

РЕФЕРАТИВНИЙ ПЕРЕВОД

Новые рассуждения на тему мигрени как фактора риска сердечно-сосудистых нарушений и роль гиперинтенсивности белого вещества: все ли золото, что блестит?

Источник: The Journal of Headache and Pain, 2013, 14, 9

C. Tana^{1,2}, E. Tafuri^{1,2}, M. Tana¹, P. Martelletti³, A. Negro³, G. Affaitati¹, A. Fabrizio^{1,2}, R. Costantini⁴, A. Mezzetti¹ and M.A. Giamberardino^{1,2}¹ Department of Medicine, "G. D'Annunzio" University of Chieti, and Center of Excellence on Aging, "G. D'Annunzio" University Foundation, Chieti, Italy² Center of Excellence on Headache, "S.S. Annunziata" Hospital, Chieti, Italy³ Department of Clinical and Molecular Medicine, Regional Referral Headache Centre, "Sant'Andrea" Hospital, "Sapienza" University, Rome, Italy⁴ Institute of Surgical Pathology, "G. D'Annunzio" University, Chieti, Italy

Введение

Хотя смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) значительно снизилась за последние десятилетия, в основном за счет улучшения первичной профилактики (прекращение курения, изменение диеты и стиля жизни), эти заболевания по-прежнему остаются ведущей причиной преждевременной смерти в развитых странах [1], например, в США они составляют 36,3% случаев [2].

Традиционно факторы риска классифицируют на неизменяемые (пол и возраст) и изменяемые (гипертензия, диабет, курение, нерегулярное питание и отсутствие физической активности) [1–3].

При исследовании INTERHEART типа случай-контроль была обнаружена значимая связь инфаркта миокарда в США с такими факторами, как повышенное соотношение АроВ/АроА1, курение, диабет в анамнезе, гипертензия, ожирение области живота, психологические факторы, отсутствие фруктов и овощей в ежедневном рационе, регулярное употребление алкоголя и отсутствие регулярной физической активности ($p < 0,0001$ для всех факторов риска и $p = 0,03$ для алкоголя) [3]. Роль мигрени как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний обсуждается уже многие годы, хотя ее роль как фактора риска ишемического инсульта известна. Недавно были проведены исследования для оценки вероятности сердечно-сосудистых явлений у пациентов с мигренью. Кроме того, получены новые данные о роли очагов гиперинтенсивности белого вещества (ГБВ) у больных мигренью [4].

Обзор

Мигрень как независимый фактор риска сердечно-сосудистых явлений: что нового?

Недавние доказательства, опубликованные в литературе для оценки сложных взаимоотношений между мигренью и риском сердечно-сосудистых явлений, а также нарушений мозгового кровообращения было проведено

несколько исследований; гипотеза о возможности такой связи была высказана еще 20 лет назад [5]. В ходе крупного проспективного когортного исследования с участием 27 840 женщин старше 45 лет, страдающих мигренью и не имевших стенокардии и ССЗ при зачислении, за период наблюдения (в среднем 10 лет) было зарегистрировано 580 значительных сердечно-сосудистых явлений [6]. У женщин, страдавших частыми приступами мигрени с аурой (МА), отношение рисков с поправкой на различные факторы составило 2,33 (95%, доверительный интервал (ДИ) 1,21–4,51; $p = 0,01$), для смерти от ишемической болезни сердца — 2,15 (95%, ДИ 1,58–2,92; $p < 0,001$), для серьезных ССЗ — 2,08 (95%, ДИ 1,30–3,31; $p = 0,002$), для инфаркта миокарда — 1,91 (95% ДИ 1,17–3,10; $p = 0,01$), для ишемического инсульта — 1,74 (95%, ДИ 1,23–2,46; $p = 0,002$) и 1,71 (95%, ДИ 1,16–2,53; $p = 0,007$) для стенокардии по сравнению с женщинами без мигрени в анамнезе. Связи мигрени без ауры (МБА) с повышенным риском какого-либо ССЗ не было выявлено [6]. Повышенный риск ишемического инсульта уже был продемонстрирован ранее результатами разных исследований типа случай-контроль [7–9], а в последующем — данными систематического обзора и мета-анализа 14 исследований, опубликованных в период с 1966 г. по июнь 2004 г. (отн. риск 2,16, 95% ДИ 1,89–2,48), которые также показали повышенный риск этих явлений при мигрени как с аурой (отн. риск 2,27, ДИ 1,61–3,19), так и без ауры (отн. риск 1,83, ДИ 1,06–3,15), а также у женщин, использующих оральные контрацептивы (отн. риск 8,72, 5,05–15,05) [10]. Позднее Schurks et al. подтвердили двукратное повышение риска ишемического инсульта у страдающих мигренью, особенно женщин, при мигрени с аурой, в возрасте старше 45 лет, курящих и использовавших оральные контрацептивы. В противоположность предыдущим данным, авторы не обнаружили общей связи между мигренью и инфарктом миокарда, смертью от сердечно-сосудистых заболеваний [11] или, в

другой работе, смертностью по любым причинам, от ССЗ или ишемической болезни сердца (ИБС). Однако они отметили неоднородность включенных в обзор исследований от умеренной до высокой степени [12]. По-видимому, у мужчин мигрень играет основную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с людьми, не страдающими мигренью. Действительно, как показало перспективное когортное исследование, проведенное Kurth et al. в рамках исследования состояния здоровья врачей, в котором приняли участие 20 084 мужчины в возрасте от 40 до 84 лет без ССЗ в момент зачисления, у 1449 мужчин, страдавших мигренью, за период последующего наблюдения (в среднем 15,7 лет) было зарегистрировано 2236 значительных сердечно-сосудистых нарушений. Отношение рисков с поправкой на различные факторы (95% ДИ) составило 1,42 (1,15 – 1,77; $p < 0,001$) для инфаркта миокарда; 1,24 (1,06 – 1,46; $p = 0,008$) для значительных ССЗ; 1,12 (0,84 – 1,50; $p = 0,43$) для ишемического инсульта; 1,15 (0,99 – 1,33; $p = 0,068$) для стенокардии; 1,07 (0,80 – 1,43; $p = 0,65$) для смерти от ишемии сердца и 1,05 (0,89 – 1,24; $p = 0,54$) для коронарного шунтирования по сравнению с теми, кто не страдал мигренью. Таким образом, это исследование подчеркивает большую роль мигрени как фактора риска сердечно-сосудистых нарушений у мужчин, в особенности — инфаркта миокарда. Главным ограничением этого исследования было отсутствие данных об ауре; кроме того, мужской пол сам по себе является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [13]. Недавно Gudmundsson et al. снова выдвинули гипотезу о мигрени как независимом от пола факторе риска ССЗ на основании результатов популяционного когортного исследования 18 725 мужчин и женщин, рожденных в 1907 – 1935 гг., которые показали повышенный риск смертности по любой причине (отношение рисков с поправкой на пол и различные факторы 1,21, 95% ДИ 1,12 – 1,30), смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (1,27, 1,13 – 1,43), смертности от ишемической болезни сердца (1,28, 1,11 – 1,49) и инсульта (1,40, 1,10 – 1,78) у пациентов, страдающих мигренью с аурой, по сравнению с контрольными субъектами, не страдающими головными болями, при этом у больных мигренью без ауры и страдающих головными болями, не связанными с мигренью, не было выявлено повышенного риска. Авторы также показали, что у женщин, страдающих мигренью, выше риск смертности от заболеваний, не относящихся к сердечно-сосудистым (1,19, 1,06 – 1,35) [14]. Последующий анализ данных по подгруппам в рамках исследования здоровья женщин, в котором приняли участие 39 876 женщин в возрасте от 45 лет, рандомизированных для назначения аспирина в дозе 100 мг через день с целью первичной профилактики ССЗ, показал, что аспирин снижает риск ишемического инсульта (отн. риск 0,76, 95% ДИ 0,63 – 0,93), но не других ССЗ. И наоборот, у пациентов, страдающих мигренью с аурой, рандомизированных в группу аспирина, отмечен повышенный риск инфаркта миокарда (отн. риск 3,72, 95% ДИ 1,39 – 9,95); это было отмечено только среди некурящих и имеющих гипертензию ($p < 0,01$) [15]. Однако другие авторы, наоборот, указали тенденцию к значительному повышению риска венозной тромбоэмболии у пациентов с мигренью (18,9% в сравнении с 7,6% у не страдающих мигренью, $p = 0,031$ с поправкой на пол и возраст) [16].

Общемеханизмы разных заболеваний

Подтверждением предполагаемой связи между мигренью и риском сердечно-сосудистых явлений может стать обнаружение более высоких концентраций некоторых маркеров в сыворотке у страдающих мигренью по

сравнению с контрольными субъектами. Показано, что у больных мигренью повышена концентрация мозгового натрийуретического пептида (pro-BNP) по сравнению со здоровыми субъектами ($27,0 \pm 28,0$ и $13,2 \pm 8,6$, $p = 0,006$), что позволяет предположить сердечные нарушения в субклинической форме [17]. Кроме того, в сыворотке больных мигренью была обнаружена повышенная концентрация веществ, способствующих воспалению, по сравнению со здоровыми субъектами: Uzar et al. описывают большую концентрацию IL-1 β и IL-6 по сравнению с контролем (для IL-1 β : $5,73 \pm 1,44$ и $4,90 \pm 1,40$ пг/мл соответственно, $p = 0,006$; для IL-6: $3,1 \pm 1,44$ и $2,40 \pm 0,22$ пг/мл соответственно, $p = 0,007$) и меньшие концентрации IL-10 ($3,38 \pm 2,93$ пг/мл), чем у здоровых людей ($6,76 \pm 1,48$ пг/мл) ($p = 0,007$) [17]. Также у больных мигренью, особенно с аурой, отмечено значительное уменьшение числа и функции циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников [18] (предшественников эндотелиальных клеток, участвующих в восстановлении и ангиогенезе в ишемических тканях [19]) по сравнению со здоровыми контрольными людьми и пациентами с головными болями напряжения ($8,6 \pm 10,1$ при МА и $20,4 \pm 22,2$ при МБА, $p = 0,001$; $47,8 \pm 24,3$ при головной боли напряжения в сравнении с МБА, $p < 0,001$). Этот результат, указывающий на снижение способности к миграции и ускоренное старение клеток при мигрени, дает основания полагать, что эндотелиальные клетки-предшественники — еще одна связь между мигренью и риском сердечно-сосудистых заболеваний [18]. Изменение функции эндотелия у больных мигренью недавно было подтверждено Rodriguez-Osorio et al., которые проанализировали степень дилатации плечевой артерии под действием тока крови, концентрацию пептида, кодируемого геном кальцитонина (CGRP), концентрацию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) методом ИФА, содержание стабильных метаболитов оксида азота (NOx) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, а также количество эндотелиальных клеток-предшественников в периферической крови 47 пациентов с диагнозом эпизодической мигрени, поставленным в соответствии с критериями Международного общества по лечению головной боли (IHS) 2004 г., а также у 23 здоровых лиц; образцы крови отбирали в промежутках между приступами мигрени и во время приступов. У страдающих мигренью количество эндотелиальных клеток-предшественников было ниже, чем у здоровых ($9,4 \pm 5,0$ по сравнению с $17,9 \pm 6,0$; $p < 0,0001$), кроме того, отмечены более высокие концентрации NOx ($1225,2 \pm 466,1$ по сравнению с $671,9 \pm 358,6$ мМ), VEGF ($473,4 \pm 398,7$ по сравнению с $72,6 \pm 56,6$ пг/мл) и CGRP ($164,2 \pm 139,1$ по сравнению с $37,1 \pm 38,5$ пг/мл) ($p < 0,05$); сообщается, что во время приступов концентрации этих маркеров были выше. Интересно отметить, что по мере прогресса мигрени количество эндотелиальных клеток-предшественников снижалось [20]. Изменения у больных мигренью, характерные для сердечно-сосудистых нарушений, также можно объяснить состоянием окислительного стресса, вызванным как повышением концентрации окислителей, так и нарушением антиоксидантных механизмов [21]. Действительно, концентрации малонового диальдегида (МДА) и активность супероксиддисмутазы (СОД) эритроцитов у страдающих мигренью были значительно выше, чем у здоровых субъектов, как показано Tuncel et al. Активность СОД в подгруппе МА была значительно выше, чем в подгруппе МБА [22]. Была обнаружена значимая корреляция повышенной концентрации 4-гидрокси-2-ноненала у женщин с мигренью по сравнению с контролем (отн. риск для мигрени 4,55) с метаболическим путем оксида азота, метаболизмом

инсулина и липидов [23]. Кроме того, Gupta et al. оценили окислительный стресс у пациентов, страдающих мигренью и головными болями напряжения, исследовав венозную кровь, собранную из латеральной подкожной вены не менее чем через 3 дня после приступа головной боли. Они обнаружили более высокие концентрации малонового диальдегида (МДА) и восстановительной активности плазмы в отношении трехвалентного железа у больных мигренью по сравнению с больными, страдающими головными болями напряжения, и контрольными субъектами ($p < 0,001$). У больных со смешанной мигренью (МА и МБА) восстановительная активность плазмы была значительно выше, чем у больных с МБА (МА и МБА, $p = 0,01$) [24]. Кроме того, показано, что у больных мигренью выше концентрация оксида азота (NO, $35,6 \pm 7,7$, $31,0 \pm 6,2$ мкмоль/л соответственно, $p = 0,005$) и асимметричного диметиларгинина (ADMA, $0,409 \pm 0,028$, $0,381 \pm 0,044$ мкмоль/л соответственно, $p = 0,001$) по сравнению с контрольными. Во время приступов концентрация NO и ADMA у больных мигренью была значительно выше, чем у здоровых ($p = 0,015$ и $p = 0,014$ соответственно) [25]. Также в тромбоцитах у больных мигренью отмечены более высокие концентрации пероксинитрита (ONOO-), реакционноспособного окислителя, образующегося из супероксидного аниона и NO, чем у здоровых лиц в группе контроля ($p < 0,001$); предполагалось, что это связано с изменениями текучести и активности мембраны тромбоцитов [26]. И наконец, интересно отметить недавно обнаруженное значительное снижение концентрации N-ацетиласпартата (NAA), сывороточного биомаркера целостности нейронов, синтезирующегося в митохондриях нервной ткани [27], у больных мигренью (0065 ± 0019 моль/л, при наличии ауры снижение было более выраженным) по сравнению с пациентами с головными болями напряжения (0078 ± 0016 моль/л, $p = 0,002$) и

контрольными субъектами (0085 ± 0013 моль/л, $p < 0,0001$) [28]. Возможно, снижение концентрации NAA связано с повышением риска инсульта и прогрессированием мигрени [27]. На рис. 1 показаны механизмы, способные повысить риск сосудистых нарушений у больных мигренью.

Характеристики риска сердечно-сосудистых явлений у больных мигренью и взаимодействия между факторами риска

Фрамингемская шкала оценки риска

У всех взрослых без ССЗ в анамнезе следует оценивать риск сердечно-сосудистых явлений по общим шкалам оценки риска, например Фрамингемской шкале, разработанной для американской популяции. В ней сочетаются различные традиционные факторы сердечно-сосудистого риска (например, возраст, пол, общий холестерин, холестерин ЛПВП, курение, систолическое артериальное давление, прием антигипертензивных препаратов) для получения простой количественной оценки риска, которой можно руководствоваться при планировании целенаправленных превентивных мер [29, 30]. Было проведено несколько исследований для оценки Фрамингемской шкалы риска в популяции больных мигренью. В недавнем перекрестном популяционном исследовании HUNT приняли участие 48 713 пациентов (в возрасте от 20 лет), при этом у 44 713 (90,5%) был оценен 10-летний риск смерти от ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда по Фрамингемской шкале на основании таких параметров, как артериальное давление (АД), индекс массы тела (ИМТ), общий холестерин и холестерин липопротеидов высокой плотности в сыворотке. Авторы выявили неблагоприятные показатели сердечно-сосудистого риска, что выразилось в повышенной оценке по Фрамингемской шкале как при мигрени с аурой (отн. риск 1,54, 95% ДИ 1,21 – 1,95), так и

Рис. 1. Предположительные механизмы, способные повысить риск сосудистых нарушений у больных мигренью



без ауры (отн. риск 1,17, 95% ДИ 1,04 – 1,32) и при головных болях, не связанных с мигренью (отн. риск 1,17, 95% ДИ 1,10 – 1,26). Как показано выше, риск был более выраженным при мигрени с аурой, что подтверждает ее значимую связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Очень интересным результатом было неизменное повышение оценки по Фрамингемской шкале по мере повышения частоты головных болей. У пациентов с головными болями, не связанными с мигренью, а также мигренью без ауры повышенный риск был связан с образом жизни, например низкой физической активностью, курением и высоким ИМТ; и наоборот, эти факторы не смогли полностью объяснить повышение риска у пациентов, страдающих мигренью с аурой, что позволяет предположить другие механизмы, лежащие в основе повышенного риска при данных типах головной боли [31].

Метаболический синдром и его компоненты

Сложность взаимоотношений между мигренью и риском сердечных заболеваний, а также нарушениями мозгового кровообращения можно частично объяснить более высокой частотой множественных факторов риска у таких пациентов по сравнению с контрольными субъектами; это может свидетельствовать о взаимодействии между этими факторами, усиливающим показатели риска ССЗ у страдающих мигренью. У таких пациентов действительно отмечается большая частота метаболического синдрома, чем в целом по популяции [32, 33], с корреляцией с полом, возрастом, числом провоцирующих факторов, длительностью головных болей в годах и длительностью приступов мигрени [33]. В ходе популяционного исследования генетической эпидемиологии мигрени (GEM) в Нидерландах среди 5755 участников было выявлено 620 страдающих мигренью. По сравнению с контрольными субъектами среди них было больше курильщиков (отн. риск = 1,43 [1,1 – 1,8]) и пациентов с ранним инфарктом миокарда в семейном анамнезе, кроме того, в этой группе была меньше вероятность употребления алкоголя (отн. риск = 0,58 [0,5 – 0,7]). Также у страдающих мигренью с аурой была выше вероятность повышенного артериального давления (систолическое АД > 140 мм рт. ст. или диастолическое АД > 90 мм рт. ст. [отн. риск = 1,76 (1,04 – 3,0)]), худших показателей холестерина (общий холестерин > 240 мг/дл [отн. риск = 1,43 (0,97 – 2,1)], соотношения общего холестерина и холестерина ЛПВП > 5,0 [отн. риск = 1,64 (1,1 – 2,4)]) и более раннего развития ССЗ или инсульта (отн. риск = 3,96 [1,1 – 14,3]), с удвоенным отношением шансов повышенной оценки по Фрамингемской шкале, то есть большим риском ССЗ по сравнению с пациентами, не страдающими мигренью [34].

Липидный состав

С этими данными согласуются результаты недавнего популяционного исследования, проведенного Bigal et al., показавшие, что у страдающих мигренью выше вероятность диагноза гиперхолестеринемии, чем у контрольных субъектов (32,7 и 25,6%, отн. риск 1,4, 95% ДИ 1,3 – 1,5), а также диабета (12,6 и 9,4%, отн. риск 1,4, 95% ДИ 1,2 – 1,6) и гипертензии (33,1 и 27,5%, отн. риск 1,4, 95% ДИ 1,3 – 1,6). Наибольший риск отмечен у пациентов, страдающих мигренью с аурой, однако при мигрени без ауры риск также оставался повышенным, и в обеих группах оценки по Фрамингемской шкале были значительно выше, чем в контрольной группе. После внесения поправки на факторы риска ССЗ, пол, возраст, нетрудоспособность и лечение по-прежнему сохранилась значимая связь мигрени с инфарктом миокарда (отн. риск 2,2, 95% ДИ 1,7 – 2,8), инсуль-

том (отн. риск 1,5, 95% ДИ 1,2 – 2,1) и перемежающейся хромотой (отн. риск 2,69, 95% ДИ 1,98 – 3,23) [35]. Кроме того, у пациентов, страдающих мигренью с аурой, которые участвовали в перекрестном исследовании эпидемиологии сосудистого старения, отмечено значительное повышение концентрации общего холестерина и триглицеридов. Значимой связи между повышенной концентрацией биомаркеров и любым другим типом головных болей не обнаружено [36].

Ожирение

Обнаружено, что ожирение является еще одним важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанным с мигренью, особенно при появлении ежедневных хронических головных болей, высокой частоте и интенсивности приступов мигрени [37 – 39]. Что касается ИМТ, Bigal et al. показали повышение пропорции субъектов с сильными головными болями и вдвое большую частоту случаев в группе с болезненным ожирением (ИМТ > 35 кг/м²) по сравнению с группой нормального веса (ИМТ 18,5 – 24,9 кг/м²; отн. риск 1,9). Действительно, больший ИМТ прямо коррелировал с повышением частоты приступов головной боли [4,4% случаев с 10 – 15 приступами головной боли в группе с нормальным весом, 5,8% в группе с избыточным весом (отн. риск 1,3), 13,6% в группе с ожирением (отн. риск 2,9) и 20,7% в группе с сильным ожирением (отн. риск 5,7)] [38].

Кроме того, показано, что при ИМТ > 35 отн. риск ежедневных приступов мигрени у женщин составляет 3,11 (1,12; 8,67), а среди пациентов с активной формой был отмечен более высокий риск фонофобии и фотофобии, но не мигрени с аурой, который, наоборот, был снижен [39].

Гиперинсулинемия и толерантность к глюкозе

В дополнение к факторам риска, обсуждавшимся выше, появляется все больше доказательств возможной связи изменений метаболизма глюкозы с мигренью и участия этих изменений в ее патогенезе. В исследовании с участием 84 больных мигренью (73 женщины, 11 мужчин), 25 пациентов с головными болями, не связанными с мигренью (20 женщин, 5 мужчин), и 26 здоровых субъектов (24 женщины, 2 мужчин) некоторые авторы показали более высокую концентрацию инсулина у больных мигренью по сравнению с больными, страдающими головными болями других типов ($p < 0,0001$), и контрольными субъектами ($p < 0,0001$), а также самую высокую концентрацию глюкозы в крови у страдающих головными болями с более выраженным различием между страдающими мигренью и контрольными субъектами ($p < 0,0001$), чем между страдающими другими типами головных болей и здоровыми ($p < 0,05$). Таким образом, в этом исследовании гиперинсулинемия оказалась специфической особенностью больных мигренью, чего нельзя сказать о концентрации глюкозы [40]. Кроме того, была отмечена большая частота резистентности к инсулину [33, 41], а также ее корреляция с длительностью приступов мигрени [33]. Сходные данные были получены Gruber et al., которые зачислили для участия в исследовании 120 человек, не страдающих ожирением, в том числе 48 больных мигренью и 72 здоровых добровольцев. Авторы обнаружили высокую концентрацию инсулина у больных мигренью, а также показали связь между связанной с мигренью гиперинсулинемией и усилением активности системы NO в результате стресса [42]. Кроме того, было обнаружено повышение концентрации лептина и GLP-2 у 84 женщин, не страдающих ожирением, коррелировавшее с высокой концентрацией инсулина [43].

Мигрень и субклиническое повреждение органов

Микрососудистые нарушения

Ввиду повышенной восприимчивости больных мигренью к сосудистым нарушениям было бы полезно провести исследование на субклиническое поражение органов, которое может дополнительно повысить риск сердечно-сосудистых заболеваний у больных мигренью. Толщина интимы-медии сонной артерии все чаще используется в качестве косвенного маркера атеросклероза [44]. Доказано, что у больных мигренью она выше, чем у здоровых. Тридцати пациентам с эпизодической мигренью по критериям IHS и 60 здоровым субъектам в возрасте от 20 до 40 лет, сопоставимым по полу, возрасту, ИМТ, артериальному давлению и концентрации холестерина, было проведено УЗИ левой общей сонной артерии (ОСА) в реальном времени с черно-белым изображением, показавшее значительно большую толщину интимы-медии у больных мигренью; среднее значение составило $0,493 \pm 0,074$ мм у больных мигренью и $0,409 \pm 0,053$ мм у контрольных субъектов ($p < 0,001$). Авторы исследования пришли к заключению, что риск артериопатии повышается с повторными приступами мигрени, что подтверждает роль тяжести приступов (выражающейся в числе и длительности) в развитии атеросклероза [45]. Кроме того, у больных мигренью отмечена корреляция толщины интимы-медии с систолическим артериальным давлением (САД, $p < 0,01$), концентрацией общего холестерина ($p < 0,01$), триглицеридов ($p < 0,001$), глюкозы ($p < 0,001$), инсулина ($p < 0,01$) и ИМТ ($p < 0,05$). Дилатация артерии под действием тока крови в ответ на гиперемию, наоборот, отрицательно коррелировала с этими параметрами, особенно САД ($p < 0,001$), ДАД ($p < 0,01$), глюкозой ($p < 0,001$) и инсулином ($p < 0,01$). Концентрация эндотелина плазмы (ЭТ)-1, маркера повреждения эндотелия и атеросклероза, высвобождающегося из гладкомышечных клеток сосудов, у этих пациентов была повышена и коррелировала с длительностью болезни, толщиной интимы-медии, расширением под действием тока крови (%) и другими клинико-лабораторными параметрами (САД, ДАД, концентрация инсулина и глюкозы) [46].

Дополнительное исследование риска атеросклероза в исследовании территориальной популяции также показало, что у пациентов с головными болями выше вероятность ретинопатии, чем у тех, кто не страдает от головных болей (отн. риск 1,49, 95% ДИ 1,05–2,12 для мигрени без ауры; отн. риск 1,38, 95% ДИ 0,96–1,99 для мигрени/других головных болей с аурой; и отн. риск 1,28, 95% ДИ 0,99–1,65 для головных болей других типов), более сильная связь отмечена в подгруппе пациентов без гипертензии и диабета в анамнезе (отн. риск 1,79, 95% ДИ 1,09–2,95 для мигрени/других типов головных болей с аурой; и отн. риск 1,74, 95% ДИ 1,11–2,71 для мигрени без ауры). Наиболее частым описанным симптомом ретинопатии было снижение среднего калибра артериол и венул по сравнению с контролем [47].

Роль очагов гиперинтенсивности белого вещества

Определение, патологическая физиология и клиническая значимость у пациентов нестрадающих от головных болей

Очаги гиперинтенсивности белого вещества можно определить как мелкие, неспецифические, множественные очаги поражения мозга, обычно расположенные в белом веществе вокруг желудочков или в глубоких слоях. Они не оттесняют окружающую паренхиму и обычно выглядят гиперинтенсивными на T2-взвешенных

изображениях в режиме инверсии-восстановления с подавлением сигнала от жидкости [4]. Микроскопически они характеризуются очагами разрушения миелина, аксонов и олигодендроглии, а также легким реактивным астроцитарным глиозом [48]. Предложено множество теорий для объяснения их формирования, наиболее популярная из которых утверждает, что причиной является неполная ишемия из-за атеросклероза мелких сосудов головного мозга. Действительно, эти изменения связаны главным образом с процессами старения и множественными факторами риска сосудистых нарушений, такими как гипертензия, повышенный ИМТ, гиперхолестеринемия и диабет [48–52]. Другие предложенные теории объясняют это явление дисфункцией гематоэнцефалического барьера из-за незначительных изменений сосудов и последующей хронической диффузией макромолекул и жидкостей в белое вещество; окислительным стрессом, дисфункцией эндотелия и дисфункцией механизмов сосудистой регуляции [48]. Накоплено много данных, указывающих на клиническую значимость этих повреждений у людей, не страдающих от головных болей; действительно, описана связь гиперинтенсивных участков белого вещества с нарушением когнитивной функции (общей познавательной способности, исполнительной функции, скорости умственных процессов и обработки информации), долговременным снижением когнитивной функции, нарушениями движения и падениями, инсультом, смертью, депрессией и недержанием мочи [48, 53–60].

Участки гиперинтенсивности в белом веществе у больных мигренью: новые доказательства

Несколько исследований показали большую распространенность таких изменений у страдающих мигренью (как с аурой, так и без) по сравнению с контрольными субъектами после поправки на факторы риска [61–63].

В ходе исследования, для участия в котором было произвольно выбрано 134 пациента с МБА, 161 с МА и 140 контрольных субъектов из исследования GEM и внесены поправки на тип мигрени, частоту приступов, возраст при возникновении и лечении, Kruit et al. обнаружили гиперинтенсивные очаги в белом веществе мозга у 1 из 140 контрольных субъектов (0,7%), 13 из 295 пациентов с мигренью (4,4%; $p = 0,04$) и немного большего количества (8 из 161; 5,0%) пациентов с МА по сравнению с МБА (5 из 134; 3,7%) [64]. Они обнаружили повышенную частоту изменений белого вещества вокруг желудочков и в подкорковых областях, что согласовалось с предыдущими данными [63], но не отметили инфарктов мозжечка в противоположность их более раннему исследованию. В большинстве случаев (86%) пораженные очаги располагались в области моста [64]. Недавнее исследование аномалий головного мозга при мигрени с анализом эпидемиологического риска (CAMERA), для участия в котором было произвольно выбрано 295 больных мигренью и 140 контрольных субъектов из предыдущей выборки с уже поставленным диагнозом ($n = 6039$), показало большую распространенность субклинических инфарктов в вертебробазиллярном бассейне, особенно у пациентов, страдающих мигренью с аурой [отн. риск 13,7; 95% ДИ 1,7, 112], а также гиперинтенсивных очагов в стволе мозга (4,4 и 0,7%, $P = 0,04$). У женщин с мигренью обнаружен независимый повышенный риск появления очагов гиперинтенсивности в белом веществе (отн. риск 2,1; 95% ДИ 1,0, 4,1). Авторы обнаружили другие интересные результаты, например большую частоту обмороков и

ортостатической недостаточности у пациентов с мигренью, а также у пациентов старше 50 лет усиленное накопление железа в красном ядре ($P = 0,03$) и базальных ганглиях, например бледном шаре ($p = 0,03$) и скорлупе ($p = 0,02$) [65].

Патологическая физиология и клиническая значимость очагов гиперинтенсивности белого вещества головного мозга у больных мигренью

Причина большей частоты обнаружения гиперинтенсивных очагов в белом веществе пациентов с мигренью до сих пор обсуждается; большинство придерживается теории о субклинической ишемии. Высокую распространенность таких явлений у больных с аурой сначала приписывали многократной гиповолемии, которая может привести к локальному снижению перфузии и незначительным повреждениям мозга [4]. Однако в последнее время в качестве объяснения предлагаются изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера за счет активации матриксных металлопротеиназ (ММП) семейства нейтральных металлопротеиназ за счет высвобождения кислородсодержащих свободных радикалов, оксида азота и протеаз во время распространяющейся депрессии, а также самораспространяющейся волны поляризации нейронов и глиальных клеток, приводящей к временной потере мембранных ионных градиентов [66]. Однако эта гипотеза не объясняет появления таких очагов у пациентов с мигренью без ауры, у которых изменения сходны с таковыми у больных мигренью с аурой, но менее выражены [65]. У больных мигренью без ауры появление очагов гиперинтенсивности пытались объяснить большей частотой приступов и большей длительностью болезни [4, 65, 67, 68]. Эти данные согласуются с нашими недавними результатами, показавшими сходную распространенность очагов гиперинтенсивности в белом веществе у пациентов, страдающих мигренью без ауры и головными болями напряжения, и дают основания предполагать значимую связь между частотой (а не интенсивностью) приступов и обнаружением очагов гиперинтенсивности на МРТ [69], а также с данными Kurth et al., которые связали любые сильные головные боли в анамнезе с увеличением объема гиперинтенсивных очагов в белом веществе мозга [70].

Вышеупомянутые эффекты факторов риска, сопутствующие заболевания и другие механизмы (например, дисфункция эндотелия, триптанов с сосудосуживающей активностью) также могут способствовать появлению этих изменений [17–26, 68].

Недавние данные, показавшие возможность прогрессирования таких изменений со временем, в том числе у пациентов, не страдающих головными болями, вызывают некоторые сомнения в их доброкачественной природе: у 8 из 26 пациентов с очагами гиперинтенсивности в белом веществе за период последующего наблюдения средней длительностью 33,2 месяца образовались новые очаги [71]. Однако в противоположность ранее опубликованным данным [72] на данный момент не получено доказательств того, что мигрень, другие первичные головные боли или применение препаратов для лечения мигрени являются факторами риска когнитивной дисфункции или ухудшения когнитивной функции со временем [70, 73]. Кроме того, Serafini et al. указали, что пациенты с очагами гиперинтенсивности в белом веществе реже сообщали о симптомах депрессии, чем пациенты без таких очагов, кроме того, тяжесть депрессии у пациентов с гиперинтенсивными очагами была меньше [74].

Заключение: значение для клинической практики

Растущее число доказательств повышения риска ишемического инсульта при мигрени, особенно при наличии ауры, у пациентов женского пола, курящих, в возрасте старше 45 лет и принимающих оральные контрацептивы [11, 14], недавнее обнаружение защитного эффекта аспирина (выраженного в снижении риска ишемического инсульта при дозе 100 мг через день) [15], а также риска инфаркта миокарда (который, однако, уже оспаривается) [6, 11–13] заставляет усомниться в полностью доброкачественной природе мигрени [75]. У больных мигренью, даже с низким абсолютным риском ССЗ (женщины, возраст до 45 лет), относительный риск может фактически оказаться выше за счет других факторов, например наличия ауры, курения и применения оральных контрацептивов. Следовательно, важно воздействовать на эти факторы, чтобы снизить риск сосудистых нарушений. Кроме того, в связи с большей частотой головных болей и длительным течением мигрень может способствовать отрицательным изменениям метаболического состава, характерным для сердечных заболеваний, что выражается в повышении оценки по Фрамингемской шкале риска [26], повышении риска развития атеросклероза [45], резистентности к инсулину [30, 33] и метаболического синдрома [33], поэтому следует рекомендовать меры, направленные на снижение частоты и тяжести приступов. Целью этих мер является не только облегчение болезненных симптомов, но и улучшение прогноза для таких пациентов, также учитывая, что учащение приступов может быть связано с длительным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и триптанов, оба из которых способны повысить риск сердечно-сосудистых явлений. Однако на данный момент отсутствуют доказательства связи гиперинтенсивных очагов в белом веществе самих по себе с ухудшением когнитивной функции и повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных мигренью [70, 73], хотя отмечена возможная положительная корреляция с повышением частоты приступов и длительностью болезни [69, 70]. Если будет доказано, что такие очаги являются показателем риска ССЗ при мигрени, наличие таких очагов, указывающее на субклиническое повреждение органов, может служить маркером для оценки повышенного риска ССЗ у больных мигренью наряду с утолщением интимы-медии сонной артерии и атеросклерозом, применяющимися для оценки во всей популяции. Чтобы сделать окончательные заключения, необходимо провести новые исследования. ❏

Литература

1. Perk J., De Backer G., Gohlke H., Graham I., Reiner Z., Verschuren M., Albus C., Benlian P., Boysen G., Cifkova R., Deaton C., Ebrahim S., Fisher M., Germano G., Hobbs R., Hoes A., Karadeniz S., Mezzani A., Prescott E., Ryden L., Scherer M., Syvanne M., Scholte op Reimer W.J., Vrints C., Wood D., Zamorano J.L., Zannad F. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *Eur Heart J*, 2012, 33, 1635–1701.
2. Redberg R.F., Benjamin E.J., Bittner V., Braun L.T., Goff D.C. Jr, Havas S., Labarthe D.R., Limacher M.C., Lloyd-Jones D.M., Mora S., Pearson T.A., Radford M.J., Smetana G.W., Spertus J.A., Swegler E.W. American Academy of Family Physicians; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; Preventive Cardiovascular Nurses Association ACCF/ AHA 2009 performance measures for primary prevention of cardiovascular disease in adults // *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54 (14), 1364–1405.
3. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., McQueen M., Budaj A., Pais P., Varigos J., Lisheng L. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors

Полный список литературы находится в редакции.