пароксизмов, вопросов профилактики, прогрессирования сосудистых осложнений заболевания, мозговых дегенераций. Учитывая перечисленное,

продолжили наблюдение исследуемых нами больных на фоне превентивной терапии. Обследованные были разделены на 3 подгруппы. Исходя из стандартов лечения применили – β -блокатор – бисопролол 5 мг/сутки, селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС) - пароксетин 20 мг, и для восстановления сосудистых осложнений головного мозга применили нейропротективную терапию, в качестве которого выбрали цитиколин (цераксон 1000 мг/сутки, в течение 2 месяцев). При распределении пациентов по подгруппам учитывали тяжесть заболевания и результаты инструментальных исследований.

Таблица 5.5

Распределение больных по проводимой терапии

Группа больных		1-подгруппа	2-подгруппа	3-подгруппа
		Пароксетин	Пароксетин, Бисопролол	Пароксетин, Бисопролол, Цитиколин
НОМ (n=36)	абс	15	14	7
	%	42,4	37,7	20,0
MS (n=49)	абс	17	17	15
	%	35,4	35,4	29,1

В динамике клинического течения в 1-подгруппе наблюдалось достоверное снижение продолжительности пароксизмов у больных при мигренозном статусе ($P<0,01$). Во 2-подгруппе достоверно уменьшалась продолжительность мигренозных пароксизмов во всех обследуемых группах, а частота приступа уменьшилась. В отличие от них в 3-подгруппе отмечали достоверное снижение как частоты, так и продолжительности мигренозных приступов в основной группе, которые были сопоставимы с группой НОМ (табл. 5.6).

Таблица 5.6

Динамика клинического течения осложнённых форм мигрени

Группы		НОМ	MS
Продолжительность приступа	До леч	5,8±0,23	58,2±1,9 ^{^^}
	1-п/гр	5,1±0,28 [*]	55,4±2,8 ^{^^}
	2-п/гр	4,5±0,23 ^{**}	42,9±2,3 ^{***^^^}
	3-п/гр	1,6±0,12 ^{***}	17,9±0,98 ^{***^^^}
Частота приступа	До леч	6,9±0,12	4,1±0,09 ^{^^}
	1-п/гр	5,7±0,15 ^{***}	3,6±0,14 ^{***^^^}
	2-п/гр	5,1±0,15 ^{***}	3,5±1,1
	3-п/гр	2,1±0,15 ^{***}	1,6±0,10 ^{***^}

Примечание: * - достоверно по сравнению с показателями до лечения (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001)

^ - достоверно по сравнению с показателями группы НОМ (^-P<0,05; ^^ -P<0,01; ^^ -P<0,001)

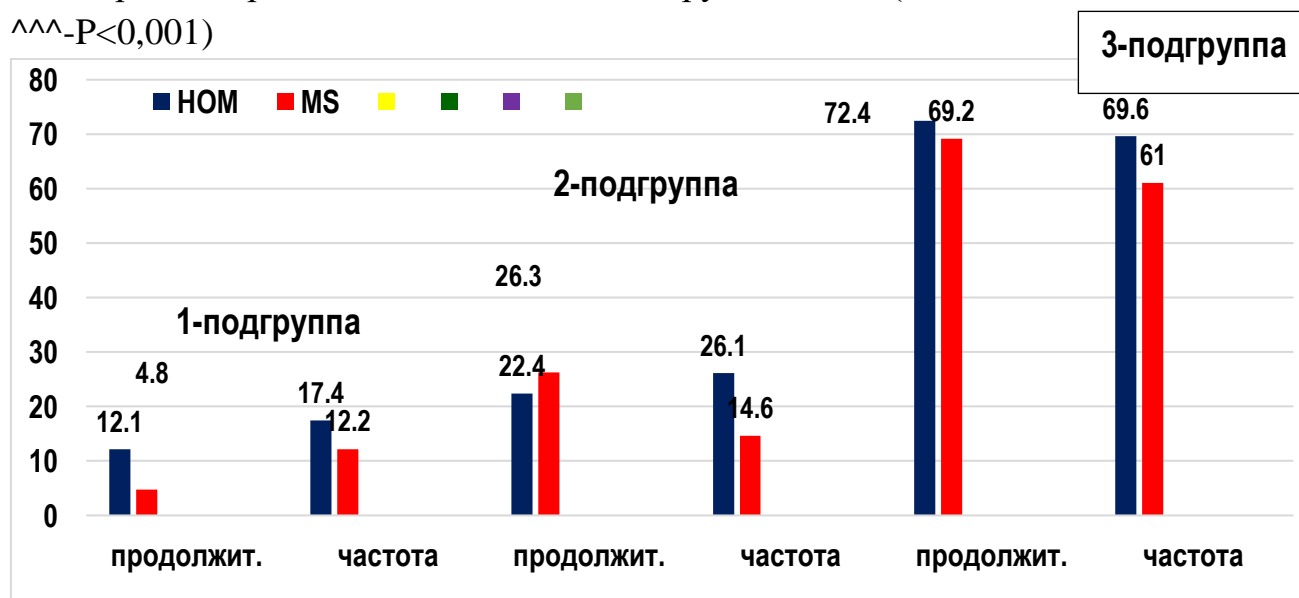


Рис. 5.4 Динамика коэффициента качества терапии клинического течения осложнённых форм мигрени (%).

Таблица 5.8

Динамика результатов анализа степени тяжести осложнённых форм мигрени по шкале MIDAS (по баллам)

Группы	До леч	1-подгруппа	2- подгруппа	3- подгруппа
НОМ	13,2±0,41	12,2±0,53	10,4±0,52 ^{^^}	5,1±0,19 ^{^^}
MS	22,1±0,30 ^{***}	18,6±0,36 ^{****^^}	15,1±0,67 ^{****^^}	9,7±0,43 ^{****^^}

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями группы НОМ (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001)

^ - достоверно по сравнению с показателями до лечения (^-P<0,05; ^^ -P<0,01; ^^ -P<0,001)

Как видно, группа больных с мигренозным статусом имели достоверно высокие баллы во всех подгруппах в динамике проводимого лечения. Коэффициент качества терапии по шкале MIDAS во 2- и 3-подгруппах показал эффективность (100%) по III и IV степеням тяжести (рис. 5.5).

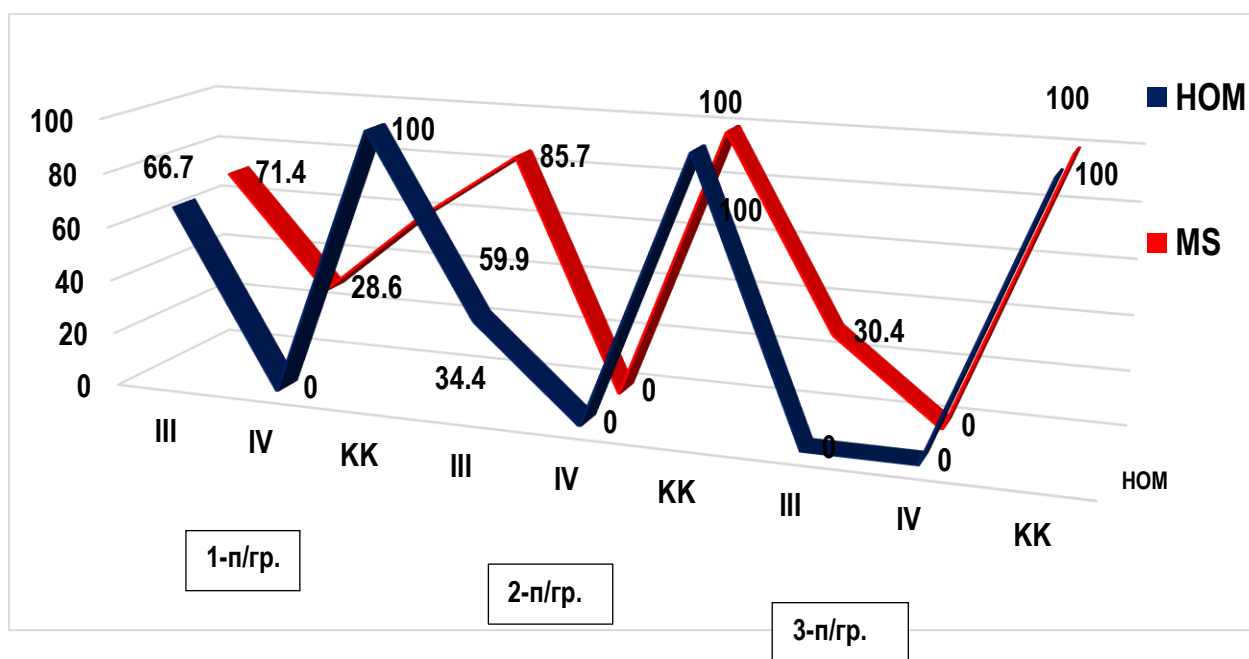


Рис. 5.5 Результаты КК осложнённых форм мигрени по шкале MIDAS (%)

При добавлении к стандарту лечения цитиколина (цераксона 1000 мг/сутки), вместе с бисопрололом 5 мг/сутки и пароксетином 20 мг/сутки,

наблюдали достоверное улучшение субъективных симптомов в основной группе, сопоставимые с группой сравнения. КК при этом показывал степень наилучшей эффективности по сравнению с 1- и 2-подгруппами (табл. 6.17).

Исходя из анализа, определились, что при сосудистых осложнённых формах мигрени необходимым является назначение нейропротективной терапии для эффективности терапии и профилактики прогрессирования заболевания.

При анализе психоэмоциональной сферы отмечалось достоверное уменьшение субклинической депрессии на фоне бисопролола и пароксетина (2-подгруппа) у больных с мигренозным статусом ($P < 0,01$), как и в группе сравнения.

Таблица 5.9

Динамика клинических симптомов осложнённых форм мигрени
(1-подгруппа)

Признаки			Наруш. сна	Лабиль- ность	Голово- круж.	Ощущ. устал.	Онем. конеч.	Безприч. плач
НОМ n=36	До	абс	63	29	7	44	1	4
		%	74,1	34,1	8,2	51,8	1,2	4,7
	п/леч	абс	29	10	1	16	0	2
		%	80,6	27,8	2,8	44,4	0	5,6
	КК%		8,1	18,5	65,9	14,3	100	16,1
MS n=28	До	абс	56	68	21	30	20	34
		%	70,9	86,1***	26,6**	38,0	25,3***	43,0***
	п/леч	абс	21	24	7	7	4	12
		%	75	85,7***	25,0*	25,0	14,3*	42,9**
	КК%		5,5	0,5	6,0	34,2	43,5	0,2

Примечание: *- различия относительно НОМ значимы (*- $P < 0,05$; **- $P < 0,01$; ***- $P < 0,001$)

^- достоверно по сравнению с показателями до лечения (^- $P < 0,05$; ^^- $P < 0,01$; ^^^- $P < 0,001$)

Таблица 5.10

Динамика клинических симптомов осложнённых форм мигрени
(2-подгруппа)

Признаки			Наруш. сна	Лабиль- ность	Голово- круж.	Ощущ. устал.	Онем. конеч.	Безприч · плач
НО М n=3 2	до	абс	63	29	7	44	1	4
		%	74,1	34,1	8,2	51,8	1,2	4,7
	п/леч	абс	9	7	1	10	0	2
		%	28,1 ^{^^}	21,9	3,1	31,3 [^]	0	6,3
	КК%		62,1	35,8	62,2	39,6	100	25,4
MS n=2 8	до	абс	56	68	21	30	20	34
		%	70,9	86,1***	26,60**	38,0	25,3***	43,0***
	п/леч	абс	17	5	7	4	9	4
		%	60,7*	17,9 ^{^^}	25,0*	14,3 [^]	32,1**	14,3 ^{^^}
	КК%		14,4	79,2	6,0	62,4	21,2	66,7

Примечание: *- различия относительно НОМ значимы (* - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$)

[^]- достоверно по сравнению с показателями до лечения ([^]- $P < 0,05$; ^{^^}- $P < 0,01$; ^{^^^}- $P < 0,001$)

Добавление цераксона к данной терапии показывало достоверное уменьшение как депрессии, так и тревоги в основной группе, что доказывало эффективность нейропротекторной терапии у больных при наличии сосудистых осложнённых форм мигрени (табл. 5.11).

Таблица 5.11

Динамика клинических симптомов осложнённых форм мигрени
(3-подгруппа)

Признаки			Наруш. сна	Лабиль- ность	Голово- круж.	Ощущ. устал.	Онем. конеч.	Безприч. плач
НОМ n=17	до	абс	63	29	7	44	1	4
		%	74,1	34,1	8,2	51,8	1,2	4,7
	п/леч	абс	0	1	0	1	0	0
		%	0	5,9^	0	5,9^	0	0
	КК%		100	82,7	100	88,6	100	100
MS n=23	до	абс	56	68	21	30	20	34
		%	70,9	86,1***	26,6**	38,0	25,3***	43,0***
	п/леч	абс	3	0	1	1	0	0
		%	13,0^^^	0	4,3^^	4,3^^^	0	0
	КК%		81,7	100	83,8	88,7	100	100

Примечание: * - различия относительно НОМ значимы (* - $P<0,05$; ** - $P<0,01$; *** - $P<0,001$)

^- достоверно по сравнению с показателями до лечения (^- $P<0,05$; ^^ - $P<0,01$; ^^ - $P<0,001$)

Динамика изменений на фоне нейропротективной терапии (препаратом цераксон 1000 мг/сутки), 3-подгруппа больных, показало, как уменьшение по времени проводимого обследования, так и количества ошибок у всех больных основной группы (табл. 6.19).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди причин вызывающих ГБ чаще всего встречаются мигрень и ГБН, являющиеся первичными формами цефалгии (Халимова Х.М. и соавт. 2013, Селицкий Г.В. и соавт. 2015, Сорокина Н.Д. и соавт. 2018). Мигрень имеет полиморфное, полиэтиопатогенетическое начало с гетерогенной клинической картиной, нередко трудно диагностируется и не всегда поддаётся лечению. Негативное влияние мигрени на КЖ пациентов, социальные и семейные взаимоотношения приводит к немалым прямым и косвенным экономическим затратам (Гафуров Б.Г. 2009, Халимова Х.М. и соавт. 2013, Садоха К.А. и соавт. 2016).

Частота мигрени в популяции по данным европейских коллег колеблется от 11 до 21%, а по данным самих пациентов доходит – от 12 до 25% (Lacagnina M.J. et all. 2018). По данным ВОЗ (2010) самого крупного систематизированного обзора Global Burden of Disease Survey, «по развитию и причин болезней, травм и факторов риска для здоровья», мигрень признана третьим патологическим состоянием в мире по распространенности среди популяции (14,4%). Древние египтяне вот уже почти 3000 лет пытаются описать и лечить мигрень (Мищенко Т.С. 2010, Sacco S. et all. 2015, Рахимбаева Г.С. и соавт. 2018). Многими авторами мигрень воспринимается уделом великих людей, как итог гениальных мыслей (Табеева Г.Р. и соавт. 2011, Рахимбаева Г.С. и соавт. 2018), и печален тот факт, что по оценкам ВОЗ (2017), только 40% пациентам ставится правильный диагноз.

На основании подробного изучения литературы последних 15 лет, посвящённых проблеме мигрени, нами впервые был проведён детальный анализ клинико-неврологических, нейровизуализационных, нейролучевых, нейрофизиологических в сравнительном аспекте между различными формами заболевания, с выделением характерных особенностей течения для каждого варианта осложнённых форм мигрени. Детально изучен патогенез развития сосудистых осложнений мигрени на основании результатов

доплерографических, биоэлектрических исследований, которые способствовали решению дискуссионных пробелов в понятии и разработке конкретных условий развития острой и хронической ишемии мозга при мигрени. Предложены методы дифференцированной терапии для конкретного варианта течения осложнённых форм мигрени.

Изучены 85 пациентов с мигренью и её осложнённых форм, поступивших на стационарное и амбулаторное лечение в частную клинику «Бухара МФС», многопрофильную областную клиническую больницу, Бухарский филиал Республиканского экстренного научно-практического центра медицинской помощи в период от 2018 по 2019 годы. Все обследованные были разделены на две группы, основная группа состояла из 36 пациентов с классической формой мигрени, вторая группа сравнения – 49 пациентов с мигренозным статусом, группа контроля – 30 (17,3%) условно здоровых людей, предназначенных для адекватной оценки лабораторных данных.

В отличие от наших, в наблюдениях Рахматуллаевой Г.К. (2018), Халимовой Х.М. (2013) и Якубовой М.М. (2013) отмечены аномалии сосудов, как основная причина развития мигренозных пароксизмов. Провоцирующие факторы при неосложнённых мигренях также изучались в исследованиях Мищенко Т.С. и соавт. (2010), Скворцова В.И. и соавт. (2017), Чуйко З.А. (2015).

В Китае, где считается самый низкий уровень встречаемости мигрени (9-10%) (Yu S., Liu R., Zhao G. et al., 2012), учёные особенно подчеркивают роль алкоголя и инсомнии в обострениях мигренозного пароксизма, а также главной причиной развития её считают наследственный фактор, превалируя у женщин моложе 45 лет (Qi-fang Lin et al., 2018). Сергеев А.В. (2018) в своей одной из последних работ придаёт особое значение пищевым факторам, рекомендуя исключить из рациона триггеров мигрени. Группа ученых из Glostrup Hospital (Дания, 2011) отметили, что, провоцирующими причинами

мигрени с аурой становятся интенсивная работа, яркий солнечный свет (47%), недосыпание (42%), красное вино, пассивное курение, менструация (62%), запахи духов (Hauge A.W., Kirchmann M., Olesen J., 2011).

Нами было установлено, что генетическая обусловленность является основным детерминантом развития сосудистых осложнённых форм мигрени, что требует необходимость профилактических мер в ранних стадиях заболевания. В наследственном факторе превалировала женская линия (57,8%), мужчин отцов, страдающих от мигренозных головных болей, было в 2,4 раза меньше, чем матерей с мигренью (21,1%) ($P<0,001$). Тем самым, у пациентов, чьи оба родителя страдали мигренью приступы ауры и гемикрании наблюдались в 2 раза чаще ($P<0,01$), проявлялись тяжелее и длительнее, чем у пациентов, которых страдал один родитель.

При анализе СОИ по таблицам Шульте, при мигренозном статусе статистической разницы между группой сравнения во времени проведения и допущенных ошибок не выявили, в то время как при хронической мигрени ($P<0,01$), мигренозном инсульте ($P<0,001$) и мигренозной энцефалопатии ($P<0,001$) отмечалось достоверное удлинение времени проведения и увеличение количества допустимых ошибки. При межгрупповом анализе выявили статистически достоверную снижение СОИ при мигренозной энцефалопатии и мигренозном инсульте, по сравнению с мигренозным статусом ($P<0,001$), хронической мигренью ($P<0,01$) и НОМ ($P<0,001$).

Неврологическая симптоматика была разнообразной и в основном наблюдалась на контралатеральной от гемикрании стороне, статистически превалируя при мигренозном инсульте ($P<0,001$) и мигренозной энцефалопатии ($P<0,001$). Данный анализ свидетельствовал о наличии не только реактивного, но и органического патологического состояния головного мозга у больных при осложнённых формах мигрени. Симптомы органического поражения головного мозга имели центральный характер и

зависели от длительности заболевания, частоты и продолжительности мигренозных пароксизмов, и усугублялись при наличии ауры.

В исследованиях Артёменко А.Р., (2012) наличие очаговой неврологической симптоматики приводится у пациентов с хронической мигренью в 22,9% случаях, которое в наших исследованиях доходит до 43,0%.

Мисюк Н.Н. в своих исследованиях показывает значимость и информативность ЭЭГ, останавливается на классификацию Жирмунской Е.А. и Лосева Н. (1996), для оценки патологического паттерна при заболеваниях ЦНС, где закономерно выделяется три класса нарушений корковой ритмики – локальный, пароксизмальный и диффузный. Локальные нарушения, по его мнению, наиболее информативны для констатации органического поражения мозга. Пароксизмальный характер нарушений позволяет судить о степени судорожной готовности и используется преимущественно для оценки функционального состояния головного мозга. Диффузные изменения считаются неспецифическими и также, определяет органическое поражение мозга.

В исследованиях Корешкиной М.И. (2014) приводится пароксизмальный тип биоэлектрических активности мозга, и по её мнению подобные изменения могут стать причиной эпилептической активности головного мозга.

Похожие исследования проводили Ефремова И.Н. (2004), которая исследовала нейрофизиологические особенности мозга при мигрени с аурой, и наблюдала гипервозбудимость нейронов затылочной коры, диффузную биоэлектрическую активность головного мозга, отличающаяся от мигрени без ауры; Батурова Е.А (2012) в своих исследованиях у больных с мигренью на ЭЭГ отмечает высокую частоту встречаемости пароксизмальной активности и связывает это с корковой возбудимостью.

Проведенный нами сравнительный анализ биоэлектрической активности коры, и совершенно новый подход к исследованию головного мозга при мигрени, проливает новый этап диагностической ценности ЭЭГ, ещё раз доказывая значимость её как в практическом, так и в теоретическом плане, в отличие от приведенных примеров исследователей.

По результатам ЭЭГ определили, что при НОМ и мигренозном статусе преобладает пароксизмальный тип ЭЭГ, при хронической мигрени и мигренозной энцефалопатии отмечаются диффузные изменения, а мигренозный инсульт отличается четко определённой локальностью, или зональностью патологического паттерна.

С помощью УЗДГ определена характерная особенность межгрупповых различий: повышение тонуса с наличием признаков гиперперфузии в бассейне НСА (47,6%) при НОМ; НСА (86,1%) и ПМА (78,5%) при мигренозном статусе;

Характерными МР-признаки были единичные субкортикальные очаги энцефаломалации, размерами от 1 до 3 мм, достоверно чаще наблюдавшиеся в группе больных с мигренозным статусом ($P < 0,01$).

При проведении МРА сосудов головного мозга мы также наблюдали наличие аномальной деформации хода сосудистой стенки некоторых сосудов (6,9%), однако, не смогли найти связь развития осложнённых форм мигрени с данными аномалиями.

Превентивная терапия заключалась в назначение β -блокатора (бисопролол 5 мг/сутки), селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС) (рексетин 20 мг), и для восстановления сосудистых осложнений головного мозга нейропротективной терапии (цераксон 1000 мг/сутки). Обследованные были разделены на 3 подгруппы. 1-подгруппа (НПВП-базис); 2-подгруппа (базис+рексетин+бисопролол); 3-подгруппа (базис+рексетин, бисопролол, цераксон).

Выводы:

1. Наличие ауры, продолжительный анамнез, частые и продолжительные мигренозные приступы, укорочение времени светлых промежутков являются предопределяющими и отягощающими факторами, ухудшающими клиническое течение и психоэмоциональный фон, как осложнённых, так и неосложнённых форм мигрени, и могут способствовать трансформированию мигренозных пароксизмов в развернутое острое и/или хроническое сосудистое осложнение, по причине длительной ангиодистонии, в виде вазодилатации/вазоспазма;

2. Состояние биоэлектрической активности головного мозга при мигрени является объективным индикатором развития острого и хронического сосудистого дефицита при мигрени: умеренные изменения (III-тип ЭЭГ) определяют средний риск (HRVD=3,0), выраженный дезорганизованный тип – высокий риск (HRVD=5,0), грубый дезорганизованный тип – очень высокий риск (HRVD=5,0+);

3. Мигренозные приступы, не зависимо от их вариантов течения, по причине наличия сосудистого компонента, могут формировать мелкие и более крупные очаги энцефаломалации, лакунарные и множественные очаги ишемии, становясь причиной сосудистой дегенерации белого и серого вещества головного мозга, с развернутой картиной сосудистых неврологических очаговых симптомов, психоэмоциональных, вегетативных и поведенческих дисфункций, с развитием энцефалопатии мигренозного генеза;

4. Для уменьшения частоты, длительности приступов, и профилактики острых и хронических сосудистых осложнений при мигренозном статусе целесообразно раннее назначение препаратов СИОЗС и β -блокатора;

Практические рекомендации

1. При диагностике и лечении мигрени рекомендуется учитывать состояние психопатологического статуса с проведением экспресс диагностики по разработанному дневнику «Мигрень», включающий опросник ID-migraine, MIDAS, определение психоповеденческого статуса;
2. Больные с осложнёнными формами мигрени подлежат комплексной дифференцированной диагностике, по разработанному алгоритму диагностики осложнённых форм мигрени;
3. Проведение качественного и количественного анализа кровотока церебральных сосудов и оценка биоэлектрической активности головного мозга позволят прогнозировать развитие осложнённых форм мигрени и способствовать ранней профилактике, а также выбору тактики дифференцированной терапии осложнённых форм мигрени;
4. При сосудистых осложнённых формах мигрени рекомендуется превентивная фармакотерапия с назначением нейропротективного лечения (цитиколин-цераксон 1000 мг/сутки, 3 мес.);

Список литературы

1. Азимова Ю.Э., Маргулис М.В., Табеева Г.Р. Рефрактерная мигрень: от патогенеза к рациональной терапии // РМЖ. - 2010. - Том18, №16. - С. 981-985.
2. Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р. Топирамат в лечении хронической мигрени // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Том112, №12. – С. 31-35.
3. Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р., Климов Е.А. Генетика мигрени. //Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2008. - Том2, №1. - С. 41-46.

4. Амелин А.В. Профилактика мигренозных пароксизмов. Новые технологии в диагностике, лечении и реабилитации неврологических заболеваний. – СПб.: СПб медицинское издательство, 2010. – 200 с.
5. Амелин А.В., Богданова Ю.Н., Корешкина М., Проценко Е.В., Скоромец А.А., Тарасова С.В. Диагностика первичных и симптоматических форм хронической ежедневной головной боли. //Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. - 2011. - № 4 (1). - С.82-84.
6. Амелин А.В., Тарасова С.В., Соколов А.Ю. и др. Эффективность разных антиконвульсантов при хронической ежедневной головной боли //Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. – 2007. – Т. 107, № 1. – С. 16-20.
7. Артеменко А.Р., Куренков А.Л. Хроническая мигрень. – М.: АБВ-пресс, 2012. – С.488.
8. Бизюк А.П. Компендиум методов нейропсихологического исследования: Метод. пособие. - СПб.: Речь, 2005. - 400 с.
9. Боль (практическое руководство для врачей). /Под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. - М.:Издательство РАМН, 2011. – 512 с.
10. Бокерия Л.А., Пирцхалаишвили З.К., Сигаев И.Ю., Дарвиш Н.А., Сергуладзе Т.Н. Современные подходы к диагностике и хирургическому лечению брахиоцефальных артерий у больных ишемической болезнью сердца. //Материалы сессии РАМН, Вестник РАМН. – 2012. - № 10. – С. 4–11.
11. Голочева В.А., Пожидаев К.А., Голочева А. А. Когнитивные нарушения у пациентов с мигренью: причины, принципы эффективного предупреждения и лечения. //Неврология, нейрохирургия, психосоматика. – 2018. - № 10(3). – С. 141-149.
12. Голубев В.Л., Вейн А.М. Неврологические синдромы: Руководство для врачей. 2-е изд., доп. и перераб. - М.: МЕД-прессинформ, 2007. — 736 с.

13. Голубенко Е.О., Силина Е.В., Орлова А.С. Персонифицированный подход в лечении болевых синдромов. //Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. - 2017. - № 7-8. - С. 107-112.
14. Данилов А.Б. Роль пола и гендера при мигрени и головной боли напряжения (клинико-психофизиологическое исследование). Дис. ... докт. мед. наук. М., 2007.
15. Данилов А.Б., Глембоцкая Г.Т., Козуб О.В. Фармакоэкономические аспекты мигрени // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. - №4. – С. 79-81.
16. Дубенко О.Е. Кальцитонин-ген-связанный пептид при мигрени: патогенетический фактор и терапевтическая мишень (обзор). //Международный неврологический журнал. - 2018. - № 2 (96). - С. 38-44.
17. Евдокимова Е.М., Полуэктов М.Г., Табеева Г.Р. Хронобиологические особенности первичных головных болей и роль мелатонина в регуляции биологических ритмов. //Медицинский совет. – 2019. - №1. – С. 33-38.
18. Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике. Т.Дж. Стайнер и соавт.: Практическое руководство для врачей; пер. с англ. Ю.Э. Азимовой, В.В. Осиповой; научная редакция В.В. Осиповой, Т.Г. Вознесенской, Г.Р. Табеевой. - М.: 000 «ОГГИ. Рекламная продукция», 2010. – 56 с.
19. Екушева Е.В., Филатова Е.Г. Мигрень в клинической практике невролога: тернистый путь к рациональной терапии пациентов // Consilium Medicum. – 2018. - №20 (2). – С. 128–135.
20. Есин О.Р., Наприенко М.В., Есин Р.Г. Мигрень: основные принципы лечения и профилактики // Клиницист. – 2011. - №4. - С. 10-16.

21. Иллариошкин С.Н., Абрамычева Н.Ю., Калашникова Л.А., Максимова М.Ю., Коновалов Р.Н., Степанова М.С., Федотова Е.Ю. Клинический и молекулярно-генетический анализ церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) в российских семьях // Неврологический журнал. - 2013. - Т. 18, № 4. - С. 8-16.
22. Иванова Т.А., Филатова Е.Г. Вестибулярная мигрень. //Фарматека. - 2015. - № 19 (312). - С. 21-27.
23. Канюс С.Н. Головная боль или мигрень? // Украинский неврологический журнал. – 2007. – № 1. – С. 100-103.
24. Карпова М.И., Бикбулатова А.Р., Порываева А.А., Деревянных Е.А., Маркова В.В., Сероусова О.В. Описание клинического наблюдения семьи с синдромом CADASIL. //Уральский медицинский журнал. - 2015. - № 10 (133). - С. 26-31.
25. Клинические рекомендации. Неврология и нейрохирургия /Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 368 с.
26. Когнитивная психология /Под ред. В.Н. Дружинина, Д.В. Ушакова. - М.: ПЕРСЭ, 2002.
27. Кондратьева Н. С. Поиск молекулярно-генетических основ патогенеза мигрени: Дис. канд. биол. наук: 03.02.07; Мед.-генет. науч. центр РАМН. – М., 2016. – 167 с.
28. Кондратьева Н.С. Поиск молекулярно-генетических основ патогенеза мигрени: Автореф. дис. ... канд. биол. наук; 03.02.07; Мед.-генет. науч. центр РАМН. - Москва, 2016.
29. Кондратьев А.В., Шнайдер Н.А., Шульмин А.В., Ломакин А.И. Роль мутаций гена *mthfr* в патогенезе первичных головных болей. //Российский журнал боли. - 2017. - № 3-4 (54). - С. 26-32.

30. Кондратьев А.В., Шнайдер Н.А., Шульмин А.В., Ломакин А.И. Генетика серотониновых рецепторов в патогенезе первичных головных болей. //Российский журнал боли. - 2017. - № 2 (53). - С. 21-25.
31. Копишинская С.В., Густов А.В. Генетические аспекты мигрени. //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2015. - Т. 115, № 7. - С. 124-129.
32. Корешкина М.И. Использование дневника головной боли в диагностике и лечении мигрени. //Фарматека. – 2011. - № 19 (232). – С. 55–60.
33. Коробейникова Л.А. Ассоциации полиморфных вариантов генов CCK, CCK1R, CCK2R и MTHFR с социально значимыми неврологическими заболеваниями человека (паническое расстройство, мигрень): Дис. ... канд. биол. наук; Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук. - Москва, 2011. – 111 с.
34. Кукушкин М.Л. Что является причиной боли при мигрени. //Российский журнал боли. - 2018. - № 3 (57). - С. 87-95.
35. Кучеренко В.З., Фокин И.В. Сравнительная оценка стоимости лечения мигрени при проведении клинико-экономического анализа // Экономика здравоохранения. - 2007. - № 2-3 (112). - С. 11-16.
36. Левин Я.И. Мигрень и ее терапия // Здоров'я України. – 2009. – № 22/1. – С. 48-50.
37. Макаров Н.С., Муравлева Э.А., Спиридонова С.В., Дружинина О.А., Зуев В.В. Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL): обзор литературы. //Неврологический журнал. - 2014. - Т. 19, № 6. - С. 4-8.
38. Манвелов Л. Кадыков А. Сосудистые заболевания мозга. Все может начаться с головной боли //Наука и жизнь. - 2007. - №2.
39. Максимов В.И. Мировой опыт применения топирамата // Международный неврологический журнал. – 2011. – № 4. – С. 81-85.

40. Мигрень и факторы наследственной тромбофилии у детей (патогенетические подходы к терапии): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук; Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. А.Л. Поленова. - Санкт-Петербург, 2013.
41. Мищенко Т.С. Мигрень: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика // Здоровье Украины. — 2010. — 2(13).
42. Мищенко Т.С., Кабачный В.И., Кабачная И.В. Мигрень (эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика) // Укр. Вісн. Психоневрол. — 2010. — Т.18, Вип. 2. — С. 26-33.
43. Мозолевский Ю.В., Успенская О.В., Черкашин А.В. Мигренозный инсульт // Боль. — 2006. — № 4(13). — С. 25-30.
44. Моисеева С.Л., Бетцлер К., Херберхольдт Т., Клюгер Г., Штаудт М. Особенности течения гемиплегической мигрени у детей. //Вопросы современной педиатрии. - 2015. - Т. 14, № 6. - С. 732-734.
45. Морозова О.Г. Мигрень: вопросы коморбидности и дифференциальной диагностики // Здоров'я України. — 2010. — № 4. — С. 19-20.
46. Amoozegar F. Depression comorbidity in migraine // Int Rev Psychiatry. — 2017. — Vol. 29, №5. — P. 504-515.
47. An X.K., Fang J., Yu Z.Z., Lin Q., Lu C.X., Qu H.L., Ma Q.L. Multilocus analysis reveals three candidate genes for Chinese migraine susceptibility // Clin Genet. — 2017. — Vol. 92, №2. — P. 143-149.
48. An X.K., Fang J., Yu Z.Z., Lin Q., Lu C.X., Qu H.L., Ma Q.L. Multilocus analysis reveals three candidate genes for Chinese migraine susceptibility // Clin Genet. — 2017. — Vol. 92, №2. — P. 143-149.
49. Aurora S.K., Wilkinson F. The brain is hyperexcitable in migraine // Cephalalgia. — 2007. — Vol. 27. — P. 1442–1453.
50. Auton A., Abecasis G., Altshuler D. A global reference for human genetic variation // Nature. — 2015. — Vol. 526. — P. 68–74.

51. Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A. et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: A countrywide survey // *Cephalalgia*. – 2012. – Vol. 32. – P. 373.
52. Brennan K.C., Charles A. An update on the blood vessel in migraine // *Curr. Opin. Neurol.* – 2010. – Vol. 23. – P. 266–274.
53. Brna P., Gordon K., Dooley J. Health-related quality of life among Canadians with migraine // *J. Headache Pain*. – 2007. – Vol. 8, №1. – P. 43-48.
54. Brodie F.G., Panerai R.B., Foster S. Et al. Long-term changes in Dynamic cerebral autoregulation: a 10 years follow up study // *Clin. Physiol. Funct. Imaging*. – 2009. – Vol. 29, №5. – P. 366– 371.
55. Koreshkina M.I. Current aspect of the diagnosis and management of migraine // *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. – 2013. – Vol. 5, №2. – P. 92-96.
56. Lacagnina M.J., Watkins L.R., Grace P.M. Toll-like receptors and their role in persistent pain // *Pharmacol Ther.* – 2018. – Vol.184. – P. 145-158.
57. Lante'ri-Minet M., Mick G., Allaf B. Early dosing and efficacy of triptans in acute migraine treatment: the TEMPO study // *Cephalalgia*. – 2012. – Vol. 32, №3. – P. 226–235.
58. Mosca L., Marazzi R., Ciccone A. et al. NOTCH3 gene mutations in subjects clinically suspected of CADASIL // *J Neurol Sci*. – 2011. – Vol. 307. – P. 144–148.
59. Nappi G., Jensen R., Nappi R.E. et al. Diaries and calendars for migraine. A review // *Cephalalgia*. – 2006. – Vol. 26. – P. 905–916.
60. Ozan B., Demiryürek S., Safdar M., Inanc Y., Demiryürek A.T. Lack of association between urotensin-II (UTS2) gene polymorphisms (Thr21Met and Ser89Asn) and migraine // *Bosn J Basic Med Sci*. – 2017. – Vol. 20, №17. – P. 268-273.

61. Persico A.M., Verdecchia M., Pinzone V., Guidetti V. Migraine genetics: current findings and future lines of research // *Neurogenetics*. – 2015. – Vol. 16, №2. – P. 77-95.
62. Russo A.F. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine // *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. – 2015. – Vol. 55. – P. 533-552.
63. Sacco S., Ripa P., Grassi D. Peripheral vascular dysfunction in migraine: a review // *J Headache Pain*. – 2013. – Vol. 14. – P. 80.
64. Ungaro C., Mazzei R., Conforti F.L. et al. CADASIL: extended polymorphisms and mutational analysis of the NOTCH3 gene // *J Neurosci Res*. – 2009. - Vol. 87. – P. 1162–1167.
65. Takigawa H., Kowa H., Nakashima K. No associations between five polymorphisms in COMT gene and migraine // *Acta Neurol Scand*. – 2017. – Vol. 135, №2. – P. 225-230.