

С.А. Громова, Г.Р. Табеева

ММА им. И.М. Сеченова

Менструальная мигрень: эпидемиология, патогенез, диагностика, клинические особенности

*Catamenial migraine: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, clinical features**S.A. Gromova, G.R. Tabeeva**I.M. Sechenov Moscow Medical Academy*

Based on a review of the literature, the authors consider the pathogenesis, diagnosis, epidemiology, and clinical features of catamenial migraine. The view that catamenial migraine attacks are severest receives more and more support. The criteria that may be used to predict a severer course of catamenial migraine attacks in a specific patient are to be further defined.

Key words: *catamenial migraine, estrogens, epidemiology, pathogenesis, diagnostic criteria.*

Guzyal Rafkatovna Tabeeva gtabeeva@mmascience.ru

Введение

Мигрень является частой формой первичных головных болей; ее максимальная распространенность отмечается среди женщин репродуктивного, работоспособного возраста. У 39—75% из них одним из важных факторов, провоцирующих приступы, является падение уровня сывороточных эстрогенов в конце менструального цикла после их продолжительного подъема, что нашло отражение в термине «менструальная мигрень». В статье рассмотрены вопросы эпидемиологии, патогенеза, диагностические критерии и клинические особенности этой формы мигрени.

Половые различия эпидемиологии мигрени

Для понимания роли половых гормонов в формировании мигрени необходимо рассмотрение эпидемиологических данных в контексте половых различий. Известно, что у мальчиков мигрень дебютирует на 4 года раньше, чем у девочек, а мигрень с аурой возникает у детей обоих полов в более младшем возрасте, чем мигрень без ауры. Объяснение этим фактам пока не найдено. Пик заболеваемости (число вновь зарегистрированных случаев заболевания среди населения в год) у мальчиков приходится на возраст 5 лет для мигрени с аурой и на 10—11 лет для мигрени без ауры. У девочек эти показатели равны соответственно 12—13 и 14—17 годам. Распространенность мигрени в течение года, по данным R. Lipton et al. [1], составляет 6,5% у мужчин и 18,2% у женщин, по данным W. Stewart et al. [2] — 6% у мужчин и 17% у женщин. Распространенность мигрени у женщин и мужчин держится примерно на одинаковом уровне лишь в детском и пожилом возрасте и значительно повышается у женщин с момента наступления половой зрелости и вплоть до угасания менструальной функции. В репродуктивном возрасте женщины страдают мигренью в 3 раза чаще мужчин. По данным L. Launer et al. [3], в течение этого времени мигрень испытывают 7,5% мужчин и 25% женщин. Максимальная разница в распространенности приходится, по данным R. Lipton et al. [1], на возраст 35—45 лет и составляет у женщин 25—30%, у мужчин 6—8%. Пик половых различий отмечается в возрасте 30—40 лет, когда в популяции болеют 7,4% мужчин и 24,4% женщин [4, 5] (рис. 1). Эти эпидемиологические данные подтверждают, что мигрень тесно связа-

на с влиянием женских половых гормонов. С наступлением менопаузы распространенность мигрени у женщин значительно снижается. Однако следует учесть, что и после 60 лет мигрень по распространенности не сравнивается у мужчин и женщин, а все-таки превалирует у последних. Это свидетельствует о том, что циклические колебания уровней половых гормонов в течение жизни женщины являются не единственной причиной большей распространенности мигрени среди женского пола. V. Martin et al. [6] объясняют этот феномен тем, что гормоны могут вызывать стойкие изменения непосредственно в головном мозге, которые у женщины могут влиять на формирование мигренозной головной боли и после менопаузы.

Физиология менструального цикла

С наступлением первой менструации в организме женщины начинаются циклические гормональные изменения — сюда относятся как большие гормональные сдвиги, например менархе, беременность, лактация и менопауза, так и ежемесячные менее значительные колебания уровня половых гормонов, сопровождающие менструальный цикл, а также возникающие при приеме гормональных препаратов. Вся система регуляции менструального цикла построена по иерархическому принципу и состоит из пяти уровней: органы-мишени, яичники, аденогипофиз, гипоталамус и кора головного мозга.

В первую (фолликулярную) фазу менструального цикла деятельность репродуктивной системы направлена на поддержку развития доминантного фолликула в одном из яичников до овуляторного размера и подготовку эндометрия к имплантации. Первая фаза начинается в первый день менструального кровотечения и завершается накануне овуляции. Низкий уровень эстрадиола и прогестерона в конце менструального цикла стимулирует гипоталамус к выделению гонадотропного рилизинг-фактора (ГРФ), который, в свою очередь, способствует синтезу и секреции лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов гипофизом в общую систему кровообращения в первые дни цикла. Подъем уровня ФСГ приводит к стимуляции роста фолликула. Растущий фолликул вырабатывает эстрадиол, что проявляется первым пиком уровня этого гормона в

крови. По принципу обратной связи рост уровня эстрогенов ингибирует работу гипофиза и приводит к падению уровня ФСГ. Уровень прогестерона остается низким в течение всей первой фазы цикла, за исключением его незначительного подъема перед овуляцией. По мере созревания доминантного фолликула незадолго до овуляции в нем также по принципу обратной связи ингибируется выработка самого эстрадиола, что закономерно приводит к подъему уровня прогестерона, который в течение всей первой фазы оставался низким. Данный подъем уровня прогестерона «дает понять» гипофизу, что фолликул готов к овуляции, и в ответ возникает предовуляторный выброс гонадотропинов. К моменту овуляции внутри фолликула созревает яйцеклетка II порядка. Выброс ЛГ активирует синтез простагландинов (ПГ) и протеолитических ферментов. Последние расщепляют стенку фолликула и стимулируют выход яйцеклетки в брюшную полость. Во время выброса ЛГ уровень эстрадиола продолжает снижаться. Овуляция обычно происходит через 24—36 ч после предовуляторного пика ЛГ. Начинается вторая (лютеиновая) фаза менструального цикла, которая длится до начала следующей менструации. На месте разорвавшегося фолликула образуется желтое тело — временная эндокринная железа, которая выделяет прогестерон около 10—12 дней, а затем регрессирует. Высокий уровень прогестерона в крови поддерживает трубы, эндометрий, миометрий и шейку матки в состоянии, необходимым для возможного оплодотворения и имплантации, а также ингибирует активность гипофиза и гипоталамуса. Желтое тело вырабатывает также эстрадиол, и отмечается его второй пик во вторую фазу. Падение уровня всех половых гормонов в последние дни цикла приводит к отечности и некротическим изменениям эндометрия. Снижение уровня прогестерона усиливает синтез ПГ в эндометрии. ПГ инициируют спазм сосудов и сокращение матки, происходит отторжение двух наружных слоев эндометрия, т. е. начинается менструальное кровотечение. Уменьшение уровня эстрогенов и прогестерона в крови способствует уменьшению выработки ГРФ и возобновлению синтеза ЛГ и ФСГ, что запускает новый менструальный цикл [6, 7] (рис. 2).

Патогенез менструальной мигрени

Взаимосвязь между менструацией и головной болью была замечена еще Гиппократом [9]. Среди различных половых гормонов, циркулирующих в крови женщины, эстроген является наиболее активной субстанцией, которая вырабатывается яичниками. Выяснение влияния эстрогенов на возникновение головной боли началось в 1970-х годах. В. Somerville [10] выяснил, что значение имеет не непосредственный уровень гормонов в крови, а изменения этого уровня, сопровождающие менструальный цикл женщины. В настоящее время известно, что основным триггером, запускающим приступ менструальной мигрени, является падение уровня эстрогенов в сыворотке крови в поздней лютеиновой фазе [11—14]. Другим необходимым условием возникновения приступа является то, что уровень эстрогенов дол-

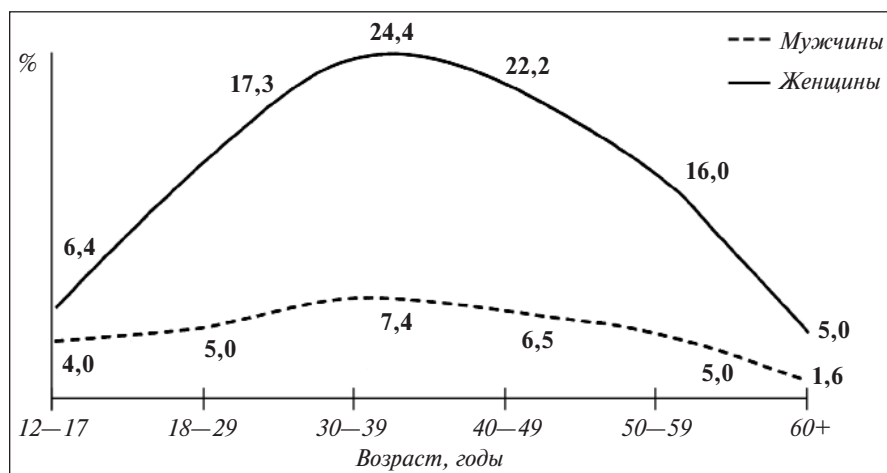


Рис. 1. Распространенность мигрени в разные годы жизни у мужчин и женщин [4, 5]

жен оставаться высоким в течение нескольких дней до своего падения [15, 16]. Известно, что уровень эстрадиола в сыворотке крови женщины падает в конце лютеиновой фазы с 250—300 до 25—50 пг/мл [16]. В 1972 г. В. Somerville [10] не обнаружил пороговый уровень снижения эстрогена, необходимый для триггирования приступа. Но в 1996 г. Е. MacGregor [17] показала, что падение уровня сывороточного эстрадиола ниже 45—50 пг/мл может запускать приступ мигрени. К менструальной мигрени приводит не низкий уровень эстрогенов как таковой, а перепад этого уровня в сторону снижения. В течение жизни у женщины может отмечаться целый ряд таких «перепадов»:

- в те периоды нормального менструального цикла, когда уровень эстрогенов закономерно снижается (непосредственно перед наступлением менструации и овуляции, во время менструации);
- во время недельного перерыва в приеме комбинированных оральных контрацептивов;
- после 21 дня приема высоких доз эстрогенов при заместительной гормональной терапии;
- после гистерэктомии и двусторонней овариэктомии;
- после рождения ребенка, когда концентрация эстрогенов резко идет на убыль [3].

Показано, что все перечисленные события ассоциированы с высоким риском развития мигрени [18].

Одним из подтверждений теории «падения уровня эстрогенов» является эффективность применения эстрадиола для профилактики менструальной мигрени. В. Somerville [10] первым использовал введение коротко действующего эстрогена для успешного предотвращения наступления приступа.

В то время как влияние падения уровня эстрогенов на возникновение менструальной мигрени уже не вызывает сомнений, конкретный механизм его воздействия на головной мозг остается неясным. Эффекты воздействия стероидов в ЦНС направлены на модулирование морфологических (нейрональное развитие и синаптическая пластичность) и физиологических (нейрональная возбудимость, продукция энергии в митохондриях, синтез, высвобождение и транспорт нейротрансмиттеров) процессов. В целом наблюдается нейровозбуждающая активность эстрогенов и нейротормозящая активность прогестерона [12, 19].

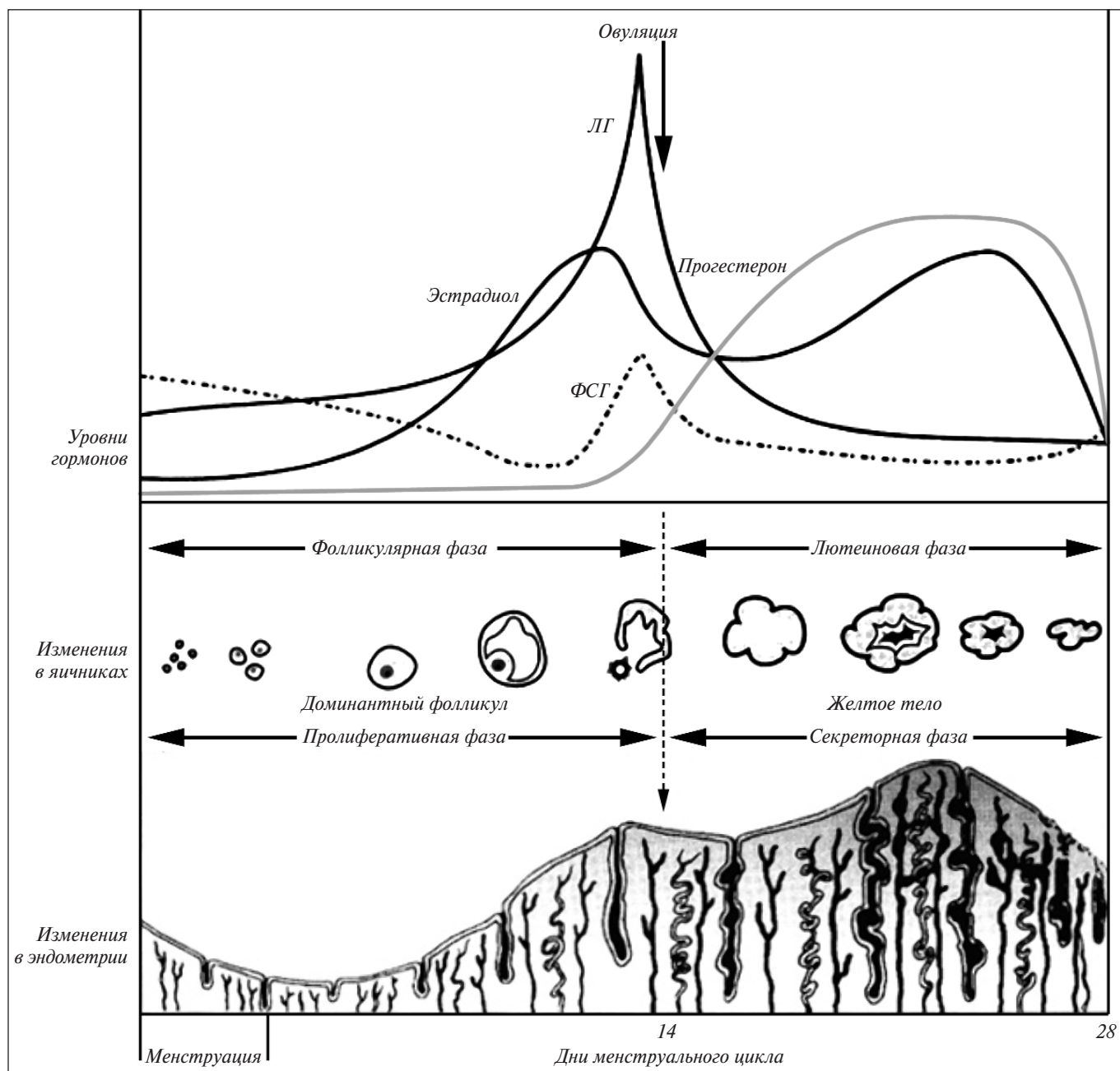


Рис. 2. Менструальный цикл.

Вверху — изменения уровней ФГС, ЛГ, эстрадиола и прогестерона; внизу — изменения в яичниках и эндометрии [8]

Эстрогены и прогестерон оказывают модулирующее действие на нейротрансмиттерные системы, отвечающие за нейрональную возбудимость, сосудистый тонус и болевую передачу в тех областях ствола мозга, которые активируются при мигрени. Эстрогены преимущественно повышают нейрональную возбудимость и синтез энергии, активируют серотонин- и глутаматергическую системы, ингибируют симпатическую нервную систему. На опиадную, ГАМКергическую и норадренергическую системы эстрогены действуют разнонаправленно — как активирующе, так и ингибирующе. Основными эффектами прогестерона являются активация ГАМКергической системы и модуляция действия эстрогенов на ЦНС [12, 19].

Флюктуации уровня эстрогенов в течение менструального цикла воздействуют на нейротрансмиттерные и тригемино-васкулярную системы, а также на обмен простагландинов, ионов магния и монооксида азота, активно участвуя в патогенез менструальной мигрени [12—16, 19—27].

Серотонинергическая система играет одну из самых активных ролей в патогенезе мигрени, в том числе менструальной. Серотонин играет важную роль в болевых механизмах, причем его воздействие может способствовать как развитию головной боли, так и ее исчезновению. Серотониновые рецепторы 5-НТ2А могут повышать высвобождение оксида азота в тригеминально-васкулярной системе, что может вызывать вазодилатацию и сенситизацию ноцицептив-

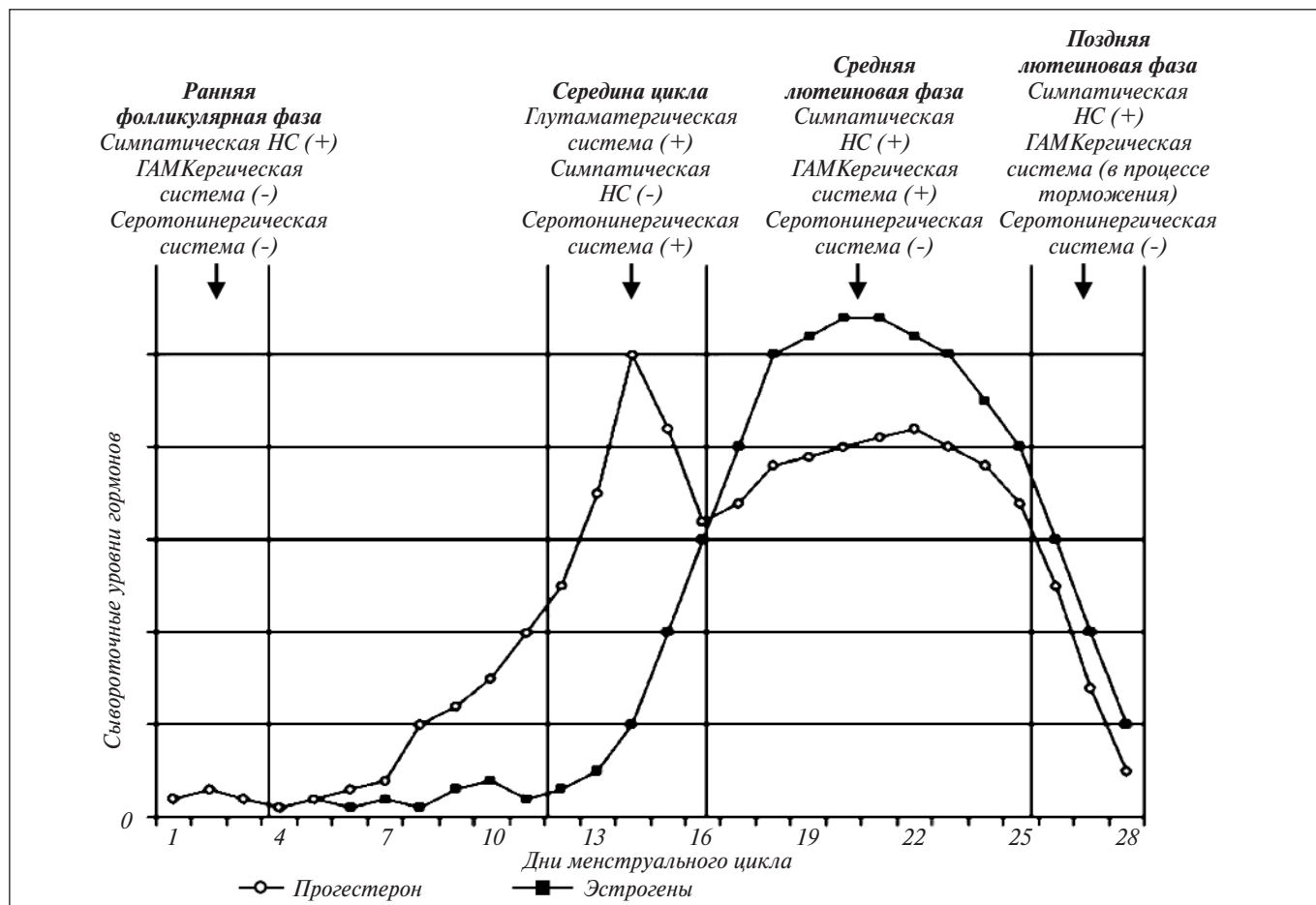


Рис. 3. Активность различных нейротрансмиттерных систем в разные фазы менструального цикла [12]

ных рецепторов, участвующих в развитии мигрени [26]. Напротив, рецепторы 5-НТ1В/D способствуют вазоконстрикции, что лежит в основе действия триптанов. Содержание серотонина в головном мозге меняется в течение менструального цикла. Влияние эстрогенов на опиатную систему приводит к повышению уровня эндорфина [12]. Серотонинергическая и опиатная системы, как известно, являются важными регуляторами функционирования тригеминальной болевой системы. Ноцицептивный ответ в тригеминальной системе гормонально зависим — у самок крыс падение уровня эстрогенов сопровождается повышением чувствительности нейронов каудального ядра тройничного нерва (КЯТН) и увеличением площади кожных рецепторных полей тригеминальных нейронов [16, 24].

Можно сказать, что риск возникновения приступа мигрени меняется в зависимости от фазы менструального цикла, что связано с изменением баланса между нейротрансмиттерными системами (рис. 3). Повышение уровня эстрогенов в сыворотке крови в середине цикла (первый пик) усиливает нейротрансмиссию в КЯТН через глутаматергическую систему и предрасполагает к возникновению овуляторной мигрени. Одновременно высокий уровень эстрогенов приводит и к активации нейроингибиторных систем (например, серотонинергической), что, в свою очередь, притупляет возбуждение КЯТН. Этим может быть объяснено то, что овуляторная мигрень возникает гораздо реже, чем менструальная.

В позднюю лютеиновую и раннюю фолликулярную фазы (перименструальный период) содержание эстрогенов и прогестерона в крови стремительно снижается, наблюдаются активация симпатической системы и торможение серотонинергической, опиатной и ГАМКергической систем [12, 19]. Это может приводить к снижению энергетической продукции, в то время как уровень нейрональной возбудимости остается еще высоким. Вместе эти процессы могут инициировать феномен распространяющейся корковой депрессии. Помимо этого, падение уровня эстрогенов приводит к падению уровня опиатов, что может являться важным потенциальным звеном патогенеза мигрени [19]. Известно, что у женщин с менструальной мигренью уровень эндорфина ниже, чем в контрольной группе [21]. Во время менструации из эндометрия в циркулирующую кровь выделяются ПГ. Высокий уровень ПГ в плазме может способствовать развитию приступа менструальной мигрени [6, 13]. Влияние ПГ на развитие мигрени подтверждается тем фактом, что инъекции ПГ E2 могут вызывать мигренеподобные головные боли у лиц, не страдающих мигренью [13]. Известна также эффективность ингибиторов циклооксигеназы (например, напроксена) в профилактике менструальной мигрени [22]. Содержание ионов магния в сыворотке крови во время приступа снижается, а соотношение «ионы магния/ионы кальция», наоборот, растет. Чем ниже их концентрация, тем выше активность глутаматергической системы. Недостаток магния отмечается в 45% менструальных атак, в 15% немен-

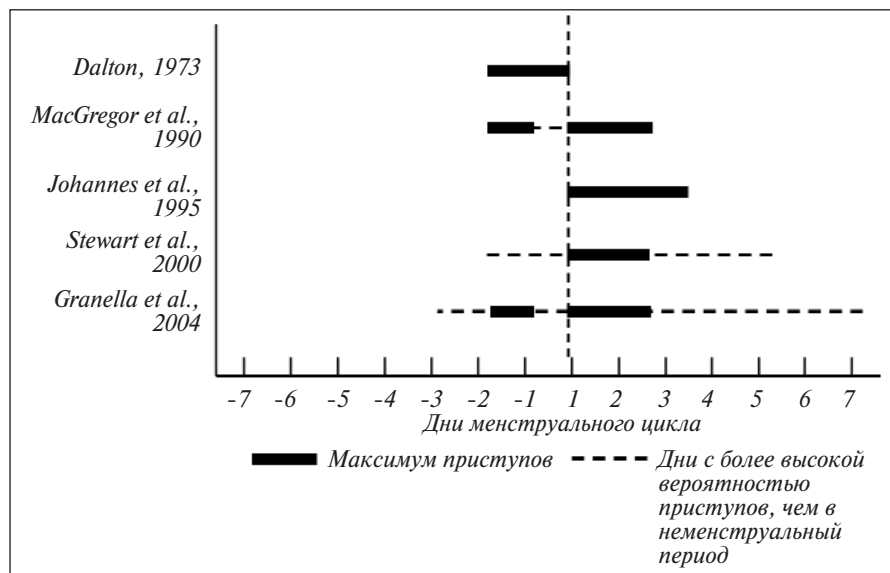


Рис. 4. Дни менструального цикла с наибольшей вероятностью развития приступа мигрени без ауры [28]

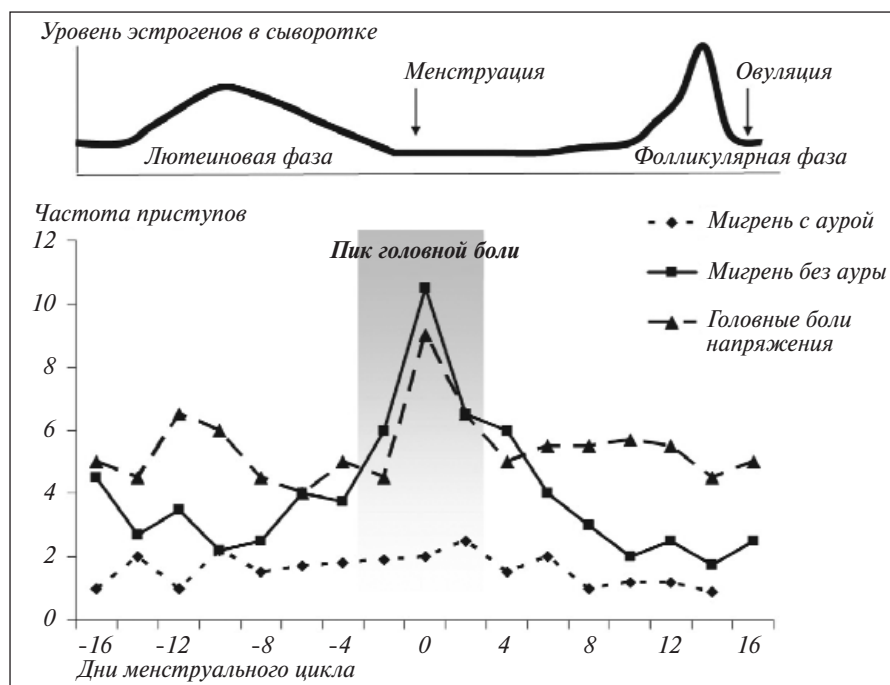


Рис. 5. Частота возникновения различных типов головных болей в течение менструального цикла.

Пик мигрени без ауры и головной боли напряжения приходится на перименструальное окно (-2...+3). Частота мигрени с аурой в течение менструального цикла значительно не меняется [2, 6, 17]

струальных атак, в 14% случаев во время менструации без головной боли и в 15% — в период, свободный от мигрени и менструации [5, 23]. Дефицит магния может ослаблять сосудорасширяющий эффект NO, уменьшать высвобождение серотонина и затруднять вход кальция в клетку [13]. Магний также может участвовать в регуляции суточных биоритмов. У здоровых женщин во время менструации возрастает уровень мелатонина в моче [20], в то время как у пациенток с

менструальной мигренью такого повышения не отмечается. Недавние исследования показали, что мелатонин может быть использован в профилактике мигрени [25, 27].

V. Martin et al. [12] предположили, что структурные изменения в КЯТН, вызванные эстрогенами (такие как увеличение числа шипиков на дендритах и повышение глутаматергической передачи), не уменьшаются немедленно после падения уровня половых гормонов. Таким образом, повышенная нейровозбудимость в тригеминальной системе может сохраняться, несмотря на снижение уровня эстрогенов. В то же время активация ингибиторных нейротрансмиттерных систем (серотонинергической, ГАМКергической, структур голубого пятна) находится на самом нижнем уровне. Это приводит к тому, что перименструальный период является особенно уязвимым для возникновения мигренозного приступа. Сенситизация тригеминальной системы, которая возникает во время или после снижения уровня овариальных гормонов, может играть важную роль в формировании менструальной мигрени. Такая сенситизация может запускать мигренозную атаку за счет понижения мембранного потенциала покоя КЯТН и/или тригеминального нерва. Это, в свою очередь, приводит к снижению порога активации этих структур в ответ на различные стимулы. Другим возможным механизмом является изменение ответа тригеминальной системы (под влиянием сенситизации) после ее активации. В перименструальный период происходит более значительная активация тригеминальной системы, что может объяснить, почему в некоторых исследованиях выявлено более тяжелое, длительное и дезадаптирующее протекание менструальной мигрени по сравнению с неменструальной [16].

Диагностические критерии и эпидемиология менструальной мигрени

Учитывая недостаточную изученность патогенеза, диагностические критерии менструальной мигрени являются в значительной мере эмпирическими и основаны на клинических исследованиях, которые указывают на высокую вероятность развития приступа мигрени без ауры в определенные дни менструального цикла. В МКГБ 1988 г. Международного общества головной боли (IHS) упоминается о менструальной мигрени и приведены временные рамки, в которых мигрень без ауры следует рассматривать

Мигрень, связанная с менструацией (менструально-ассоциированная мигрень — МАМ)

- А. Приступы головной боли у менструирующей женщины, отвечающие критериям мигрени без ауры
- Б. Приступы возникают на 1-й (± 2) день менструации (в пределах от -2 до +3 дней), по меньшей мере, в двух из трех менструальных циклов, а кроме того, и в другие периоды цикла

Истинная менструальная мигрень — ИММ

- А. Приступы головной боли у менструирующей женщины, отвечающие критериям мигрени без ауры
- Б. Приступы возникают исключительно на 1-й (± 2) день менструации* (в пределах от -2 до +3 дней), по меньшей мере, в двух из трех менструальных циклов и не возникают в другие периоды цикла (!)

Примечание. Первый день менструации = день 1, предшествующий день — день -1.

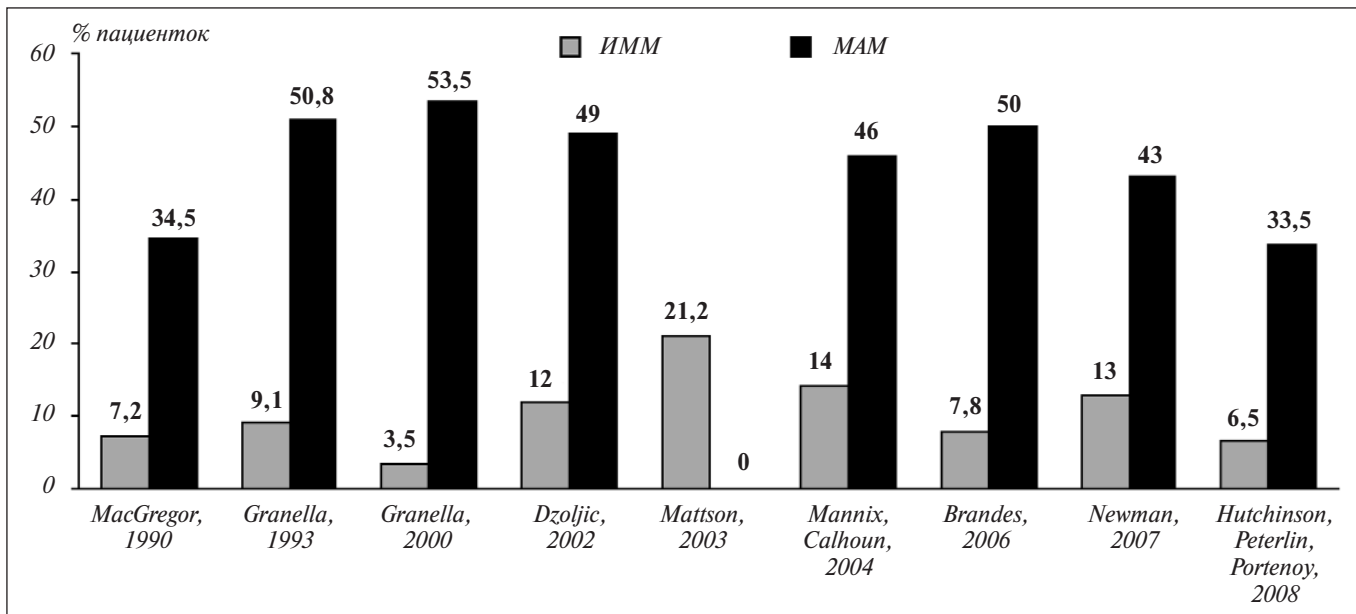


Рис. 6. Распространенность ИММ и МАМ среди женщин репродуктивного возраста, страдающих мигренью

именно как связанную с менструацией: 2 дня до начала и все дни кровотечения [28]. В последние 10 лет было опубликовано несколько работ, посвященных изучению клинических особенностей и распространенности менструальной мигрени. Было выявлено, что наиболее часто приступы мигрени без ауры возникали за 2 дня до начала менструации и в первые 3 дня кровотечения, с тенденцией к пику на -2, +1 и +2 дни (рис. 4).

Была также проанализирована частота возникновения различных типов головных болей в течение менструального цикла. Было выявлено, что приступы головной боли во время менструации возникают чаще при мигрени, чем при других первичных головных болях (67,7 против 29,5%) [29]. В перименструальном окне (включающем в себя -2...+3 дни), когда содержание эстрогенов в крови женщины достигает своего минимума, была зарегистрирована наибольшая частота именно мигрени без ауры, а также головной боли напряжения, тогда как мигрень с аурой не зависела от флюктуаций эстрогенов (рис. 5). В единичных работах поднимался вопрос о том, что приступы могут сопровождаться аурой. М. Diamond et al. [30] анализировали результаты исследования AEGIS. Они указали, что из 506 приступов, возникших у 190 пациенток, мигрень с аурой отмечалась в 11,7% случаев менструальной мигрени и в 15% случаев неменструальной мигрени. Эти различия не являлись статистически значимыми.

Проведенные исследования показали, что прежние диагностические критерии МКГБ IHS, устанавливающие в качестве одной из границ возникновения менструальной мигрени окончание кровотечения, не вполне удовлетворительны, так как длительность менструации не всегда напрямую зависит от гормональных изменений и может быть связана с другими факторами [28]. В 1996 г. Е. MacGregor [17], проанализировав полученные данные, описала границы перименструального окна, когда возникающую мигрень следует трактовать как менструальную, — 2 дня до начала менструации и первые 3 дня цикла. Впоследствии именно эти границы вошли в диагностические критерии менструальной мигрени, опубликованные в МКГБ-2 IHS в 2003 г. (см. таблицу).

Изучению распространенности менструальной мигрени посвящен ряд исследований. По их результатам, распространенность менструальной мигрени среди всей популяции женщин, страдающих мигренью, составляет 39—75% (т. е. 4—21% для ИММ и 35—54% для МАМ; рис. 6). При этом у 33% женщин с МАМ головная боль дебютировала с менархе [5]. Таким образом, 12,8 года — это возраст наиболее вероятного дебюта данной формы мигрени. Распространенность менструальной мигрени достигает пика в возрасте 40 лет и значительно снижается в постменопаузе [33]. Зная распространенность мигрени среди общей популяции, можно рассчитать, что среди женского насе-

ления Западного полушария от ИММ страдает 1%, а от МАМ — 3—10% женщин [5].

Внутри тех временных границ, которые установлены для приступа менструальной мигрени, разные пациентки могут испытывать приступы строго в определенный день или дни. В связи с этим некоторые авторы эмпирически разделяют приступы менструальной мигрени на подгруппы. F. Granella et al. [28] выделяют предменструальные (от -3-го дня до начала кровотечения), менструальные (первые 3 дня кровотечения) и позднемменструальные (до 7-го дня цикла) приступы. E. MacGregor разделяет приступы, возникающие до и после начала менструального кровотечения. Такое разделение может иметь патогенетическую обоснованность и даже вести к дифференцированному подходу к терапии менструальной мигрени. Например, возникновение приступа облигатно в конце менструального цикла напрямую связывают с падением уровня эстрогенов в крови и рекомендуют гормональную профилактическую терапию, в то время как приступы в первые дни цикла часто бывают ассоциированы с дисменореей, что обусловлено высокой чувствительностью к повышенному уровню ПГ. Это подразумевает прием НПВС для лечения обоих состояний [34].

Клинические особенности менструальной мигрени

В настоящее время в литературе существует противоречивое мнение о том, насколько тяжело протекает менструальная мигрень в сравнении с мигренозными приступами в другие дни цикла. Исследования клинических особенностей и течения менструальной мигрени, проведенные в те годы, когда еще не были определены диагностические критерии данной патологии, могут быть недостаточно достоверными и трудно поддаются анализу. В некоторые исследования были включены пациентки не только с мигренью, но и с головными болями напряжения, а также с хроническими ежедневными головными болями. Так как многие исследования являлись ретроспективными, полученные данные не всегда были точными, поскольку пациентки не всегда способны достоверно описать все проявления приступа и могут ошибаться со сроками их возникновения относительно менструального цикла. Результаты исследований могут различаться в зависимости от того, какая выборка пациенток принимала в них участие: пациентки, обращающиеся в специализированные неврологические центры по поводу тяжелых, «выводящих из строя» приступов, или пациентки амбулаторно-поликлинического уровня, либо общепопуляционная выборка пациенток с мигренью, включая тех, кто не посещает врача. Затруднена также и оценка эффективности той или иной терапии, поскольку она проводилась в разных работах различными методами. Крайне редко оценивался вклад предменструального синдрома и дисменореи (болезненной менструации) в снижение работоспособности пациенток.

По данным большинства исследований, менструальная мигрень отличается большей тяжестью клинических проявлений (самой головной боли и сопутствующих симптомов), большей длительностью приступа, плохим ответом на проводимую терапию (как в острый период, так и для профилактики), а также значительным снижением работоспособности [10, 26, 34—38]. Данные работы проводились в те годы, когда понятие «менструальная мигрень» только получало свое определение. Единичные работы того времени, а также исследования последующих лет, проведенные на популяционном

уровне с использованием диагностических критериев МКГБ-2, не подтвердили более тяжелого течения менструальной мигрени в сравнении с другими формами данной головной боли. W. Stewart et al. [2] в популяционном исследовании показали, что интенсивность боли в первые 2 дня менструации являлась более значительной, в то время как продолжительность приступа не была больше в перименструальный период и даже, наоборот, увеличивалась в период от 3 до 7 дней до начала менструации. Более того, авторы не выявили более значительного ограничения работоспособности при менструальной мигрени [2]. Мигренью одинаково хорошо купируется с помощью немедикаментозного [11] и медикаментозного [14, 30, 39—41] лечения в разные фазы менструального цикла. M. Diamond et al. [28] выполнили ретроспективный анализ исследования AEGIS, проведенного в США в 2007 г. Авторы проанализировали все мигренозные атаки, зафиксированные у 190 пациенток, у которых за время исследования отмечалась хотя бы одна менструация. Таким образом, диагностические критерии менструальной мигрени не были удовлетворены полностью, так как ни у одной пациентки не были проанализированы 3 последовательных менструальных цикла, у 10 женщин отмечалось два приступа менструальной мигрени, у 75 женщин — лишь один. При этом можно с уверенностью утверждать, что в исследование не вошли женщины с ИММ, так как в него включались только пациентки с частотой приступов от 2 до 6 раз в месяц. Авторы проводили сравнение проявлений самих болевых приступов, сопутствующих им симптомов, степени снижения трудоспособности и эффективности терапии алмотриптаном при менструальных и неменструальных приступах мигрени. Характеристики менструальной мигрени были схожи с проявлениями неменструальных приступов по интенсивности и длительности боли. Не отмечалось достоверной разницы в частоте чувствительных нарушений, фоно- и фотофобии, тошноты. При менструальной мигрени уровень работоспособности был нормальным в 19,1% случаев, сниженным в 68,1%, а полная утрата работоспособности с необходимостью постельного режима отмечалась в 12,8% приступов. Для неменструальных атак эти значения также практически не отличались и составили соответственно 18,9; 68,8 и 12,3%, причем доля тяжелой головной боли и доля полной потери работоспособности была значительно выше при первом приступе менструальной мигрени в сравнении с первым неменструальным приступом. Но в последующие приступы интенсивность боли и степень дезадаптации статистически значимо не различались в разных группах. Алмотриптан, используемый для купирования приступа, оказывал одинаковый по выраженности эффект при менструальной и неменструальной мигрени [30].

Тем не менее среди экспертов существует предположение, что менструальная мигрень действительно протекает тяжелее — если не у всех женщин с мигренью, то по крайней мере у определенной группы пациенток [13, 14, 18, 28, 42, 43]. E. Couturier et al. [33] провели популяционное исследование в Нидерландах с участием 1181 женщины. Головные боли у 32 женщин соответствовали критериям МАМ, а у других 32 женщин — критериям предполагаемой мигрени и были также ассоциированы с менструацией. Женщины обеих групп сообщили, что их менструальные приступы не только протекают тяжелее, но и длятся дольше и более резистентны к терапии, чем приступы в другие дни цикла [33]. E. MacGregor et al. [18] провели исследова-

ние с использованием дневников среди пациенток специализированной клиники. Приступы, возникающие у пациенток в течение 2 дней до менструации, протекали в 2,1 раза тяжелее, а приступы в первые 3 дня менструации — в 3,4 раза тяжелее, чем неменструальные приступы у этих же пациенток. F. Granella et al. [28] оценивали тяжесть приступов менструальной мигрени и их реакцию на лечение у 64 женщин, страдающих мигренью и обратившихся в специализированный центр. Авторы обнаружили, что мигренозные приступы в перименструальный период (особенно в первые 2 дня менструации) длились значительно дольше, сопровождалась большей потерей работоспособности и хуже отвечали на терапию, чем неменструальные приступы. При этом сравнение выраженности сопутствующих симптомов не выявило значимых расхождений. Ответ на терапию при разных приступах был различным. В то время как полный регресс боли через 2 ч после приема НПВС или триптанов достигался у женщин с неменструальной мигренью в 32,9% случаев, у женщин с МАМ этот эффект был достигнут лишь в 13,5%. А стойкий регресс боли был достигнут только в 5,4% приступов менструальной мигрени в сравнении с 24,2% приступов неменструальной мигрени

[28]. A. Dowson et al. [44] проанализировали опросники, заполненные 30 женщинами с мигренью в центре здоровья. Было обнаружено, что у этих пациенток приступы менструальной мигрени незначительно превосходили неменструальные приступы по уровню полной потери трудоспособности, но отличались выраженным ограничением трудоспособности более чем на 50% [44]. M. Gross et al. [35] провели небольшое исследование эффективности суматриптана и выявили его меньшую эффективность при приеме во время менструации по сравнению с приемом в другие дни цикла — 56 и 81% пациенток соответственно сообщили о регрессе мигрени через 4 ч после лечения.

Таким образом, представление о приступах менструальной мигрени как о наиболее тяжело протекающих получает все большее подтверждение. В дальнейшем предстоит определить те критерии, по которым можно будет предсказать более тяжелое течение приступов менструальной мигрени у конкретной пациентки (например, наличие предменструального синдрома и дисменореи, низкая эффективность НПВС и эрготаминов при лечении менструальной мигрени, недостаточный ответ на купирование неменструальных приступов и др.).

ЛИТЕРАТУРА

- Lipton R.B., Stewart W.F., Diamond S. et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: Data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001;41:646—57.
- Stewart W.F., Lipton R.B., Chee E. et al. Menstrual cycle and headache in a population sample of migraineurs. *Neurology* 2000;55(10):1517—23.
- Launer L.J., Terwindt G.M., Ferrari M.D. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. *Neurology* 1999;53(3):537—42.
- Lipton R.B., Bigal M.E., Diamond M. et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007;68(5):343—9.
- Hutchinson S., Peterlin B.L., Portenoy R.K. *Menstrual migraine*. Oxford: University Press, 2008.
- Martin V.T., Lipton R.B. Epidemiology and biology of menstrual migraine. *Headache* 2008;48:S124—S130.
- Баранаева Н.Ю. Нормальный менструальный цикл и его нарушения. *Consilium medicum* 2002;2(3).
- www.yogin.ru/parser.php?p_id=22&r_id=89&c_id=101&an_cur_part=1&a_id=628&vie_w_msg=1
- Зенина Н.В. Состояние церебральной вегетативной регуляции в межприступном периоде катамениальной мигрени. В кн.: *Болезни и дисфункции нервной системы у женщин репродуктивного возраста*. Сб. научных трудов. Под ред. А.С. Деева. Рязань: Изд-во РГМУ, 1995.
- Somerwill B.W. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology* 1972;22:355—65.
- Gauthier J.G., Fournier A.L., Roberge C. The differential effects of biofeedback in the treatment of menstrual and nonmenstrual migraine. *Headache* 1991;31:82—90.
- Martin V.T., Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis. Part I. *Headache* 2006;46:3—23.
- Martin V.T., Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis. Part II. *Headache* 2006;46:365—86.
- Newman L.C. Understanding the causes and prevention of menstrual migraine: the role of estrogen. *Headache* 2007;47(Suppl. 2):S86—S94.
- Brandes J.L. The influence of estrogen on migraine. *JAMA* 2006;295:1824—30.
- Martin V.T., Lee J., Behbehani M.M. Sensitization of the trigeminal sensory system during different stages of the rat estrous cycle: implications for menstrual migraine. *Headache* 2007;47:552—63.
- MacGregor E.A. «Menstrual» migraine: towards a definition. *Cephalalgia* 1996;16:11—21.
- MacGregor E.A., Hackshaw A. Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle. *Neurology* 2004;63(2):351—3.
- Herzog A.G. Neuroactive properties of reproductive steroids. *Headache* 2007;47(Suppl. 2):S68—S78.
- Brun J., Claustrat B., Saddinger P., Chazot G. Nocturnal melatonin excretion is decreased in patients with migraine without aura attacks associated with menses. *Cephalalgia* 1995;15:136—9; discussion 179.
- Facchinetti F., Martignoni E., Fioroni L. et al. Opioid control of the hypothalamuspituitary-adrenal axis cyclically fails in menstrual migraine. *Cephalalgia* 1990;10:51—6.
- Guidotti M., Mauri M., Barrila C. et al. Frovatriptan vs. transdermal oestrogens or naproxen sodium for the prophylaxis of menstrual migraine. *J Headache Pain* 2007;8(5):283—8.
- Mauskop A., Altura B.T., Altura B.M. Serum ionized magnesium levels and serum ionized calcium/ionized magnesium ratios in women with menstrual migraine. *Headache* 2002;42:242—8.
- Okamoto K., Hirata H., Takeshita S., Bereiter D.A. Response properties of TMJ units in superficial laminae at the spinomedullary junction of female rats vary over the estrous cycle. *J Neurophysiol* 2003;89:1467—77.
- Peres M.F., Zukerman E., da Cunha Tanuri F. et al. Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention. *Neurology* 2004;63:757.
- Srikiatkachorn A., Suwattanasophon C., Ruangpattanaawee U., Phansuwan-Pujito P.; 2002 Wolff Award. 5-HT_{2A} receptor activation and nitric oxide synthesis: A possible mechanism determining migraine attacks. *Headache* 2002;42:566—74.
- Vogler B., Rapoport A.M., Tepper S.J. et al. Role of melatonin in the pathophysiology of migraine: Implications for treatment. *CNS Drugs* 2006;20:343—50.
- Granella F., Sances G., Allais G. et al. Characteristics of menstrual and nonmenstrual attacks in women with menstrually related migraine referred to headache centers. *Cephalalgia* 2004;24:707—16.
- Dzolic E., Sipetic S., Vlajinac H. et al. prevalence of menstrually related migraine and nonmigraine primary headache in female students of Belgrade university. *Headache* 2002;42:185—93.
- Diamond M.L., Cady R.K., Mao L. et al. Characteristics of migraine attacks and responses to almotriptan treatment: a comparison of

- menstrually related and nonmenstrually related migraines. *Headache* 2008;48(2):248–58.
31. Табеева Г.Р. Менструальная мигрень. *PMЖ* 2008;16(4):195–9.
32. Headache Classification Committee of the International Society (2004). The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia* 2004;24 (Suppl. 1):1–160.
33. Couturier E.G.M., Bomhof M.A.M., Knuistingh Neven A., van Duijn N.P. Menstrual migraine in a representative Dutch population sample: prevalence, disability and treatment. *Cephalalgia* 2003;23:302–8.
34. MacGregor A. (ed.). *Migraine in women*. L.: Martin Dunitz, 1999.
35. Gross M.L.P., Barrie M., Bates D. et al. The efficacy of sumatriptan in menstrual migraine. *Eur J Neurol* 1995;2:144–5.
36. MacGregor A. Migraine associated with menstruation. *Funct Neurol* 2000; 15 (Suppl.):143–53.
37. Silberstein S.D., Merriam G.R. Estrogens, progestins, and headache. *Neurology* 1991;41:786–93.
38. Solbach P., Sargent J., Coyne L. Menstrual migraine headache: results of a controlled, experimental, outcome study of non-drug treatments. *Headache* 1984;24:75–8.
39. Allais G., Acuto G., Cabarrocas X. et al. Efficacy and tolerability of almotriptan versus zolmitriptan for the acute treatment of menstrual migraine. *Neurol Sci* 2006;27(Suppl. 2):S193–S197.
40. Goadsby P.J., Massiou H., Pascual J. et al. Almotriptan and zolmitriptan in the acute treatment of migraine. *Acta Neurol Scand* 2007;115:34–40.
41. Silberstein S.D., Massiou H., Le Jeune C. et al. Rizatriptan in the treatment of menstrual migraine. *Obstet Gynecol* 2000;96:237–42.
42. Macgregor E.A., Victor T.W., Hu X. et al. Characteristics of menstrual vs nonmenstrual migraine: a post hoc, within-woman analysis of the usual-care phase of a nonrandomized menstrual migraine clinical trial. *Headache* 2010;50:528–38.
43. Pringsheim T., Davenport W.J., Dodick D. Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache: evidence-based review. *Neurology* 2008;70(17):1555–63.
44. Dowson A.J., Kilminster S.G., Salt R. et al. Disability associated with headaches occurring inside and outside the menstrual period in those with migraine: a general practice study. *Headache* 2005;45:274–82.
45. Visser J., Vriend F. Risk factors for headache recurrence after sumatriptan: a study in 366 migraine patients. *Cephalalgia* 1996;16:264–9.

Г.Р. Табеева, А.В. Сергеев

ММА им. И.М. Сеченова

Цервикогенная головная боль: патофизиология, клиника, подходы к терапии

Cervicogenic headache: pathophysiology, clinical picture, approaches to therapy

G.R. Tabeeva, A.V. Sergeev

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Cervicogenic headache (CH) is a common form of cephalgias. Despite the progress in understanding the mechanisms of CH, the clinical diagnosis and effective therapy of this condition present considerable difficulties. The prevalence of CH in the population is as high as 20%. Pathological changes in the upper cervical spinal segments form the basis of the neuroanatomy of CH. Its diagnosis is based on the diagnostic criteria of the Cervicogenic Headache International Study Group and on the criteria of the International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition (2004). Effective therapy for CGP is possible when a comprehensive approach and combined use of drug and nondrug treatments, including local anesthetic blocks, are employed.

Key words: cervicogenic headache, cervicalgia, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ketorol.

Guzyal Rafkatovna Tabeeva: gtabeeva@mmascience.ru

Цервикогенная головная боль (ЦГБ) является одной из наиболее частых форм вторичных цефалгий. Несмотря на прогресс в понимании механизмов ЦГБ, клиническая диагностика и эффективная терапия данного страдания представляют значительные трудности. Данные по распространенности ЦГБ противоречивы и зависят от выборки и возраста пациентов [1–7]. Согласно системному обзору Р. Martelletti и Н. van Suijlekom (2004), посвященному эпидемиологии ЦГБ, ее распространенность в популяции колеблется в диапазоне 0,7–13,8% [4]. Распространенность ЦГБ увеличивается с возрастом и достигает максимума в 40–60 лет. Женщины страдают в 4 раза чаще мужчин [5]. По данным S. Haldeman [6], средний возраст пациентов с ЦГБ составляет 42,9 года, при этом в специализированных клиниках боли частота ЦГБ среди хронической ежедневной головной боли достигает 20%. В многочисленных работах показано, что ЦГБ значительно снижает качество жизни пациентов, сопоставимо с хронической мигренью и хронической головной

болью напряжения (ГБН), в то же время достоверно больше нарушая общее физическое состояние [7].

G. Josey [8] впервые описал головную боль, связанную с патологией шейного отдела позвоночника, в 1949 г. Термин ЦГБ, а также диагностические критерии были предложены О. Sjaastad et al. в 1983 г. [9].

Нейроанатомия и патофизиология

Основу нейроанатомии ЦГБ составляют патологические изменения в верхних шейных сегментах позвоночника. Известно, что С₁ спинномозговой нерв участвует в иннервации коротких мышц субокципитального треугольника. Афферентация от медиальных и латеральных атланта-аксиальных суставов, некоторых мышц шеи (превертебральные, грудино-ключично-сосцевидные, трапециевидные, полустыстые), твердой мозговой оболочки задней черепной ямки поступает в задние рога спинного мозга по волокнам исходящих из ганглиев С₂ сегмента [10–13]. В результате восходящих проекций ноци-