

С. Сакко, П. Рипа, Д. Грасси, Ф. Пистоя, Р. Орнелло, А. Каролей, Италия; Т. Курт, Германия

# Периферическая сосудистая дисфункция при мигрени: обзор литературы

В многочисленных исследованиях было установлено, что пациенты с мигренью имеют повышенный риск сосудистых заболеваний. Первой была обнаружена связь между мигренью и ишемическим инсультом. Впоследствии было продемонстрировано, что мигрень ассоциируется с инфарктом миокарда, геморрагическим инсультом, ретинопатией, кардиоваскулярной смертностью, инцидентальными очагами в головном мозге (в т.ч. инфарктоподобными) и болезнью периферических артерий (табл. 1). Одним из вероятных механизмов, предрасполагающих к развитию атеросклероза и сосудистых заболеваний у пациентов с мигренью, является эндотелиальная и артериальная дисфункция. Целью настоящей работы было осуществить обзор опубликованных исследований, в которых изучалась связь между функцией периферических артерий и мигренью.



## Артериальная и эндотелиальная функция: общие данные и способы оценки

Эндотелий (внутренняя оболочка кровеносных сосудов) обладает физиологически благоприятными и атеропротекторными свойствами. Он действует одновременно как рецепторный и эффекторный орган, отвечая на физические и химические стимулы высвобождением различных субстанций, включая оксид азота (NO), посредством которого поддерживаются вазомоторный баланс и гомеостаз сосудистой ткани. Кардиоваскулярные факторы риска вызывают окислительный стресс, запуская хронический воспалительный процесс, который приводит к снижению функциональных способностей эндотелиоцитов. В результате развивается эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся снижением эндотелий-зависимой вазодилатации и эндотелиальной активацией. Последняя характеризуется провоспалительными, пролиферативными и прокоагулянтными процессами, ускоряющими все стадии атерогенеза, усиливающими патологический воспалительный ответ и способствующими развитию сосудистых заболеваний. То есть, эндотелиальная дисфункция является ранним этапом развития атеросклероза.

Эндотелиальную функцию можно оценивать с помощью инвазивных и неинвазивных методов. Инвазивные исследования основаны на внутриартериальном введении вазоактивных препаратов. Из неинвазивных методов наиболее широко применяются оценка потокзависимой дилатации (ПД), лазерная доплеровская флоуметрия и периферическая артериальная тонометрия (ПАТ).

В качестве неинвазивных маркеров здоровья сосудистой стенки также используются показатели эластичности артерий; чаще всего анализируются такие параметры, как скорость пульсовой волны (СПВ), индекс аугментации (ИА) и локальная растяжимость сонных артерий или аорты. ПД отражает функциональное состояние эндотелия, а СПВ, ИА и локальная растяжимость в большей степени указывают на структурные изменения в сосудистой стенке. СПВ является маркером сегментальной артериальной жесткости. Золотым стандартом считается каротидно-бедренная СПВ, однако ее трудно измерить, вследствие чего в клинической практике в основном определяют плече-лодыжечную СПВ (хотя в этом сегменте присутствуют артерии не только эластического, но и мышечного типа). ИА отражает системную жесткость артериального русла. При повышении

жесткости артерий точка отражения смещается проксимальнее, что изменяет профиль распространения волны. Локальная артериальная растяжимость оценивается по минимальному и максимальному диаметрам центральных артерий, таких как сонные артерии и аорта, с помощью ультразвукового исследования или магнитно-резонансной томографии с одновременной регистрацией артериального давления в соответствующем артериальном бассейне.

## Стратегия поиска и критерии отбора

Данные для настоящего обзора получали путем поиска в базах данных BIOSIS, Cochrane Database, Embase, Google Scholar, ISI Web of Science и Medline от даты их создания и до апреля 2013 г. включительно. Поиск осуществляли с использованием ключевых слов «мигрень» или «головная боль» и «эндотелиальная функция», «эндотелиальное повреждение», «жесткость артерий», «растяжимость артерий», «сосудистая резистентность», «реактивность сосудов», «потокзависимая дилатация», «кровоток в предплечье», «скорость артериальной пульсовой волны», «индекс аугментации». Кроме того, анализировали списки литературы найденных статей и работы, которые ссылались на идентифицированные статьи. Поиск был ограничен исследованиями, опубликованными на английском языке.

## Результаты

Имеющиеся доказательства свидетельствуют о том, что у пациентов с мигренью функция сосудистой системы нарушается не только в головном мозге, но и за его пределами.

## Мигрень и эндотелиальная функция

Эндотелиальная функция у пациентов с мигренью изучалась в большом количестве исследований с использованием различных методов и показателей. Чаще всего функцию эндотелия оценивали путем измерения ПД; реже применялись ПАТ, оценка периферической вазодилатации в ответ на фармакологические стимулы и подсчет количества эндотелиальных клеток-предшественников (ЭКП). В целом результаты исследований нельзя назвать однозначными. Так, во многих работах не были выявлены какие-либо изменения эндотелиальной функции у пациентов с мигренью. В шести таких исследованиях группа больных с мигренью и контрольная группа не различались по ПД, и еще в одном исследовании продемонстрировано отсутствие статистически значимой разницы по индексу ПАТ. В трех работах, в которых оценивалась периферическая вазодилатация после фармакологической стимуляции, продемонстрирован

сопоставимый ответ у пациентов с мигренью и без мигрени.

В то же время другие исследования свидетельствуют о наличии эндотелиальной дисфункции у пациентов с мигренью. В четырех работах сообщается, что мигрень связана со сниженной ПД; в одном из этих исследований мигрень также ассоциировалась с дисфункцией автономной нервной системы. В исследовании, в котором использовалась ПАТ, было установлено, что у пациентов с хронической мигренью ухудшается эндотелиальная функция. Согласно данным еще одного исследования мигрень приводит к измененному ответу на дилатирующие фармакологические стимулы. Потенциальные механизмы эндотелиальной дисфункции в этих исследованиях остаются не установленными. Нарушение ПД было также продемонстрировано у лиц с недавно диагностированной мигренью, поэтому маловероятно, чтобы эндотелиальная дисфункция была следствием длительного и повторяющегося воздействия сосудосуживающих препаратов, применяющихся в лечении мигрени. Кроме того, результаты одного исследования указывают на то, что нарушенная реактивность сосудов у пациентов с мигренью полностью обусловлена сниженным ответом гладкомышечных клеток на NO, при этом ответ эндотелия на NO остается интактным. В ряде исследований о наличии эндотелиальной дисфункции у пациентов с мигренью свидетельствовало сниженное количество ЭКП или повышенное количество более зрелых ЭКП (что может быть признаком эндотелиального повреждения). ЭКП поддерживают целостность поврежденного эндотелия и считаются маркером эндотелиальной функции. В одной работе было установлено, что пациенты с мигренью с аурой имеют более высокое количество ЭКП по сравнению со здоровыми добровольцами и пациентами с мигренью без ауры, что указывает на избыточный артериальный ответ на гиперемию и предположительно является следствием повышенной чувствительности к эндотелиальному NO или повышенного высвобождения NO, индуцированного стрессом сдвига. Эти данные подтверждаются результатами другого исследования, в котором у пациентов с мигренью наблюдался повышенный NO-зависимый ответ, что свидетельствует о значимой гиперчувствительности к NO в патофизиологии мигрени.

В ряде исследований были получены указания на наличие биохимических изменений в эндотелиальной активации у пациентов с мигренью, причем эти изменения могут предшествовать структурным повреждениям. В частности, описаны изменения сигнального пути NO, а также повышение уровня пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP), уровня сосудистого эндотелиального

Таблица 1. Доказательства существования связи между мигренью и сосудистыми заболеваниями

Ишемический инсульт
<ul style="list-style-type: none"> <li>В многочисленных исследованиях установлена связь с мигренью любого типа</li> <li>Достоверная ассоциация с мигренью с аурой</li> <li>Отсутствие четкой корреляции с мигренью без ауры</li> </ul>
Транзиторная ишемическая атака (ТИА)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Вероятно, повышенный риск у пациентов с мигренью; тем не менее эта взаимосвязь исследована недостаточно вследствие значительного наложения симптомов ТИА и мигренозной ауры</li> </ul>
Геморрагический инсульт
<ul style="list-style-type: none"> <li>Результаты многочисленных исследований неоднозначны</li> <li>Метаанализ этих исследований показал небольшую, но статистически значимую связь</li> <li>Четкой связи с каким-либо типом мигрени нет</li> </ul>
Кардиальные события
<ul style="list-style-type: none"> <li>В двух крупных исследованиях установлена связь с любым типом мигрени у мужчин и с мигренью с аурой у женщин; результаты других исследований противоречивы</li> <li>Метаанализ показал отсутствие значимой связи с любым типом мигрени; по типам мигрени анализ не проводили из-за ограниченного объема данных</li> <li>В недавно опубликованном исследовании продемонстрирована связь между мигренью (любого типа, с аурой и без ауры) и инфарктом миокарда</li> </ul>
Сосудистая смерть
<ul style="list-style-type: none"> <li>Метаанализ и одно крупное исследование указывают на наличие связи с мигренью с аурой и отсутствие корреляции с мигренью любого типа</li> </ul>
Другие сосудистые заболевания
<ul style="list-style-type: none"> <li>Исследования свидетельствуют о возможной связи мигрени любого типа с ретинопатией и болезнью периферических артерий</li> </ul>
Очаги в головном мозге
<ul style="list-style-type: none"> <li>В отдельных исследованиях мигрень ассоциировалась с гиперинтенсивностью белого вещества и инфарктоподобными очагами</li> <li>Метаанализ подтвердил связь мигрени с гиперинтенсивностью белого вещества; четкая корреляция с инфарктоподобными очагами отсутствует</li> </ul>

фактора роста (VEGF), активности фактора фон Виллебранда (vWF), антигена активатора тканевого плазминогена, С-реактивного белка и эндотелина-1. В исследовании с участием 40 пациентов с мигренью без ауры и нормальным артериальным давлением, которых рандомизировали для лечения эналаприлом 5 мг 2 раза в сутки в течение 3 мес или плацебо, активная терапия ассоциировалась с повышением ПД.

#### Мигрень и артериальная функция

В отличие от эндотелиальной функции работы, посвященные изучению артериальной функции с измерением СПВ, ИА и локальной артериальной растяжимости, предоставили более согласующиеся результаты, свидетельствующие о нарушении функциональных свойств артерий у пациентов с мигренью (табл. 2).

В четырех исследованиях у пациентов с мигренью определяли СПВ (в одной работе – периферическую, в остальных – центральную СПВ). В трех исследованиях было выявлено повышение этого параметра у пациентов с мигренью по сравнению с лицами без мигрени. Однако в одном исследовании СПВ после поправки на возраст и среднее артериальное давление с наличием мигрени не коррелировала; этот результат может объясняться включением в исследование пациентов с недавно диагностированной мигренью и, соответственно, меньшей частотой использования сосудосуживающих препаратов. В другом исследовании было установлено, что мигрень как с аурой, так и без ауры ассоциируется с повышенной СПВ по сравнению с контролем, при этом у пациентов с мигренью с аурой аортальная СПВ выше, чем у больных с мигренью без ауры. Тем не менее в более позднем популяционном исследовании, охватившем большую выборку пациентов с мигренью, наличие связи между мигренью и нарушением

артериальной функции было поставлено под сомнение, поскольку у больных с мигренью с аурой и без ауры и у здоровых добровольцев значимые различия по СПВ отсутствовали. В данное исследование включали пациентов с известными факторами кардиоваскулярного риска, что может объяснять разницу в результатах.

В пяти исследованиях у больных с мигренью были выявлены более высокие значения ИА при измерении этого показателя в лучевой артерии, аорте или с помощью пальцевой тонометрии. В одну из этих работ включали только женщин с мигренью с аурой, в другую – только пациентов с хронической мигренью. Schillaci и соавт. установили, что ИА повышается у больных с мигренью как с аурой, так и без ауры по сравнению с контролем, при этом различия между двумя типами мигрени отсутствуют. Следует отметить, что все исследования, в которых оценивался ИА, имели дизайн «случай-контроль», кроме одного популяционного исследования, в которое включали пациентов более старшего возраста.

В двух исследованиях оценивали статистические артериальные параметры. De Hoop и соавт. установили, что по сравнению с контролем больные с мигренью имеют больший диаметр височной артерии и в то же время сниженную растяжимость и буферную емкость плечевых артерий при отсутствии значимых изменений в общих сонных и бедренных артериях. Vanmolkot и соавт. продемонстрировали, что у пациентов с мигренью уменьшены диаметр и комплаенс поверхностных мышечных артерий.

#### Обсуждение

Результаты проведенного систематического обзора указывают на наличие периферической сосудистой дисфункции у пациентов с мигренью. В многочисленных

исследованиях были получены доказательства связи мигрени и артериальной дисфункции, в то время как данные относительно эндотелиальной дисфункции не так однозначны.

Эндотелиальная функция у пациентов с мигренью в одних работах описывалась как нарушенная, в других – как измененная, при этом во многих работах различия по сравнению с контролем отсутствовали. Противоречивые результаты исследований могут объясняться различными критериями включения/исключения и малой выборкой пациентов. Кроме того, мигрень, в особенности с аурой, ассоциируется с повышенным кардиоваскулярным риском. Исключение пациентов с факторами кардиоваскулярного риска из участия в исследованиях могло, по крайней мере, частично повлиять на результаты. Длительность мигрени, тяжесть мигренозных атак, активное или неактивное заболевание также могут влиять на исходы. Чтобы лучше изучить роль эндотелиальной дисфункции при мигрени, будущие исследования должны включать достаточное количество пациентов с широким спектром мигренозных состояний, т.е. с различными частотой, длительностью и тяжестью приступов. Кроме того, необходимо использовать стандартизированные и валидированные методы оценки эндотелиальной функции.

Относительно артериальной функции в большинстве исследований сообщалось о повышенной жесткости или нарушенном комплаенсе артериальной системы у пациентов с мигренью. Механизмы, лежащие в основе взаимосвязи мигрени и нарушенной артериальной функции, по всей вероятности, являются комплексными и могут включать как функциональные, так и структурные изменения артериальной стенки. Все исследования, посвященные данной проблеме, имели срезовой дизайн, поэтому определить, что является причиной, а что – следствием

(мигрень или повышенная жесткость артерий), не представляется возможным. Тем не менее мигрень обычно манифестирует в молодом возрасте, когда патология артериальной стенки встречается редко.

В общей популяции изменения артериальной функции ассоциируются с наличием факторов сосудистого риска и считаются маркером будущих сосудистых событий. Однако из большинства исследований артериальной функции исключали пациентов с коморбидными факторами сосудистого риска, поэтому можно предположить роль других механизмов. Последние могут включать изменения структуры сосудистой стенки у больных с мигренью (на что указывает нарушенная активность сывороточной эластазы), повышенный симпатический тонус, применение антимигренозных препаратов (в частности, триптанов и эрголиновых производных). Предложена также гипотеза, в соответствии с которой кардиоваскулярный риск повышается вследствие первичных патологических изменений сосудов, вызванных самой мигренью.

На данный момент не установлено, влияют ли длительность мигрени и тяжесть приступов на жесткость артерий. Кроме того, жесткость артерий у пациентов с мигренью может иметь гендерные различия (как известно, среди больных преобладают женщины).

В будущих исследованиях необходимо выяснить возможные клинические последствия артериальной дисфункции у пациентов с мигренью. В общей популяции артериальная дисфункция ассоциируется с повышенным риском сосудистых заболеваний вследствие атеротромботического механизма. Однако у пациентов с мигренью доказательства значимости данного механизма в развитии сосудистых событий не получены, более того, многочисленные данные свидетельствуют против такой возможности. Так, толщина комплекса интима-медиа, являющаяся суррогатным маркером субклинического атеросклероза, не продемонстрировала достоверной связи с наличием мигрени. Кроме того, несмотря на ограниченные данные относительно частоты различных подтипов ишемического инсульта у пациентов с мигренью, проведенные исследования в целом свидетельствуют об отсутствии повышенной атеросклеротической нагрузки при мигрени. В свою очередь кардиальные события у больных с мигренью, по-видимому, не связаны с атеротромбозом, а обусловлены другими механизмами. Роль сосудистой дисфункции как маркера, позволяющего идентифицировать пациентов с мигренью и повышенным кардиоваскулярным риском – кандидатов на назначение профилактической терапии, предстоит уточнить в дальнейших исследованиях.

#### Выводы

Изучение системной сосудистой функции является перспективным инструментом для неинвазивной оценки здоровья сосудов у пациентов с мигренью. Тем не менее ограниченный объем имеющихся на сегодня доказательств не позволяет рекомендовать рутинную оценку эндотелиальной и артериальной функции у лиц с мигренью, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования.

Список литературы находится в редакции. Статья напечатана в сокращении.

Sacco S., Ripa P., Grassi D. et al. Peripheral vascular dysfunction in migraine: a review. J Headache Pain. 2013 Oct 1; 14: 80.

Перевел с англ. Алексей Терещенко



Таблица 2. Исследования артериальной функции у пациентов с мигренью

Исследование (первый автор, год)	Дизайн исследования	Пациенты (n)	Женщины, %	Критерии исключения	Диагноз мигрени	Оцениваемые параметры	Результаты
De Hoop, 2004	«Случай-контроль»	McA: 11 MBA: 39 Контроль: 50	76	КВЗ, воспалительные заболевания, АГ, СД, дислипидемия	МКГБ-I	Диаметр и комплаенс плечевых, сонных, бедренных и височных артерий	Меньшие диаметр и растяжимость плечевой артерии, больший диаметр височной артерии у пациентов с мигренью; отсутствие различий в сонных и бедренных артериях
Ikeda, 2011	«Случай-контроль»	McA: 22 MBA: 89 Контроль: 110	73	КВЗ, ФСР	МКГБ-II	СПВ по плечевой артерии	Более высокая СПВ у пациентов с мигренью
Jimenez-Cabellero, 2013	«Случай-контроль»	ХМ: 21 Контроль: 21	71	Возраст ≥50 лет, воспалительные заболевания, ожирение, АГ, СД, дислипидемия	МКГБ-II	ИА лучевой артерии	Более высокий ИА у пациентов с мигренью
Liman, 2012	«Случай-контроль»	McA: 29 Контроль: 30	100	КВЗ, ожирение, АГ, СД	МКГБ-II	ИА периферических артерий	Более высокий ИА у пациентов с мигренью
Nagai, 2007	Популяционное	Группа А: 134 (5% с мигренью) Группа Б: 138 (17% с мигренью)	93	Инсульт	Валидированный опросник	ИА лучевой артерии	Более высокий ИА у пациентов с мигренью
Schillaci, 2010	«Случай-контроль»	McA: 17 MBA: 43 Контроль: 60	85	КВЗ, воспалительные заболевания, АГ, СД, дислипидемия	МКГБ-II	СПВ по аорте и ИА аорты	Более высокие СПВ и ИА у пациентов с мигренью, особенно с McA
Stam, 2013	Популяционное	McA: 123 MBA: 167 Контроль: 542	75	Нет	МКГБ-II	СПВ по сонным и бедренным артериям	Значимые различия между пациентами с мигренью и контролем отсутствуют
Vanmolkot, 2007	«Случай-контроль»	Мигрень: 50 Контроль: 50	78	Нет	МКГБ-I	Диаметр и комплаенс плечевых и бедренных артерий, СПВ по аорте и ИА аорты	Меньшие диаметр и комплаенс плечевой артерии, меньший диаметр бедренной артерии и более высокий ИА аорты у пациентов с мигренью; после поправки на возраст и среднее АД более высокая СПВ у пациентов с мигренью не подтвердилась

Примечание: McA – мигрень с аурой, MBA – мигрень без ауры, ХМ – хроническая мигрень, КВЗ – кардиоваскулярное заболевание, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ФСР – факторы сосудистого риска, МКГБ, ИА – индекс аугментации, СПВ – скорость пульсовой волны, АД – артериальное давление.