

Табеева Г.Р., Муранова А.В., Кострыгина Е.Н., Сергеев А.В.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Мигрень и артериальная гипертензия

Проблема ассоциации мигрени с артериальной гипертензией (АГ) продолжает изучаться. Несмотря на многочисленные исследования, до конца не выяснена взаимосвязь отдельных типов мигрени (мигрень с аурой и мигрень без ауры) с АГ. Этот вопрос особенно актуален, поскольку данные формы различаются как клинически, так и патофизиологически. Еще более важными являются анализ и прогнозирование связей между мигренью и сердечно-сосудистыми заболеваниями – ССЗ (ишемический инсульт, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца). Обзор посвящен клиническим и патофизиологическим особенностям взаимодействия АГ и мигрени. Доказана анатомо-функциональная связь между антиноцицептивной системой и контролем регуляции артериального давления (АД). Выдвинуто предположение, что повышение болевого порога не является следствием именно АГ как заболевания, а обусловлено феноменом гипалгезии, ассоциированной с повышением АД. Фактом, подтверждающим связь мигрени с АГ и эндотелиальной дисфункцией, является эффективность антигипертензивных средств. Выявление группы пациентов с мигренью и высоким риском развития ССЗ позволит своевременно проводить раннюю первичную профилактику и терапию. Введение стратификационного подхода на этапах диагностики может привести к снижению как заболеваемости ССЗ, так и смертности от них.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; мигрень; гипалгезия; центральная сенситизация; эндотелиальная дисфункция.

Контакты: Екатерина Николаевна Кострыгина; KostryginaKaterina@mail.ru

Для ссылки: Табеева ГР, Муранова АВ, Кострыгина ЕН, Сергеев АВ. Мигрень и артериальная гипертензия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(4):4–10.

Migraine and hypertension

Tabeeva G.R., Muranova A.V., Kostrygina E.N., Sergeev A.V.

*Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021*

Investigations of a relationship between migraine and hypertension are being continued. In spite of numerous studies, the association of some types of migraine (migraine with aura and migraine without aura) with hypertension has not been fully elucidated. This issue is particularly relevant since these forms differ both clinically and pathophysiologically. Of even greater importance are the analysis and prediction of associations between migraine and cardiovascular diseases (ischemic stroke, myocardial infarction, coronary heart disease). The review deals with the clinical and pathophysiological features of the relationship between hypertension and migraine. There is evidence for the anatomic and functional correlation between the antinociceptive system and blood pressure (BP) regulation control. It has been speculated that the increase in pain threshold is not the result of just hypertension as a disease, but it is caused by elevated BP-related hypalgesia. The efficacy of antihypertensive drugs is the fact that supports the association between hypertension and endothelial dysfunction. Identification of groups of patients having migraine and a high cardiovascular risk will allow timely early primary prevention and therapy. Introduction of a stratification approach at diagnostic stages may cause a reduction in cardiovascular morbidity and mortality rates.

Key words: hypertension; migraine; hypalgesia; central sensitization; endothelial dysfunction.

Contact: Ekaterina Nikolaevna Kostrygina; KostryginaKaterina@mail.ru

For reference: Tabeeva GR, Muranova AV, Kostrygina EN, Sergeev AV. Migraine and hypertension. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2015;7(4):4–10.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-4-10>

Взаимосвязь мигрени и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) изучается в течение многих лет. В 1975 г. был опубликован системный обзор, в котором показано достоверное увеличение риска развития ишемического инсульта у молодых женщин с мигренью на фоне курения и приема оральных гормональных контрацептивов [1]. В последующем были получены убедительные данные, доказывающие, что мигрень с аурой (МА) является самостоятельным фактором риска развития ишемического инсульта, субклинического поражения белого вещества головного мозга и ретинопатии, что особенно выражено у женщин молодого воз-

раста [2–4]. Последние результаты клинических и эпидемиологических исследований показывают, что МА является фактором риска не только ишемического поражения головного мозга, но и ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ) и стенокардии. При этом повышение риска развития кардиоваскулярной патологии отмечено и у пациентов с мигренью без ауры (МБА), а также в мужской популяции [5]. Несмотря на длительную историю изучения взаимосвязи мигрени и артериальной гипертензии (АГ), полученные результаты противоречивы и требуют дальнейшего углубленного исследования и интерпретации.

В последние годы активно обсуждается роль дисфункции эндотелиальной и ренин-ангиотензиновой системы (РАС) как общего патогенетического механизма мигрени и ССЗ. Подтверждением данной гипотезы являются результаты современных популяционных исследований, указывающие на достоверную ассоциацию МА с АГ, сахарным диабетом (СД) 2-го типа и гиперлипидемией [6]. На основании этих результатов можно предположить роль специфических генотипов, связанных с повышенным риском развития ССЗ.

Выявление точных механизмов и предикторов взаимосвязи различных форм мигрени и ССЗ крайне важно для практической медицины. Определение подгрупп пациентов с мигренью и высоким риском развития ССЗ позволит проводить своевременную диагностику, раннюю первичную профилактику и терапию, что приведет к снижению как заболеваемости, так и смертности от ССЗ и при этом позволит избежать необоснованного страха и переживаний у пациентов с мигренью, у которых нет повышенного риска развития ССЗ. Учитывая, что некоторые группы анальгетиков могут быть причиной ишемических осложнений, выделение групп риска пациентов с мигренью и целевой подход к назначению препаратов могут значительно снизить количество данных нежелательных реакций (НР). Известно, что частота приступов МА связана с выраженностью ишемических изменений головного мозга. Можно предположить, что изменение показаний и своевременное назначение профилактической терапии приведут к снижению риска развития ишемического инсульта.

В данном обзоре будут рассмотрены вопросы взаимосвязи головной боли и мигрени с повышением артериального давления (АД) как одним из основных факторов развития ишемического поражения головного мозга.

Согласно Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3 бета, 2013), головная боль при АГ относится к вторичным головным болям, связанным с метаболическими расстройствами [7]. На практике данный тип головной боли является достаточно редким. Результаты многочисленных исследований убедительно доказывают, что легкое и умеренное повышение АД не может быть причиной головной боли [8, 9]. Классическим примером головной боли, связанной с повышением АД, является острая гипертензивная энцефалопатия. Имеется соглашение, зафиксированное в МКГБ-3, в соответствии с которым АГ легкой и умеренной выраженности не является причиной головной боли. Только некоторые редкие специфические формы тяжелой АГ рассматриваются как возможные причины развития головной боли [7]. В то же время большинство данных указывает на взаимосвязь первичной головной боли, в частности МА, с риском развития, тяжестью и течением АГ. Антигипертензивные средства нескольких групп успешно используются для профилактической терапии мигрени. Эффективность бета-блокаторов (метопролол, пропранолол), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – АПФ (лизиноприл), ингибиторов ангиотензина (АТ) 1 (кандесартан) в превентивной терапии мигрени доказана результатами многочисленных плацебоконтролируемых исследований [10]. Анатомо-физиологическая близость ноцицептивных механизмов и механизмов регуляции АД в пределах мозгового ствола (околоводопроводное серое вещество и ростральные отделы продолговатого моз-

га) может объяснять взаимосвязь мигрени и АГ, а также эффективность гипотензивных средств.

Головная боль и АГ

Впервые предположение о возможной связи головной боли и АГ было сделано Т.С. Janeway еще в 1913 г. [11]. После выхода этой классической работы взаимоотношения АД и головной боли стали предметом особого внимания на протяжении последующих десятилетий [12, 13]. Наблюдения в повседневной клинической практике выявляли случаи сочетания головной боли и умеренного повышения АД. Долгое время считалось, что головная боль является одним из самых ярких маркеров повышения АД. Однако клинические исследования зачастую давали противоречивые результаты и не выявляли связи между головной болью и подъемом АД [14]. В то же время, по данным некоторых исследований, наблюдалась более высокая частота головной боли [13] и мигрени [15] у пациентов с АГ. Другие исследования демонстрировали преобладание более высоких цифр АД у пациентов с периодической головной болью и мигренью по сравнению с пациентами без головной боли [16, 17].

Одно из первых специальных исследований сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов с головной болью включало 1343 (399 мужчин и 944 женщины) пациентов в возрасте 15–64 лет [16]. По сравнению с общей популяцией у пациентов с головной болью (как мужчин, так и женщин независимо от возраста) в 1,5 раза чаще отмечалась АГ. Высокая частота АГ у лиц с головной болью не была связана с наличием избыточной массы тела. На основании полученных данных было сделано предположение, что головная боль связана с АГ, но не с другими сердечно-сосудистыми факторами риска.

Установлена взаимосвязь хронической боли и АГ. М. von Korf и соавт. [18] проанализировали распространенность хронической боли в спине и коморбидных расстройств у 5692 обследованных. Диагноз АГ значительно чаще встречался у пациентов с хронической болью в спине в течение последних 12 мес по сравнению с лицами без хронической боли. Установлено повышение риска развития АГ у пациентов с хронической суставной болью. Результаты популяционного исследования у более 12 тыс. пожилых пациентов показали, что страдающие рецидивирующими болевыми синдромами (42%) значительно чаще имели АГ (45%), чем не страдающие этими синдромами (31%) [19]. Сходные результаты связи между хронической болью и АГ получены в датском исследовании. Так, боль в спине и шее в течение последнего на момент исследования месяца выявлялась чаще у лиц с АГ независимо от пола и возраста [20]. Более того, предполагается, что влияние хронической боли на АГ носит дозозависимый характер. Например, анализ пациентов с различными болевыми синдромами показал, что АГ выявлялась значительно чаще у лиц с сочетанием ревматоидного артрита и фибромиалгии и с более высокой интенсивностью боли [21]. Анализ данных Фрэммингемского исследования также подтверждает дозозависимое влияние хронической боли на АГ. Выявлена линейная зависимость между количеством зон, вовлеченных в скелетно-мышечный болевой синдром, и более высоким уровнем АД [22]. У лиц с верифицированным диагнозом АГ также выявляется более высокая частота хронических болевых синдромов [23].

Кроме популяционных исследований, интересные данные получены при анализе статистики специализированных клиник боли. Был проведен ретроспективный анализ историй болезни 300 пациентов с хронической болью, обратившихся в различные клиники боли, и 300 пациентов без боли, наблюдавшихся у специалистов общей клинической практики [24]. АГ диагностирована у 39% пациентов с хронической болью и только у 21% в группе сравнения ($p < 0,001$). Если распространенность АГ в общей практике была сопоставима с популяционной, то в группе пациентов с хронической болью она была значительно выше как у мужчин, так и у женщин. Интересно, что у женщин, не страдающих болью, АГ встречалась реже, чем у мужчин. При этом женщины с хронической болью непропорционально чаще имели АГ. Анализ группы с хронической болью выявил, что интенсивность болевого синдрома была значимым предиктором АГ независимо от влияния классических факторов риска, в том числе возраста, расы и семейного анамнеза АГ.

Эпидемиология

Первые эпидемиологические аспекты взаимосвязи мигрени и АГ были изучены в норвежском проспективном популяционном исследовании ($n=22\ 685$) [25]. В процессе 11-летнего наблюдения проводилось систематическое измерение уровня АД и оценивался риск развития немигренозной головной боли и приступов мигрени. Была выявлена достоверная закономерность снижения риска формирования немигренозной головной боли при повышении систолического АД (САД) до 150 мм рт. ст. и выше, т. е. получены обратные соотношения между уровнем САД и головной болью.

В течение последних 15–20 лет выполнены различные по дизайну исследования, посвященные взаимосвязи мигрени и АГ. В одних исследованиях выявлена положительная корреляция между уровнем АД и мигренью, в других показано, что лица с мигренью имели более низкое САД и низкое среднее АД, при этом отмечалось достоверное снижение частоты мигрени с увеличением САД [26]. Возможные причины таких противоречий кроются в различиях дефиниций мигрени и АГ, процедур измерения АД, а также размеров выборки. Методы сравнения в этих исследованиях также различаются: в некоторых случаях сравнивают мигрень с САД или диастолическим АД (ДАД) отдельно, в других проводится комбинированный совместный анализ САД и ДАД.

Подробное изучение ассоциации между АД и головной болью проведено в ходе популяционных проспективных исследований Nord-Trondelag в Норвегии (The HUNT studies) [27–29]. Первое исследование (HUNT-1) выполнено в 1984–1986 гг., основными предметами изучения были АГ, СД и параметры качества жизни. Второе исследование (HUNT-2) проводилось в 1995–1997 гг. и включало 13 вопросов, связанных с головной болью. В третьем исследовании (HUNT-3), выполненном в 2006–2008 гг., проанализирована взаимосвязь АД (САД, ДАД, пульсовое), мигрени и головной боли напряжения. Показано, что у пациентов со средним САД 150 мм рт. ст. и выше риск развития приступов мигрени был на 30% ниже по сравнению с лицами со средним САД менее 140 мм рт. ст. Увеличение ДАД оказало прямо пропорционально повышению риска немигренозной головной боли, данные закономерности были идентичными у мужчин и женщин, и на них не влиял фактор использова-

ния гипотензивных средств. При этом была выявлена обратная связь между САД и головной болью у женщин. Полученные данные значительно отличались от результатов предшествующих исследований, в которых либо не были выявлены ассоциации, либо показана положительная связь между АД и частотой головной боли. Согласно проспективным наблюдениям, получены убедительные данные, подтверждающие обратную зависимость мигрени и повышения САД и пульсового АД. Одним из возможных объяснений этого может быть лечение собственно АГ у этих пациентов. Между тем такое объяснение не выглядит убедительным, учитывая, что упомянутые закономерности не зависели от использования гипотензивной терапии.

В контексте возможной взаимосвязи ССЗ и мигрени интересны результаты нескольких исследований, в которых проанализирован профиль сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов с мигренью. Анализ 10-летнего риска ИМ и коронарной смерти по данным Фрэммингемской шкалы у пациентов с мигренью дал противоречивые результаты. В одном исследовании выявлено повышение риска только при МА, в другом – при МА и МБА, а третьем – только при мигрени в анамнезе, а не при актуальной МА или МБА [30–32]. Вероятно, данные противоречия связаны с определенными методологическими различиями и недостатками: малый размер выборки, неполная объективизация данных о факторах риска, анализ нерандомизированной популяции. С учетом этих противоречий был проведен специальный анализ в рамках масштабного (48 713 пациента старше 20 лет) популяционного исследования HUNT, направленного на изучение связи между головной болью и сердечно-сосудистыми факторами риска [33]. По данным Фрэммингемской шкалы, показано повышение 10-летнего риска развития ССЗ у лиц с немигренозной головной болью (ОР¹ 1,17), МБА (ОР 1,17), но наибольшие значения были получены в группе пациентов с МА (ОР 1,54). При этом показатели факторов риска увеличивались пропорционально частоте приступов головной боли. В группе пациентов с немигренозной головной болью и МБА увеличение риска было связано с факторами образа жизни, курением, высоким индексом массы тела (ИМТ) и низкой физической активностью. Но эти факторы не влияли на доказанную взаимосвязь АГ и МА. Таким образом, все типы головной боли (немигренозная, МБА и МА) ассоциированы с неблагоприятным профилем сердечно-сосудистого риска, но в основе данной взаимосвязи могут лежать различные патофизиологические механизмы.

Специальный анализ связи мигрени с АД и особенностями АГ был проведен в рамках популяционного исследования The Reykjavik Study [8].

Использование специальных методологических подходов дало возможность переоценить ассоциацию между мигренью и АГ и стратифицировать данные по полу с одновременным анализом параметров САД, ДАД, среднего и пульсового АД. В исследование было включено 10 366 мужчин и 11 171 женщин. Для диагностики мигрени использовали критерии МКГБ-2. Достоверной ассоциации между АГ и мигренью не найдено.

Однако использование метода логистической регрессии позволило выявить несколько важных закономерностей. Увеличение ДАД на одно стандартное отклонение свя-

¹ ОР – относительный риск.

зано с возрастанием вероятности мигрени у мужчин на 14% ($p=0,11$), а у женщин на 30% ($p<0,001$). Увеличение САД на одно стандартное отклонение сопровождалось снижением вероятности мигрени у мужчин на 19% ($p=0,007$), а у женщин на 25% ($p<0,0001$). Кроме того, при увеличении на одно стандартное отклонение пульсового давления вероятность мигрени снижалась на 13% ($p=0,005$) для мужчин и на 14% ($p<0,0001$) для женщин. Таким образом, для пациентов с мигренью характерно более низкое пульсовое давление, низкое САД и более высокое ДАД по сравнению с контролем.

Суммируя результаты эпидемиологических исследований, можно констатировать, что отношения между уровнем АД и мигренью носят сложный характер и связаны с полом, формой мигрени и отдельными формами АГ. Очевидно, что ДАД позитивно коррелирует с мигренью, причем с меньшим разбросом показателей, что указывает на их более тесную связь. Выявленные закономерности могут объяснить, почему во многих исследованиях отсутствовала ассоциация между АГ и мигренью. Когда имеется систолическая и диастолическая АГ, возможное индивидуальное влияние САД и ДАД на мигрень будет взаимоисключающим, в этих случаях связь с мигренью нивелируется. При отдельном рассмотрении различных форм АГ становится очевидным, что основная зависимость между мигренью и уровнем АД заключается в прямой связи с ДАД и обратной с САД.

Клинические аспекты

Клинические наблюдения указывают на некоторые особенности взаимоотношений мигрени и АГ в зависимости от пола, возраста пациентов, наличия у них факторов риска развития ССЗ, постоянного приема определенных групп лекарственных препаратов и др. Так, С. Tzourig и соавт. [26] установили, что мигрень ассоциирована с лицами женского пола с сопутствующими депрессивными расстройствами и отсутствием эпизодов злоупотребления алкоголем в анамнезе. Данное исследование впервые включало УЗИ-оценку комплекса интима-медиа (КИМ). Установлена тенденция к уменьшению частоты приступов мигрени по мере повышения уровня САД: риск развития мигрени был на 56% ниже у испытуемых с уровнем САД 140 мм рт. ст. по сравнению с теми, у кого уровень САД был ниже 120 мм рт. ст. Данная закономерность наблюдалась независимо от наличия факторов, потенциально влияющих на связь мигрени и АГ (женский пол, депрессивные расстройства в анамнезе, злоупотребление алкоголем). Кроме того, выявлена статистически значимая тенденция ($p=0,001$) к уменьшению частоты приступов мигрени по мере увеличения толщины КИМ. Минимальный риск развития приступов мигрени при повышенном САД (140 мм рт. ст.) продемонстрирован у молодых мужчин, не злоупотребляющих алкоголем, не страдающих депрессивными расстройствами и никогда не получавших антигипертензивную терапию.

Известно, что злоупотребление алкоголем влечет за собой повышение АД, поэтому отсутствие алкогольной зависимости в анамнезе у пациентов с мигренью может гипотетически объяснить более низкие цифры АД. Однако наиболее сильная зависимость между уровнем САД и мигренью была выявлена у пациентов, которые никогда не злоупотребляли алкоголем. Также известно, что депрессия в большей степени распространена среди пациентов с мигренью и

низким уровнем АД. Таким образом, зависимость между высоким САД и мигренью, выявленная у испытуемых без депрессивных расстройств, показывает, что депрессия не является фактором риска ассоциации АГ и мигрени. Среди возможных патофизиологических механизмов, способных объяснить полученные результаты, авторы рассматривают нарушение активности системы кальцитонин-ген-родственного пептида, участвующего в развитии приступа мигрени и одновременно являющегося мощным вазодилататором, влияющим на уровень АД [34].

В многоцентровом проспективном исследовании установлено, что во всех возрастных группах независимо от пола имелось достоверное ($p<0,0002$) уменьшение частоты головной боли по мере повышения уровня САД [35]. Среди возможных механизмов, объясняющих, каким образом повышение АД связано со снижением частоты приступов мигрени, активно обсуждается феномен «гипоалгезии, ассоциированной с повышением АД» (ГАСПАД).

Интересными являются результаты анализа особенностей регуляции АД у пациентов подросткового возраста (13–19 лет) с мигренью. Показано, что лица с высоким САД и пульсовым АД достоверно реже страдали от эпизодической мигрени ($p<0,0001$) независимо от пола. При этом повышение ДАД слабо положительно коррелировало ($p=0,19$) с частотой приступов мигрени [36].

Патофизиологические аспекты

Сегодня не существует единой точки зрения на то, какие именно патофизиологические процессы лежат в основе взаимоотношений мигрени и АД. Наиболее вероятным общим звеном в развитии мигрени, АГ и ССЗ является эндотелиальная дисфункция. Эндотелий является самым крупным активным эндокринным органом в организме человека и принимает участие во многих регуляторных процессах. Клетки эндотелия регулируют свертывающую систему крови, тонус сосудистой стенки, АД, фильтрационную активность почек, сократительную активность сердца, а также метаболическое обеспечение мозга.

При дисфункции эндотелиальной системы нарушается регуляция баланса вазодилатации – вазоконстрикции. Снижение биодоступности оксида азота (NO) за счет нарушения активности эндотелиальной NO-синтазы, повышение уровня вазоконстрикторов – эндотелина 1 и АТ2 – приводит к избыточной выработке провоспалительных цитокинов, активации свободнорадикальных процессов, гиперкоагуляции, повышенной экспрессии молекул адгезии и активации апоптоза [37].

В настоящее время имеется обширная доказательная база наличия эндотелиальной дисфункции у пациентов с мигренью, особенно с МА [38]. Именно нормализация активности эндотелия является одним из объяснений эффективности у пациентов с мигренью лекарственных средств, влияющих на РАС. Ингибиторы АПФ и АТ1-рецепторов, снижают уровень АТ2, тем самым предотвращая его мощный вазоконстрикторный эффект, уменьшают продукцию активных форм кислорода, провоспалительных цитокинов, экспрессию молекул адгезии и активность воспалительных реакций в эндотелии [39]. Данные многочисленных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований показывают высокий уровень эффективности лизиноприла, кандесартана и валсартана в профилактике мигрени.

Интересны данные генетических исследований взаимосвязи мигрени и активности АПФ. Было выявлено, что генотип ACE DD у пациентов с мигренью соотносится с увеличением риска развития ССЗ, в том числе АГ [40]. При оценке полиморфизма показано, что при гомозиготном генотипе (DD) гена ACE возрастает уровень АТ2 в сыворотке крови, что сопровождается увеличением частоты приступов мигрени. Более того, встречаемость аллеля D была значительно выше у пациентов с мигренью (25,9%), чем в контрольной группе (12,5%). Предполагается, что аллель D в гене ACE может быть фактором риска развития мигрени, что может объяснять патогенетическую связь между мигренью и активностью АПФ [41].

Особый интерес представляет взаимосвязь систем ноци-, антиноцицепции и механизмов регуляции АД. Около 30 лет назад были проведены первые исследования на животных моделях, в которых показана ассоциация между повышением АД и снижением ответа на болевые стимулы [42]. Подобный феномен также выявляется у людей. Экспериментальные исследования показывают достоверную линейную связь между повышением АД и снижением чувствительности к болевым раздражителям. При этом показатели АД могут оставаться в пределах нормы (139/89 мм рт. ст.) [43, 44]. Таким образом, повышение болевого порога не является следствием именно АГ как заболевания, а предположительно связано с феноменом ГАСПАД. Данный термин предложен S. Ghione [35] в рамках модели взаимодействия систем регуляции АД и модуляции боли.

Феномен ГАСПАД находит убедительное подтверждение в клинической практике. Например, повышение профиля 24-часового АД ассоциировано со снижением болевой чувствительности, а подъем АД покоя у пациентов в предоперационном периоде связан с более низким уровнем постоперационной боли [44]. Еще большее значение эффект ГАСПАД имеет при боли в сердце. Несколько исследований показали, что отсутствие болевого синдрома при безболевой ишемии миокарда может быть объяснено гипалгезией, ассоциированной с повышением АД [45]. Отсутствие боли в этих случаях может потенциально влиять на сроки неотложных мероприятий, ухудшать прогноз и повышать уровень смертности.

Патофизиологической основой феномена ГАСПАД является анатомо-функциональная связь между системами регуляции АД и ноци-, антиноцицепции. Известно, что острая боль активизирует как соматосенсорную, так симпатическую нервную систему, что может приводить к повышению АД. В то же время подъемы АД стимулирует барорецепторы сонной артерии и аорты с последующей активизацией *n. vagus* и *n. tractus solitarii*. Учитывая тесные взаимоотношения этой области с системами нисходящего контроля боли, активизация барорефлекторной дуги и *n. tractus solitarii* может приводить к гипалгезии, что в свою очередь способствует нормализации активности симпатической нервной системы и гомеостатического баланса [46].

Эта модель не позволяет объяснить связь между уровнем АД и хронической болью. В настоящее время предполагается, что хроническая боль влияет на функциональную активность системы регуляции АД. На фоне хронического болевого синдрома и развития центральной сенситизации могут отмечаться изменение чувствительности барорецепторов, а также недостаточность норадренергических влияний в

системе нисходящего болевого контроля. Дисфункция барорефлекторных механизмов, с одной стороны, и нарушение функциональной активности нисходящих антиноцицептивных систем, с другой, могут объяснять увеличение риска развития АГ у пациентов с хронической болью [46]. В клинических исследованиях показано, что у пациентов с хронической болью подъем АД ассоциирован с повышением интенсивности болевого синдрома. При этом в течение процесса хронизации в зависимости от длительности болевого синдрома отмечается изменение феномена ГАСПАД. При длительности болевого синдрома 6–14 мес между АД покоя и интенсивностью хронической боли фиксируется обратная связь, что напоминает паттерн при острой боли, в то время как у пациентов с хронической болью, длительностью более 28 мес, данная связь носит прямой характер, т. е. повышение АД покоя ассоциируется с увеличением интенсивности болевого синдрома. Таким образом, при хроническом болевом синдроме развивается феномен не гипалгезии, а гипералгезии, ассоциированной с повышением АД [47].

Кроме того, для пациентов с хронической болью в спине, фибромиалгией, синдромом раздраженного кишечника характерны более низкие уровни барорецепторной чувствительности. О.У. Chung и соавт. [48] показали, что у пациентов с хронической болью в спине значительно ниже уровень вариабельности сердечного ритма в покое и при ортостатической нагрузке. Схожий паттерн вариабельности сердечного ритма обнаружен у пациентов с фибромиалгией [49]. Предполагается, что при хронической боли недостаток парасимпатических влияний может вносить вклад в нарушение активности барорефлекса, дисфункцию связей между системами регуляции АД и ноцицепции с формированием обратного эффекта (гипералгезия) в ответ на повышение АД.

В качестве ведущих нейрхимических агентов феномена ГАСПАД при острой и хронической боли рассматриваются основные ингибиторные нейротрансмиттеры, прежде всего норадреналин (действующий через α_2 -адренергические рецепторы) и эндогенные опиоиды [46]. Экспериментальные исследования у человека с использованием блокады йохимбином доказывают роль α_2 -адренергических рецепторов и норадренергических механизмов при ГАСПАД. Повышение барорецепторной чувствительности в ответ на острые болевые стимулы приводит к отчетливому анальгетическому эффекту, который существенно снижается под влиянием блокаторов α_2 -адренергических рецепторов. Напротив, у пациентов с хронической болью отмечается незначительная прямая связь между барорецепторной чувствительностью и ответом на болевой раздражитель, при этом блокада α_2 -адренорецепторов восстанавливала феномен ГАСПАД, наблюдаемый у здоровых людей в ответ на острую боль. Исследования на моделях животных и у людей также показывают участие эндогенных опиоидов в регуляции феномена ГАСПАД.

Известно, что длительное использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) может приводить к увеличению риска АГ. Однако данные исследований показывают, что у пациентов с хронической болью, регулярно использующих НПВП, частота АГ не выше, чем у лиц, не использующих НПВП [50]. Полученные данные подтверждают, что применение НПВП и других анальгетиков не влияет на риск развития АГ.

Другим альтернативным объяснением связи между хронической болью и АГ может быть роль ИМТ и других метаболических факторов. Установлена достоверная положительная связь интенсивности хронической боли с высоким ИМТ [51]. Доказана роль ожирения как независимого фактора риска хронизации мигрени. При этом выявлено, что пациенты с хроническим болевым синдромом имели более высокие показатели АД покоя, ИМТ, уровень глюкозы натощак, холестерина, чем лица контрольной группы. Ассоциация между ИМТ и АГ и метаболическими нарушениями даже в относительно молодых популяциях указывает на то, что эти факторы могут потенциально влиять на риск АГ. Однако сегодня данных, позволяющих обсуждать эти взаимоотношения, явно недостаточно.

Заключение

Таким образом, накопленные в настоящее время клинические, эпидемиологические и экспериментальные данные позволяют говорить о тесных взаимоотношениях болевых синдромов, в частности при мигрени, с уровнем АД. Отличительной особенностью группы пациентов с мигренью является выраженная прямая положительная связь с повышенными значениями ДАД и обратная с уровнем САД. Данная закономерность может быть связана с дисфункцией общих механизмов регуляции боли и АД. Доказана тесная анатомо-функциональная связь между антиноцицептивной системой и контролем регуляции АД. На основании экспериментальных и клинических данных выявлена достоверная ассоциация между повышением АД и снижением ответа на болевые стимулы. При этом показатели АД могут оставаться в пределах нормы (ниже 140/90 мм рт. ст.). Таким образом, повышение болевого порога не является следствием именно АГ как заболевания,

а предположительно связано с феноменом ГАСПАД. Другие особенности выявлены при хроническом болевом синдроме. На фоне хронического болевого синдрома, развития центральной сенситизации отмечаются изменение чувствительности барорецепторов, а также недостаточность норадренергических влияний в системе нисходящего болевого контроля. Эти изменения могут лежать в основе увеличения риска развития АГ у пациентов с хронической болью.

Фактом, подтверждающим связь мигрени с АГ и эндотелиальной дисфункцией, является эффективность антигипертензивных средств. Три группы лекарственных средств: бета-блокаторы (метопролол, пропранолол), ингибиторы АПФ (лизиноприл) и антагонисты АТ2 (кандесартан, валсартан) имеют высокий уровень доказательной эффективности в профилактике мигрени. Однако до сих пор не установлено, почему одни представители данных групп являются эффективными при мигрени, а другие нет.

Проблема ассоциации мигрени с АГ пока не решена. Несмотря на многочисленные исследования, трудно понять взаимосвязь отдельных типов мигрени (МА и МБА) с АГ. Этот вопрос особенно актуален, поскольку данные формы различаются как клинически, так и патофизиологически. Еще более важным являются анализ и прогнозирование связей между мигренью и ССЗ (ишемический инсульт, ИМ, ИБС). Выявление групп пациентов с мигренью и высоким риском развития ССЗ позволит своевременно начинать первичную профилактику и терапию. Введение стратификационного подхода на этапах диагностики может привести к снижению заболеваемости ССЗ и смертности от них. Таким образом, эти и многие другие вопросы требуют дальнейшего уточнения и являются предметом современных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Oral contraceptives and stroke in young women: associated risk factors. *JAMA*. 1975 Feb 17;231(7):718-22.
2. Kurth T, Diener HC. Current views of the risk of stroke for migraine with and migraine without aura. *Curr Pain Headache Rep*. 2006 Jun;10(3):214-20.
3. Табеева ГР. Мигрень и инсульт. *Consilium Medicum*. 2010;12(2):17-22. [Tabeeva GR. Migraine and stroke. *Consilium Medicum*. 2010;12(2):17-22. (In Russ.)].
4. Яхно НН, Парфенов ВА, Алексеев ВВ. Головная боль при цереброваскулярных заболеваниях. В кн.: Головная боль. Москва: Р-Врач; 2000. С. 73-8. [Yakhno NN, Parfenov VA, Alekseev VV. Headache in cerebrovascular diseases. In: *Golovnaya bol'* [Headache]. Moscow: R-Vrach; 2000. P. 73-8.]
5. Bigal ME, Kurth T, Hu H, et al. Migraine and cardiovascular disease: possible mechanisms of interaction. *Neurology*. 2009 May 26;72(21):1864-71. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a71220.
6. Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, et al. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology*. 2005 Feb 22;64(4):614-20.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013 Jul;33(9):629-808. doi: 10.1177/0333102413485658.
8. Gudmundsson LS, Thorgeirsson G, Sigfusson N, et al. Migraine patients have lower systolic but higher diastolic blood pressure compared with controls in a population-based study of 21 537 subjects. The Reykjavik Study. *Cephalalgia*. 2006 Apr;26(4):436-44.
9. Мамедова ЗД, Фатеева ТГ, Парфенов ВА. Головные боли у пациентов с артериальной гипертензией и гипертоническими кризами. *Неврологический журнал*. 2013;(2):28-31. [Mamedova ZD, Fateeva TG, Parfenov VA. Headaches in patients with arterial hypertension and hypertensive crisis. *Neurologicheskii zhurnal*. 2013;(2):28-31. (In Russ.)].
10. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012 Apr 24;78(17):1337-45. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182535d20.
11. Janeway TC. A clinical study of hypertensive cardiovascular disease. *Arch Intern Med*. 1913;(12):755-98.
12. Gardner JW, Mountain GE, Hines EA. The relationship of migraine to hypertension and to hypertension headaches. *Am J Med Sci*. 1940;(200):50-3.
13. Badran RH, Weir RJ, McGuinness JB. Hypertension and headache. *Scott Med J*. 1970 Feb;15(2):48-51.
14. Waters WE. Headache and blood pressure in the community. *Br Med J*. 1971 Jan 16;1(5741):142-3.
15. Markush RE, Karp HR, Heyman A, O'Fallon WM. Epidemiologic study of migraine symptoms in young women. *Neurology*. 1975 May;25(5):430-5.
16. Cirillo M, Stellato D, Lombardi C, et al. Headache and cardiovascular risk factors: positive association with hypertension. *Headache*. 1999 Jun;39(6):409-16.
17. Merikangas KR, Fenton BT. Comorbidity of migraine with somatic disorders in a large-scale epidemiological study in the United States. In: Olesen J, editor. *Headache classification and epidemiology*. New York: Raven Press; 1994. P. 301-14.
18. Von Korff M, Crane P, Lane M, et al. Chronic spinal pain and physical-mental

- comorbidity in the United States: results from the national comorbidity survey replication. *Pain*. 2005 Feb;113(3):331-9.
19. Barrag3n-Berlanga AJ, Mejia-Arango S, Gutierrez-Robledo LM. Pain in the elderly: prevalence and associated factors. *Salud Publica Mex*. 2007;49 Suppl 4:S488-94.
20. Hartvigsen J, Christensen K, Frederiksen H. Back and neck pain exhibit many common features in old age: a population-based study of 4,486 Danish twins 70-102 years old. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004 Mar 1;29(5):576-80.
21. Wolfe F, Michaud K. Severe rheumatoid arthritis (RA) worse outcomes, comorbid illness, and sociodemographic disadvantage characterize RA patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2004 Apr;31(4):695-700.
22. Leveille SG, Zhang Y, McMullen W, et al. Sex differences in musculoskeletal pain in older adults. *Pain*. 2005 Aug;116(3):332-8.
23. Thommasen HV, Zhang W. Impact of chronic disease on quality of life in the Bella Coola Valley. *Rural Remote Health*. 2006 Apr-Jun;6(2):528. Epub 2006 Jun 5.
24. Bruehl S, Chung OY, Jirjis JN, Biridepalli S. Prevalence of clinical hypertension in chronic pain patients compared to non-pain general medical patients. *Clin J Pain*. 2005 Mar-Apr;21(2):147-53.
25. Hagen K, Stovner LJ, Vatten L, et al. Blood pressure and risk of headache: a prospective study of 22 685 adults in Norway. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Apr;72(4):463-6.
26. Tzourio C, Gagniere B, El Amrani M, et al. Relationship between migraine, blood pressure and carotid thickness. A population-based study in the elderly. *Cephalalgia*. 2003 Nov;23(9):914-20.
27. Holmen J, Midthjell K, Bjartveit K, et al. The Nord-Trøndelag health survey 1984-86: purpose, background and methods, participation, nonparticipation and frequency distribution. Verdal: Unit for Health Services Research, National Institute of Public Health; 1990.
28. Hagen K, Zwart JA, Vatten L, et al. Head-HUNT: validity and reliability of a headache questionnaire in a large population-based study in Norway. *Cephalalgia*. 2000 May;20(4):244-51.
29. Fagerгжs CF, Heuch I, Zwart JA, et al. Blood pressure as a risk factor for headache and migraine: a prospective population-based study. *Eur J Neurol*. 2015 Jan;22(1):156-62, e10-1. doi: 10.1111/ene.12547. Epub 2014 Aug 25.
30. Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, et al. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology*. 2005 Feb 22;64(4):614-20.
31. Bigal ME, Kurth T, Santanello N, et al. Migraine and cardiovascular disease: a population-based study. *Neurology*. 2010 Feb 23;74(8):628-35. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d0cc8b. Epub 2010 Feb 10.
32. Kurth T, Schurks M, Logroscino G, et al. Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study. *BMJ*. 2008 Aug 7;337:a636. doi: 10.1136/bmj.a636.
33. Winsvolda BS, Hagenb K, Aamodtb AH, et al. Headache, migraine and cardiovascular risk factors: The HUNT Study. *Eur J Neurol*. 2011 Mar;18(3):504-11. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03199.x. Epub 2010 Sep 6.
34. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, et al. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia*. 2002 Feb;22(1):54-61.
35. Ghione S. Hypertension-associated hypalgesia. Evidence in experimental animals and humans, pathophysiological mechanisms, and potential clinical consequences. *Hypertension*. 1996 Sep;28(3):494-504.
36. Tronvik E, Zwart JA, Hagen K, et al. Association between blood pressure measures and recurrent headache in adolescents: cross-sectional data from the HUNT-Youth study. *J Headache Pain*. 2011 Jun;12(3):347-53. doi: 10.1007/s10194-011-0304-x. Epub 2011 Feb 8.
37. Fischer M, Gaul C, Shanib H, et al. Markers of endothelial function in migraine patients: Results from a bi-center prospective study. *Cephalalgia*. 2015 Sep;35(10):877-85. doi: 10.1177/0333102414564890. Epub 2014 Dec 22.
38. Butt JH, Franzmann U, Kruuse C. Endothelial function in migraine with aura – a systematic review. *Headache*. 2015 Jan;55(1):35-54. doi: 10.1111/head.12494. Epub 2014 Dec 24.
39. Ripa P, Ormello R, Pistoia F, et al. The renin-angiotensin system: a possible contributor to migraine pathogenesis and prophylaxis. *Expert Rev Neurother*. 2014 Sep;14(9):1043-55. doi: 10.1586/14737175.2014.946408. Epub 2014 Aug 13.
40. Corvol P, Soubrier F, Jeunemaitre X. Molecular genetics of the renin-angiotensin-aldosterone system in human hypertension. *Pathol Biol (Paris)*. 1997 Mar;45(3):229-39.
41. Kowa H, Fusayasu E, Ijiri T, et al. Association of the Insertion/Deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene in patients of migraine with aura. *Neurosci Lett*. 2005 Feb 10;374(2):129-31.
42. Zamir N, Segal M. Hypertension-induced analgesia: changes in pain sensitivity in experimental hypertensive rats. *Brain Res*. 1979 Jan 5;160(1):170-3.
43. Sheps DS, Bragdon EE, Gray TF, et al. Relationship between systemic hypertension and pain perception. *Am J Cardiol*. 1992 Nov 16;70(16):3F-5F.
44. France CR, Ditto B. Risk for high blood pressure and decreased pain perception. *Curr Dir Psychol Sci*. 1996;5:120-125.
45. Ditto B, Lavoie KL, Dupuis G, Burelle D. Chest pain is inversely associated with blood pressure during exercise among individuals being assessed for coronary heart disease. *Psychophysiology*. 2007 Mar;44(2):183-8.
46. Bruehl S, Chung OY. Interactions between the cardiovascular and pain regulatory systems: an updated review of mechanisms and possible alterations in chronic pain. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004 Jul;28(4):395-414.
47. Bruehl S, Burns JW, McCubbin JA. Altered cardiovascular pain regulatory relationships in chronic pain. *Int J Behav Med*. 1998;5(1):63-75.
48. Chung OY, Bruehl S, Dietrich L, et al. Baroreflex sensitivity associated hypoalgesia in healthy states is altered by chronic pain. *Pain*. 2008 Aug 15;138(1):87-97. doi: 10.1016/j.pain.2007.11.011. Epub 2007 Dec 31.
49. Reyes Del Paso GA, Garrido S, Pulgar A, et al. Aberrances in autonomic cardiovascular regulation in fibromyalgia syndrome and their relevance for clinical pain reports. *Psychosom Med*. 2010 Jun;72(5):462-70. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181da91f1. Epub 2010 May 13.
50. Bruehl S, Chung OY, Jirjis JN, Biridepalli S. Prevalence of clinical hypertension in chronic pain patients compared to non-pain general medical patients. *Clin J Pain*. 2005 Mar-Apr;21(2):147-53.
51. Wood D, Goodnight S, Haig AJ, Nasari T. Body mass index, but not blood pressure is related to the level of pin in persons with chronic pain. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2011;24(2):111-5. doi: 10.3233/BMR20110284.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.