

них стадиях позволит начать своевременное патогенетическое лечение, способствующее замедлению или предотвращению развития когнитивных нарушений, что, безусловно, приведет к повышению уровня жизни таких пациентов [1, 2].

Основываясь на приведенных данных, особое внимание необходимо уделять факторам риска развития когнитивных нарушений, а также прогрессирующим стадиям когнитивных расстройств. В настоящее время известно, что риск развития когнитивных нарушений сосудистого и нейродегенеративного генеза повышается при диабете, гипергомоцистеинемии, дислипидемии, токсическом ожирении, артериальной гипертензии, метаболическом синдроме, генетических мутациях [3]. В течение последних лет написаны единичные работы о возможном определении первичных головных болей как фактора риска когнитивных нарушений [4, 5, 6, 7]. Учитывая, что первичные цефалгии имеют довольно высокую частоту встречаемости, достигающую в общей популяции при головной боли напряжения 80%, а при мигрени — 14%, разбор результатов статистических анализов, проведенных в этих исследованиях, с последующей оценкой, будет довольно важен и перспективен для теоретической и практической медицины [8].

**Цель исследования:** посредством анализа данных отечественных и зарубежных литературных источников определить роль и место первичных головных болей в развитии когнитивных расстройств.

**Результаты** проведенных исследований на больших выборках пациентов с использованием методов и средств современной статистики свидетельствуют о подтвержденном повышении риска развития болезни Альцгеймера, сосудистой деменции и деменции с тельцами Леви у пациентов с мигренью [5, 6, 9]. Достоверные причины пока не ясны. Первоначально данное обстоятельство объяснялось сходными факторами риска развития этих патологий. В настоящее же время принята нейроваскулярная концепция патогенеза мигрени, предполагающая опосредованное участие сосудистого компонента в развитии болевой атаки [8]. Таким образом, микроангиопатии при сахарном диабете, артериальная гипертензия, сосудистые факторы в рамках других коморбидных состояний, которые способствуют развитию когнитивных расстройств, могут иметь определенное значение и для динамики мигрени.

Коморбидность мигрени и сосудистой патологии достаточно хорошо изучена, а вышеуказанные факторы риска играют важнейшую роль в дебюте прогрессировании сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [10, 11, 12]. У данной группы пациентов инсульты встречаются в 1,5 раза, а инфаркт миокарда примерно в 2 раза чаще, чем в общей популяции. Так же обращает на себя внимание повышение вероятности выявления в головном мозге очагов сосудистого генеза при нейровизуализации у пациентов с субклиническим течением сосудистого процесса и ми-

гренью с аурой почти в 14 раз. Приблизительно на 40% у пациентов с мигренью возрастает риск смертности от сосудистых заболеваний.

Однако статистический анализ валидных выборок пациентов показал отсутствие связи ассоциации мигрени и сосудистой патологии с факторами риска развития последних. Вероятность развития сосудистых расстройств у пациентов с факторами риска была повышена в равной степени как при мигрени, так и без нее. В то же время гендерная принадлежность (женский пол) представлялась более значимой причиной выявленной коморбидности. В связи с этим, к возможным причинам ассоциации мигрени с сосудистой патологией относятся: провоспалительный и прокоагулянтный статус пациентов; приём пациентами триптанов; микроэмболии при патологии овального окна; периодические эпизоды ишемии мозга, сопровождающие феномен распространяющейся корковой депрессии при мигренозных атаках [6, 13, 14].

В результате анализа причин ассоциации мигрени и когнитивных расстройств были получены схожие результаты. Вероятность развития когнитивных расстройств у пациентов с факторами риска развития данной патологии была повышена в равной степени как у пациентов с мигренью, так и у пациентов без нее. Частота возникновения когнитивных расстройств достоверно повышалась у женщин с мигренью, а также у пациентов с тяжелыми частыми эпизодическими и хроническими формами цефалгий [5, 6].

Норвежские учёные с 1984 по 2008 год проводили лонгитюдное трехстадийное исследование, направленное на поиск ассоциаций между цефалгиями немигренозного происхождения и когнитивными расстройствами. По результатам исследований была подтверждена взаимосвязь данных патологий [7]. Исследование действительно проводилось по всем правилам доказательной медицины, однако авторы не учли одного существенного недостатка — однозначно определить форму немигренозных головных болей, повышающих вероятность возникновения когнитивных расстройств, не представлялось возможным в результате специфики критериев отбора.

Однако, основываясь на опыте предыдущих исследователей, группа учёных из Тайваня провела национальное ретроспективное популяционное когортное исследование, изучающее головную боль напряжения как фактор риска развития когнитивных нарушений [4]. База данных для статистического анализа насчитывала почти 14 тысяч пациентов с диагностированной головной болью напряжения в период с 2000 по 2006 год. Более 55 тысяч респондентов составляли контрольную группу, а набор материала завершился в 2011 году. В обеих выборках выделялись подгруппы с наличием факторов риска развития когнитивных нарушений (диабет, сердечная недостаточность, инсульт, депрессия, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца, мигрень, артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, черепно-мозговая трав-

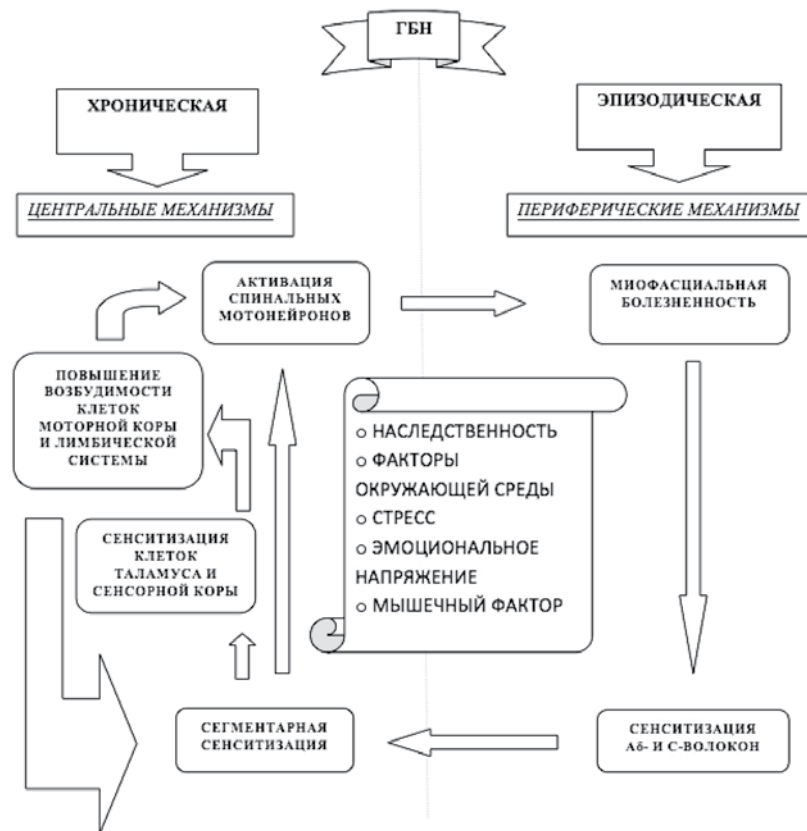


Рис. 1. Этиопатогенез головной боли напряжения

ма, болезнь Паркинсона, хроническая обструктивная болезнь легких). В результате исследований повышенная вероятность развития когнитивных нарушений была определена у пациентов с головной болью напряжения. При этом когнитивные расстройства также чаще возникали в старших возрастных группах, у лиц женского пола и при хронических формах цефалгии. Коморбидная патология, не являясь определяющим фактором, увеличивала вероятность возникновения когнитивных нарушений.

Риск развития когнитивных нарушений действительно повышается у пациентов с головной болью напряжения, однако, общие факторы риска этих заболеваний, в данном случае, не играют значимой роли, но определяется прямо пропорциональная зависимость между тяжестью цефалгий и частотой отсроченно развивающихся когнитивных расстройств. Такие данные свидетельствуют о том, что механизмы развития хронической головной боли одновременно могут являться и факторами, предрасполагающими к деменции. Феномен центральной сенситизации — повышение возбудимости церебральных и спинальных нейронов ноци- и антиноцицептивной систем, играет важнейшую роль в генезе хронических форм цефалгий.

Основываясь на результатах исследования патогенеза головной боли напряжения можно утверждать, что хроническая форма цефалгии развивается из частой эпизодической боли, а по-

добное прогрессирование цефалгии наблюдается у лиц, в свою очередь предрасположенных к центральной сенситизации (Рисунок 1). В результате длительной болевой импульсации стриггерных зон избыточно тонизированных перикраниальных мышц и мышц верхнего плечевого пояса у этих пациентов повышается возбудимость ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга и чувствительных ядер тройничного нерва. Можно предположить, что эта сенситизация также потенцируется нарушениями супрануклеарного и супраспинального торможения ноцицептивной передачи. В результате нарушения нисходящего контроля изменяется функционирование афферентных Аβ-волокон клеток задних рогов спинного мозга и чувствительных ядер тройничного нерва, они начинают стимулировать ноцицептивные нейроны, вместо должного ингибирования Аδ- и С-волокон по механизму пресинаптического торможения. Это приводит как к снижению порога их возбуждения, так и к увеличению числа клеток, задействованных в обработке болевого сигнала на стволовом и спинальном уровне. Значительно возрастающая афферентация с расширенных рецептивных полей влечет за собой сенситизацию нейронов сенсорной коры и таламуса. Посредством этих структур осуществляется активация эфферентных модулей лимбической системы и моторной коры. Активация этих зон приводит к ослаблению эфферентного торможения и, следовательно, к значительному улучшению ноцицеп-

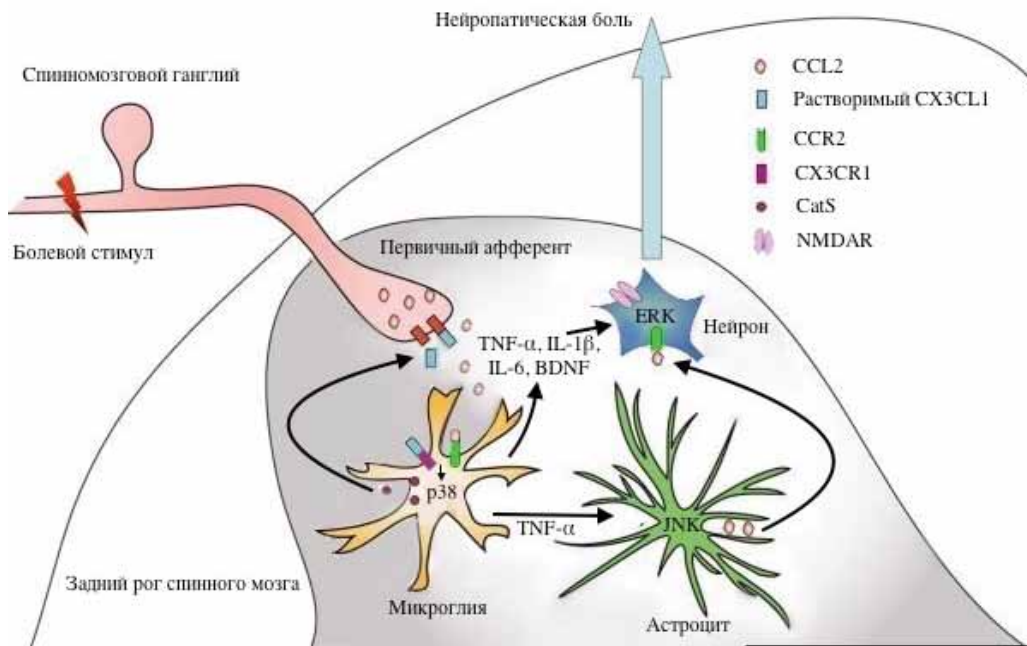


Рис. 2. Механизмы центральной сенситизации при нейропатической боли (Адаптировано из [15])

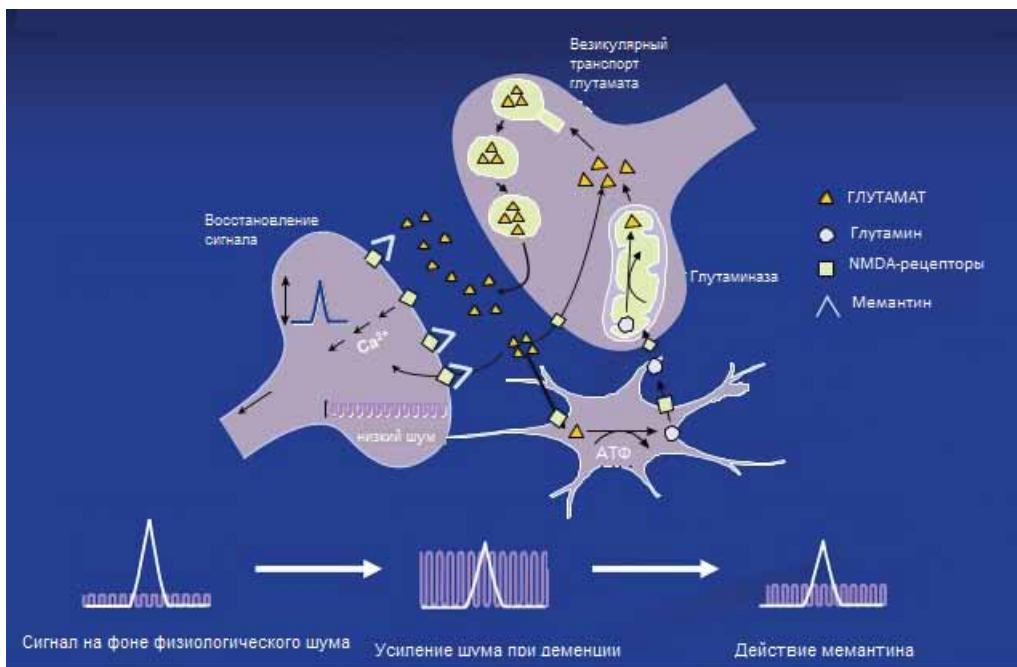


Рис. 3. Глутамин-глутаматная NMDA-рецепторная система в норме и при деменции (адаптировано из [28]).

тивной передачи с развитием так называемой генерализованной гипералгезии. Кроме того, активация периферических мотонейронов стволового и спинального уровня потенцирует напряжением перикраниальных мышц и мышц плечевого пояса.

Развитие центральной сенситизации реализуется посредством NMDA (N-метил D-аспартат) рецепторов — основных анатомических субстратов синапсов нейронов задних рогов спинного мозга и чувствительных ядер тройничного нерва, ответственных за прием и кодировку болевого сигнала. Активация NMDA-рецепторов происходит под воздействием главного быстро возбуждающего нейротрансмиттера центральной нервной системы — глутамата. При хроническом болевом синдроме заметно изменяется функционирование глиальных элементов (микроглии и астроцитов) в зоне первого переключения ноцицептивного сигнала (Рис.2). Болевая импульсация приводит к выделению хемокинов (CX3CL1 и CCL2) с поверхности нейронов спинномозговых ганглиев и экспрессии хемокиновых рецепторов (CX3CR1 и CCR2) микроглиальных клеток. Активация этих рецепторов индуцирует внутриклеточное фосфорилирование по p38 сигнальному пути (p38 — митоген-активируемая протеинкиназа), что приводит к образованию провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6 — интерлейкин 1 $\beta$ , интерлейкин 6), факторов роста (TNF- $\alpha$  — фактор некроза опухоли альфа, BDNF — нейротрофический фактор головного мозга), а также некоторых протеаз (CatS — лизосомальная цистеиновая протеаза катепсин S). Последняя расщепляет хемокин CX3CL1 на поверхности нейронов спинномозговых ганглиев и астроцитов в сером веществе спинного мозга, что приводит к дальнейшей активации микроглии. Провоспалительные цитокины и факторы роста тонизируют NMDA-рецепторы нейронов спинного мозга. Кроме того TNF- $\alpha$  активирует сигнальный путь JNK (c-Jun-N-terminal kinase — митоген-активируемая протеинкиназа) в астроцитах, что вызывает выделение ими хемокина CCL2 и экспрессию хемокиновых рецепторов CCR2 нейронов спинного мозга. В последних запускается сигнальный путь ERK (extracellular signal-regulated kinase — митоген-активируемая протеинкиназа), что также ведет к активации NMDA-рецепторов спинальных нейронов и центральной сенситизации. Посредством вышеуказанных процессов усиливается выработка провоспалительных цитокинов и хемокинов, повышающих тонус ноцицептивного рецепторного аппарата. Такие изменения приводят к облегчению действия глутамата на NMDA-рецепторы, а каскад последующих биохимических превращений ведет к накоплению внутриклеточного кальция и высвобождению болевых медиаторов [15, 16, 17, 18].

Схожие механизмы лежат в основе патогенеза когнитивных расстройств, при которых наблюдается патологическая глутаматная активация NMDA-рецепторов, наряду с холинергическими механизмами (Рис.3). Патологиче-

ски измененная (избыточная) глутаматергическая передача препятствует распознаванию обучающих сигналов на фоне постоянного высокого уровня «шума» (непрерывной активации NMDA-рецепторов). При возбуждении NMDA-рецепторов повышается мембранная проницаемость для ионов кальция, а при избыточной стимуляции наблюдается кальциевая эксайтотоксичность, митохондриальная нейрональная дисфункция и запуск механизмов апоптоза [19].

Отдельное внимание стоит уделить анальгетическим эффектам антагонистов NMDA-рецепторов у пациентов с головными болями в рамках гипотезы о патогенетической общности когнитивных нарушений и хронических цефалгий [20, 21]. Значительно более хорошие результаты были получены при лечении цефалгий у женщин. В этой связи было высказано интересное предположение о причинах, позволяющих объяснить гендерную тропность хронических цефалгий и их более частую ассоциацию с когнитивными расстройствами у пациентов женского пола. В основе высказанной гипотезы лежат экспериментальные данные, указывающие на значительно более высокую (в 2,8 раза) активность NMDA-рецепторов в нейронах ганглиев спинного мозга самок крыс по сравнению с самцами. При этом активность NMDA-рецепторов у самок крыс при добавлении эстрадиола возрастала существенно больше, чем у самцов [21]. Предложенная гипотеза требует подробного клинического изучения, однако она, безусловно, имеет право на существование, так как можно привести несколько общеизвестных фактов, а именно: женщины обладают более высокой способностью к обучению, особенно в первые годы жизни (речь, ходьба), но также и болезнь Альцгеймера у лиц женского пола встречается в 3 раза чаще.

Механизм действия антагониста NMDA-рецепторов мемантина (акатинола) связан с возможностью препарата физиологически активировать NMDA-рецепторы при передаче сигнала и одновременно блокировать чрезмерную патологическую стимуляцию. При длительном применении данного препарата наблюдается блокада NMDA-рецепторов и закрытие ионотрофных каналов, что приводит к стабилизации клеточной мембраны, нормализации гомеостаза кальция, тем самым реализуется нейропротективный эффект мемантина. Эффективность оригинального мемантина в отношении профилактики мигрени и уменьшения частоты приступов была выявлена в результате четырех крупных исследований, при применении дозировки 10 мг/сутки [22]. Кроме того, был выявлен положительный эффект в отношении рефрактерной мигрени в дозе 20 мг/сут., когда спустя месяц активного применения интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале у таких больных снизилась с 8,8 до 3,6 баллов. Показана эффективность применения оригинального мемантина в дозах 10–20 мг в сутки у пациентов с рефрактерной мигренью, устойчивой к различным вариантам противорецидивной терапии [20]. Отмечено

снижение частоты и интенсивности мигренозных атак. В другом плацебо-контролируемом исследовании при участии 60 пациентов с мигренью, применение оригинального мемантина в течение 12 недель снижало частоту приступов в 2,3 раза (95% ДИ 1,1-3,5). Отмечено уменьшение числа дней в течение месяца, во время которых пациенты испытывали мигренозные атаки до 2,7 (0,6) по сравнению с 8,1 (0,8) в группе, получавшей плацебо [23]. Получены положительные сведения и в отношении редукции кластерных головных болей (в особенности эпизодических) [24].

Гипотеза о патогенетической общности когнитивных нарушений и хронических цефалгий подтверждается, в том числе, терапевтической эффективностью повторяющейся транскраниальной магнитной стимуляции. Похожие протоколы проведения процедуры успешно используются как для лечения когнитивных расстройств, так и в терапии головной боли напряжения и мигрени [25]. Выявлена эффективность высокочастотной стимуляции дорсолатеральной префронтальной коры в дополнении с когнитивным обучением в лечении легкой болезни Альцгеймера [26]. Доказано, что эффекты данного метода реализуются, в том числе, через глутаматергическую систему [27].

**Выводы.** По результатам проведенного нами исследования установлено, что первичные цефал-

гии и когнитивные расстройства — это коморбидная патология, имеющая общие звенья патогенеза. Вероятность возникновения деменции у пациентов с цефалгией возрастает при хронических или тяжелых эпизодических формах краниалгий, у женщин в возрасте старше 65 лет, а также в случае наличия сопутствующих факторов риска развития когнитивного дефицита. В дополнение стоит отметить, что лица, страдающие первичными головными болями в молодом возрасте, имеют более высокий риск развития интеллектуально-неместических нарушений.

Определение взаимосвязи отдельных звеньев патогенеза первичных головных болей и когнитивных расстройств позволит прогнозировать вероятность развития последних у пациентов с различными формами цефалгий и проводить профилактику в соответствующих группах риска (препаратами, снижающими выраженность центральной сенситизации), а также своевременно назначать корректное лечение обоих патологических состояний с применением модуляторов NMDA-рецепторов (акаинола). При введении с стандартную практику оценку когнитивных функций у пациентов с цефалгиями, а особенно с головной болью напряжения, можно добиться раннего выявления когнитивного дефицита в определенных случаях.

#### Литература

1. Деменция. Информационный бюллетень №362 // Всемирная организация здравоохранения. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/ru/> (Дата обращения: 21.07.2017 г.)
2. Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Федорова Я.Б., Калын Я.Б., Селезнева Н.Д., Самородов А.В., Мясоедов С.Н., Бокшиа И.С. Прогноз прогрессирования когнитивного дефицита у пожилых пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения при длительном лечении (3-летнее наблюдение). — *Журневрол и психиатр.* — 2013. — №113. — С. 45-53.
3. Reitz C., Brayne C., Mayeux R. *Epidemiology of Alzheimer disease.* — *Nature Reviews Neurology.* — 2011. — Vol.7. — P. 137-152.
4. Yang F-C, Lin T-Y, Chen H-J, Lee J-T, Lin C-C, Kao C-H *Increased Risk of Dementia in Patients with Tension-Type Headache: A Nationwide Retrospective Population-Based Cohort Study.* PLOS ONE. — 2016. — Vol.11. e0156097.
5. Fereshtehnejad S.M., Damangir S., Cermakova P., Aarsland D., Eriksdotter M., Religa D. *Comorbidity profile in dementia with Lewy bodies versus Alzheimer's disease: a linkage study between the Swedish Dementia Registry and the Swedish National Patient Registry.* — *Alzheimers Res Ther.* — 2014. — Vol.6. — P. 65.
6. Hagen K., Stordal E., Linde M., Steiner T.J., Zwart J.A., Stovner L.J. *Headache as a risk factor for dementia: a prospective population-based study.* — *Cephalalgia.* — 2014. — Vol. 34. — P. 327-335.
7. Rottereng A.K.S, Bosnes O., Stordal E., et al. *Headache as a predictor for dementia: The HUNT Study.* — *The Journal of Headache and Pain.* — 2015. — Vol.16. — P. 89.
8. Осипова В.В. *Первичные головные боли: диагностика, клиника, терапия: практическое руководство.* — Москва: Мед. информ. агентство: Российское о-во по изучению головной боли. — 2014. — 329 с.
9. Morton R., Tyas S. *Does a history of migraines increase the risk of Alzheimer's disease or vascular dementia?* — *Alzheimers Dement.* — 2012. — Vol.8. — P. 504.
10. Bigal M.E., Kurth T., Santanello N., et al. *Migraine and cardiovascular disease: A population-based study.* — *Neurology.* — 2010. — Vol.74. — P. 628-635.
11. Kruit M.C., van Buchem M.A., Launer L.J., Terwindt G.M., Ferrari M.D. *Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: The population-based MRI CAMERA-study.* *Cephalalgia: an international journal of headache.* — 2010. — Vol.30. — P. 129-136.
12. Kurth T., Winter A.C., Eliassen A.H., Dushkes R., Mukamal K.J., Rimm E.B., Willett W.C., Manson J.E., Rexrode K.M. *Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study.* *BMJ.* 2016. 353 : i2610
13. Goulart A.C., Santos I.S., Lotufo P.A., Benseñor I.M. *Cephalalgia. Gender aspects of the relation-*

- ship between migraine and cardiovascular risk factors: A cross-sectional evaluation in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil). — 2015. — Vol.35. — P. 1103-1114.
14. Sacco S., Pistoia F., Degan D., Carolei A. Conventional vascular risk factors: their role in the association between migraine and cardiovascular diseases. — *Cephalalgia*. — 2015. — Vol.35. — P.146-164.
  15. Gao Y.J., Ji R.R. Chemokines, neuronal-glia interactions, and central processing of neuropathic pain. — *Pharmacol Ther.* — 2010. — Vol.126. — P. 56-68.
  16. Gao Y.J., Ji R.R. Targeting astrocyte signaling for chronic pain. *Neurotherapeutics*. 2010. Vol. 7(4). P. 482-493.
  17. D'Mello R., Marchand F., Pezet S., McMahon S.B., Dickenson A.H. Perturbing PSD-95 interactions with NR2B-subtype receptors attenuates spinal nociceptive plasticity and neuropathic pain. *MolTher*. 2011. Vol. 19(10). P. 1780-1792.
  18. Mantyh P.W., Koltzenburg M., Mendell L.M., Tive L., Shelton D.L. Antagonism of nerve growth factor-TrkA signaling and the relief of pain. *Anesthesiology*. 2011.Vol. 115(1). P. 189-204.
  19. Лобзин, В.Ю. Комплексная ранняя диагностика нарушений когнитивных функций Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115, № 11. С. 72-79.
  20. Huang L., Bocek M., Jordan J.K., Sheehan A.H. Memantine for the prevention of primary headache disorders. — *Ann Pharmacother.* — 2014. — Vol.48. — P. 1507-1511.
  21. Lindelof K., Bendtsen L. Memantine for prophylaxis of chronic tension-type headache—a double-blind, randomized, crossover clinical trial. *Cephalalgia*. 2009. Vol. 29(3). P. 314-21.
  22. Spengos K., Theleritis C. and Paparrigopoulos T. Memantine and NMDA Antagonism for Chronic Migraine: A Potentially Novel Therapeutic Approach? *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2008. Vol. 48. P. 284–286.
  23. Noruzzadeh R., Modabbernia A., Aghamollai V., Ghaffarpour M, Harirchian MH, Salahi S, Nikbakht N, Noruzi N, Tafakhori A. Memantine for Prophylactic Treatment of Migraine Without Aura: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Headache*. 2016. Vol. 56(1). P. 95-103.
  24. Venturelli E., Rao R., Charles A. Memantine for prevention of cluster headache: a possible new treatment? *J Headache Pain*. 2010. Vol. 11(suppl 1):S63.
  25. Искра Д.А., Фрунза Д.Н. Повторная транскраниальная магнитная стимуляция в лечении хронических головных болей напряжения. — *Вестник Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова*. — 2012. — Т.39. — С.34–38.
  26. Benussi A., Padovani A., Borroni B. Transcranial Magnetic Stimulation in Alzheimer's Disease and Cortical Dementias. — *J Alzheimers Dis Parkinsonism*. — 2015. — Vol.5. — P.197.
  27. DosSantos M.F., Ferreira N., Toback R.L., Carvalho A.C., DaSilva A.F. Potential Mechanisms Supporting the Value of Motor Cortex Stimulation to Treat Chronic Pain Syndromes. *Front Neurosci*. 2016. 10:18.
  28. Kwok R.P.S., Lundblad J.R., Chrivia J.C., et al. Nuclear protein CBP is a coactivator for the transcription factor CREB. — *Nature*. — 1994. — Vol.370. — P. 223–226.

#### Сведения об авторах

**Искра Дмитрий Анатольевич** — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ВМедА им. С.М. Кирова. E-mail: iskradm@mail.ru

**Лобзин Владимир Юрьевич** — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ВМедА им. С.М. Кирова. E-mail: vladimirlobzin@mail.ru

**Калыгин Серафим Андреевич** — врач-невролог, кафедра нервных болезней ВМедА им. С.М. Кирова. E-mail: ksaask.spb@mail.ru