

Метаболические факторы в патогенезе мигрени и головокружения



А. С. Беденко

А. С. Беденко, аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии

Институт клинической медицины имени Н. В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Metabolic factors in pathogenesis of migraine and unsteadiness

A. S. Bedenko

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Резюме

Головная боль и головокружение являются частыми причинами обращения к неврологу. Мигрень, являясь одной из ведущих причин первичной головной боли, также может привести к формированию как преходящих, так и стойких вестибулярных нарушений. Патогенез вестибулярной мигрени изучен недостаточно. Также обращает на себя внимание высокая коморбидность между мигренью и периферическими поражениями вестибулярного анализатора, такими как болезнь Меньера и доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение. Такими связующими патогенетическими элементами могут оказаться метаболические факторы. В статье рассматриваются ключевые работы последних лет, посвященные данной тематике.

Ключевые слова: мигрень, метаболические факторы, вестибулярная мигрень, неустойчивость, головокружение, гипергомоцистеинемия, дефицит витамина D.

Summary

Headache and dizziness are common causes of application for neurological care. Migraine, being one of the most common causes of primary headaches, may lead to development of vestibular disorders both transient and persistent. Pathogenesis of vestibular migraine is poorly investigated. It is remarkable, that the high comorbidity between migraine and peripheral vestibular disorders, such as Meniere disease and benign paroxysmal positional vertigo is observed. Metabolic factors may be such an integrative common element of pathogenesis for these conditions. The crucial research works of recent years, devoted to this problem, are considered in this manuscript.

Key words: migraine, metabolic factors, vestibular migraine, unsteadiness, vertigo, dizziness, hyperhomocysteinemia, vitamin D deficiency.

Мигрень – одна из наиболее распространенных причин головной боли. Патогенез этого патологического состояния до сих пор остается предметом дискуссий. Одной из первых теорий развития мигрени стала сосудистая теория, впервые оформленная Н. G. Wolff и описывающая приступ мигрени как чередование вазоконстрикции и вазодилатации [1]. С последующим открытием иннервации мозговых сосудов тригеминальной системой стало очевидно, что патогенез мигрени связан с тригеминоvascularной системой. На сегодняшний день теорией, наиболее доказательно и комплексно описывающей патогенез мигрени, является концепция нейроваскулярного воспаления. Доказано влияние серотонинэргической системы, подтверждающееся повышением уровня метаболитов серотонина перед приступом [1, 2], также последние годы растет количество данных о ключевом патофизиологическом значении кальцитонин-связующего пептида (CGRP) – пептида, обладающего вазодилатирующими свойствами и спо-

собностью к активации высвобождающих провоспалительных медиаторов из тучных клеток [2, 3].

Необходимо подчеркнуть, что мигрень может быть причиной системного головокружения и нарушений устойчивости, причем как острого рецидивирующего системного головокружения, так и хронического нарушения устойчивости. Более того, результаты некоторых исследований позволяют говорить о формировании двусторонней вестибулопатии как исходе длительно протекающей вестибулярной мигрени [4].

Критерии вестибулярной мигрени согласно Международному обществу головной боли и Обществу Барани [5]

Достоверная вестибулярная мигрень

- Наличие в анамнезе пяти приступов головокружения по меньшей мере умеренной выраженности и длительностью от 5 минут до 72 часов, соответствующих критериям С и D.
- Наличие в анамнезе мигрени в соответствии с критериями Междуна-

родного общества головной боли.

- По крайней мере в 50 % случаев приступы головокружения сопровождаются как минимум одним из следующих симптомов:
 - мигренозной головной болью;
 - фото- или фонофобией;
 - зрительной аурой.
- Отсутствие других заболеваний, объясняющих головокружение.

Вероятная вестибулярная мигрень

- Наличие в анамнезе приступов головокружения по меньшей мере умеренной выраженности.
- Наличие как минимум одного из следующих признаков:
 - наличие мигрени, удовлетворяющей критериям МКГБ-3 бета-версии, в том числе и в анамнезе;
 - симптомы мигрени отмечались более чем в двух приступах головокружения;
 - приступы головокружения провоцируются мигренозными триггерами (пищевые триггеры, нарушения режима сна, гормональные изменения) более чем в половине случаев;

- приступы головокружения купируются противомигренозными средствами более чем в половине случаев.

С. Отсутствие других заболеваний, объясняющих головокружение.

Механизмы развития нарушений устойчивости при вестибулярной мигрени до сих пор досконально не изучены. Обсуждаются несколько концепций [6, 7, 8]:

- 1) теория молекулярной каналопатии;
- 2) распространение корковой депрессии во время приступа мигрени на корковые представительства вестибулярного анализатора;
- 3) выделение нейромедиаторов и нейропептидов (субстанции Р, нейрокининов, кальцитонинподобного пептида и других активных веществ).

Мигрень обладает высокой коморбидностью с другими вестибулярными расстройствами, такими как болезнь Меньера и доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) [4, 9, 10]. Взаимосвязь может быть обусловлена общими патофизиологическими механизмами, до сих пор остающимися неизученными. Связующим звеном могут оказаться метаболические факторы. Ниже проведены данные ключевых исследований последних лет, посвященных изучению влияния метаболических факторов на мигрень; следует отметить, что отдельных исследований по метаболизму вестибулярной мигрени не проводилось.

Примечательными оказались исследования, направленные на выявление воспалительных маркеров при мигрени. Получены результаты, свидетельствующие о повышении С-реактивного белка (СРБ) среди пациентов с мигренью [11, 12]. Весьма интересным также является исследование Turan и соавт., анализировавшего уровни прокальцитонина во время приступов мигрени и в межприступный период. Уровень прокальцитонина был статистически значимо выше в период приступа мигрени [13].

В последние активно изучается влияние витамина D на различные неврологические состояния, в том числе болевые синдромы различного генеза. Tae-Jin Song, Min-Kyung Chu, Jong-Hee Sohn и соавт. провели исследование,

в котором продемонстрировали, что 77% пациентов с мигренью имели дефицит витамина D [14]. Положительная взаимосвязь между распространенностью мигрени и дефицита витамина D была отмечена и в других исследованиях. В 2019 году было проведено широкое ретроспективное исследование, показавшее корреляцию между частотой госпитализаций по поводу мигрени и наличием гипокальциемии и дефицита витамина D [15]. Однако результаты остаются несколько противоречивыми. В 2014 году был опубликован метаанализ с описанием отдельных случаев положительного эффекта в виде уменьшения числа приступов мигрени после проведенного курса заместительной терапии витамином D, но описанные в этом систематическом обзоре кросс-секционные исследования не выявили взаимосвязи между мигренью и дефицитом витамина D [16]. Проводились исследования, в которых сравнивались уровни витамина D у пациентов с хронической и эпизодической мигренью. Статистически значимых различий выявлено не было [17]. Однако в 2018 году L. Rapisarda и соавт. в исследовании продемонстрировали, что средний уровень витамина D у пациента с хронической мигренью был ниже чем с эпизодической [18]. В некоторых исследованиях были проведены попытки уточнить влияние уровня витамина D на тяжесть приступа и наличие ауры, но статистически значимые корреляции не проявились [19, 20]. Весьма примечательным для понимания патогенеза является работа Celikbilek и соавт., в которой сопоставлялись не только уровни витамина D, но и концентрация рецептора к витамину D (VDR) и витамин D – связующего пептида [20]. В результате было продемонстрировано, что уровень VDR был ниже в группе пациентов с мигренью, по сравнению с группой контроля уровни витамин D-связующего пептида существенно не различались. Проводились исследования по эффективности терапии витамином D пациентов с мигренью. Результаты также оказались неоднозначными. Так, Knutsen и соавт. в 2014 провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по эффективности витамина D у пациентов с мигренью, но статистически значимых результатов по сравнению с группой плацебо

получено не было [21]. Однако многие исследования продемонстрировали положительный эффект. Mottaghi и соавт. получили положительный эффект при применении 50000 МЕ в неделю в течение 10 недель [22], а Gazerani и соавт. использовали схему 4000 МЕ в день в течение 3 месяцев [23].

Следует отметить, что накоплен большой экспериментальный материал, свидетельствующий о корреляции недостаточности и дефицита витамина D с ДППГ, и это сочетание связывают с негативным влиянием недостатка витамина D на кальциево-фосфорный обмен и соответственно структуру отокониев. Но появляются данные об ассоциации дефицита витамина D с другими поражениями вестибулярного анализатора, например вестибулярным нейронитом. Между тем Bucker и соавт. сформулировали гипотезу, которая учитывает как иммуномодуляторное влияние витамина D, так и недавно опубликованные исследования, позволяющие предположить, что дефицит витамина D влияет на другие поражения вестибулярного анализатора, несвязанные с кальциево-фосфорным обменом, например болезнь Меньера и вестибулярный нейронит, именно за счет своей способности подавлять аутоиммунный ответ [24]. Возможно, именно это иммуномодуляторное влияние могло бы объяснить накапливающиеся данные о влиянии дефицита витамина D на те поражения вестибулярного анализатора, которые никак не связаны с кальциево-фосфорным обменом.

Так как в последнее время мигрень воспринимается как нейроваскулярное воспаление, особую значимость приобретает выявление сосудистых факторов. В последнее время стали проводиться исследования, посвященные взаимосвязи мигрени и эндотелиальной дисфункции. Одним из таких интегративных и широко применяемых в клинической практике биомаркеров эндотелиальной дисфункции является гомоцистеин. Проведенные исследования, посвященные взаимосвязи гипергомоцистеинемии и мигрени, носят противоречивый характер [25]: значительная часть перекрестных исследований не выявила различий в уровне гомоцистеина между пациентами с мигренью и группой контроля. Однако ряд исследований подтверждают

такую взаимосвязь [26, 27], причем в одном из них оценивался уровень гомоцистеина в ликворе, который оказался достоверно выше по сравнению с группой контроля [28]. Кроме того, были проведены исследования, показавшие положительный эффект при применении терапии (витамин B₁₂, фолиевая кислота и пиридоксин), нормализующей уровень гомоцистеина [29]. Следует отметить, что в последние годы появились работы, демонстрирующие вклад факторов эндотелиальной дисфункции в развитие и персистенцию периферических вестибулярных нарушений. Так, например, пациенты с гипергомоцистеинемией продемонстрировали худшие результаты вестибулярной компенсации после вестибулярного нейронита по сравнению с пациентами, перенесшими вестибулярный нейронит с нормальными показателями гомоцистеина [30]. В одном из недавних исследований было показано, что пациенты с ДППГ имели повышение VCAM-1 по сравнению со здоровой группой контроля [31].

Также исследуются и другие маркеры эндотелиальной дисфункции. Было проведено несколько независимых исследований уровня эндотелина среди пациентов с мигренью и группой контроля. Большинство из них продемонстрировало повышение эндотелина-1 у пациентов с мигренью [32–35], в двух исследованиях продемонстрировано повышение эндотелина-1 именно в период приступа [32, 35]. Есть данные о повышении в период мигренозного приступа фактора фон Виллебранда [36, 37]. Данные по асимметричному диметиларгину противоречивы.

Заключение

На сегодняшний день известно, что мигрень сама по себе может являться причиной вестибулярных нарушений (вестибулярная мигрень), а также частую коморбидна с вестибулярными нарушениями периферического генеза. Патогенез мигрени, как и нейровестибулярных нарушений, нуждается в дальнейшем изучении. Связующим патогенетическим звеном могут оказаться метаболические факторы. Одним из таких исследуемых факторов

является витамин D. Его дефицит ассоциирован с остеопорозом и, вероятно, доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением, но также накоплен значительный материал, свидетельствующий о влиянии дефицита витамина D на мигрень. Не исключено, что это связано с иммуномодулирующей активностью. Другой перспективной областью является изучение факторов эндотелиальной дисфункции. Есть данные о повышении факторов эндотелиальной дисфункции не только при мигрени, но и при периферических вестибулярных расстройствах. Необходимо подчеркнуть, что исследования метаболизма вестибулярной мигрени, как отдельной нозологической единицы, практически не проводились, между тем рассмотрение этой нозологии необходимо в связи с высокой встречаемостью среди всех пациентов с мигренью и выраженным влиянием вестибулярных симптомов на качество жизни.

Список литературы

1. Алексеев В.В. Диагностика и лечение мигрени. Российский медицинский журнал (РМЖ), 2002; 6 (28): 1228.
2. Табеева Г.Р. Головная боль: руководство для врачей – 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 296 с.
3. Осипова В.В. Мигрень: клиника, диагностика и подходы к лечению. ФАРМАТЕКА. 2008; 20: 43–47.
4. Гасиева Д. М., Замерград М. В., Табеева Г. Р. Взаимосвязь мигрени и вестибулярных расстройств. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (1): 88–96. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.1.88-96.
5. Lempert T. et al. Vestibular migraine: Diagnostic criteria. Journal of Vestibular Research 2012; 22: 167–172. DOI: 0.3233/VES-2012-0453.
6. Gozquez I., Lopez-Escamez J. A. Genetics of recurrent vertigo and vestibular disorders. Curr Genomics. 2011; 12: 443–450. DOI: 10.2174/138920211797248600.
7. Neuhauser H.K., Radtke A. von Brevern M. et al. Migrainous vertigo: Prevalence and impact on quality of life. Neurology. 2006; 67: 1028–1033. DOI: 10.1212/01.wnl.0000237539.09942.06.
8. Weiller C., May A., Limmoth V. et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. Nat Med. 1995; 1: 658–660. DOI: 10.1038/nm0795-658.
9. Chu C. H., Liu C. J., Lin L. Y., Chen T. J., Wang S. J. Migraine is associated with a increased risk for benign paroxysmal positional vertigo: a nationwide population-based study. J Headache Pain. 2015; 16: 62. DOI: 10.1186/s10194-015-0547-z.
10. Gopen Q., Virre E., Anderson J. Epidemiologic study to explore links between Meniere syndrome and migraine headache. Ear, Nose and Throat Journal. 2009; 88 (11): 1200–1204. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2009.01557.x.
11. Vanmolkot F.H., de Hoon J.N. Increased C-reactive protein in young adult patients with migraine. Cephalalgia. 2007; 27 (7): 843–846.
12. Welch K.M., Brandes A.W., Salerno L., Brandes J.L.C. C-reactive protein may be increased in migraine patients who present with complex clinical features. Headache 2006; 46 (2): 197–199.
13. Turan H., Horasanli B., Ugur M., Arslan H. (2011) Procalcitonin levels in migraine patients. Can J Neurol Sci. 2011; 38 (1): 124–128.
14. Tae-Jin Song, Min-Kyung Chu, Jong-Hee Sohn, Hong-Yup Ahn, Sun Hwa Lee, Soo-Jin Cho. Effect of Vitamin D Deficiency on the Frequency of Headaches in Migraine. J Clin Neurol. 2018; 14 (3): 366–373. DOI: 10.3988/jcn.2018.14.3.366.
15. Urvi Patel, Nishanth Kodumuri, Preeti Malik, Amita Kapoor, Princy Malhi, Kulin Patel, Saleha Saiyed, Liseth

Lavado and Vinod Kapoor. Hypocalcemia and Vitamin D Deficiency amongst Migraine Patients: A Nationwide Retrospective Study. Medicina. 2019; 55: 407. DOI: 10.3390/medicina55080407.

16. Lippi G., Cervellini G., Mattiuzzi C. No Evidence for an Association of Vitamin D Deficiency and Migraine: A Systematic Review of the Literature. BioMed research international. 2014. DOI: 10.1155/2014/827635.
17. Togha M., Razeghi Jahromi S., Ghorbani Z., Martami F., Seifshahpar M. Serum Vitamin D Status in a Group of Migraine Patients Compared With Healthy Controls: A Case-Control Study. Headache. 2018; 58 (10): 1530–40.
18. Rapisarda L., Mazza M.R., Tosto F., Gambardella A., Bono F., Sarica A. Relationship between severity of migraine and vitamin D deficiency: a case-control study. Neurol Sci. 2018; 39 (1): 167–168.
19. Zandifar A., Masjedi S.S., Banihashemi M., Asgari F., Manouchehri N., EbrahimiHefal A. Vitamin D status in migraine patients: a case-control study. Biomed Res Int. 2014; 514782.
20. Celikbilek A., Gocmen A.Y., Zararsiz G., Tanik N., Ak H., Borekci E., Delibas N. Serum levels of vitamin D, vitamin D-binding protein and vitamin D receptor in migraine patients from central Anatolia region. Int J Clin Pract. 2014; 68 (10): 1272–1277.
21. Knutsen K.V., Madar A.A., Brekke M., Meyer H.E., Natvig B., Mdala I., Lagerlv P. Effect of vitamin D on musculoskeletal pain and headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial among adult ethnic minorities in Norway. Pain. 2014; 155 (12): 2591–2598.
22. Mottaghi T., Askari G., Khorvash F., Maracy M.R. Effect of vitamin D supplementation on symptoms and C-reactive protein in migraine patients. J Res Med Sci. 2015; 20 (5): 477–482.
23. Gazerani P., Fuglsang R., Pedersen J.G., Sorensen J., Kjeldsen J.L., Yassin H. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel trial of vitamin D3 supplementation in adult patients with migraine. Curr Med Res Opin. 2019; 35 (4): 715–723.
24. Büki B., Jünger H., Zhang Y., Lundberg Y.W. The Price of Immune Responses and the Role of Vitamin D in the Inner Ear. Otol Neurotol. 2019; 40 (6): 701–709. DOI: 10.1097/MAO.0000000000002258.
25. Lippi G., Mattiuzzi C., Meschi T. et al. Homocysteine and migraine. A narrative review. Clinica chimica acta: international journal of clinical chemistry. 2014; 433. DOI: 10.1016/j.ccca.2014.02.028.
26. Gavvani S.C., Hoseinian M.M. Comparative study on homocysteine levels in migraine patients and normal peoples. Ann Biol Res 2012; 3: 1804–1807.
27. Cacciapuoti F. Migraine homocysteine-related: old and new mechanisms. Neurology and Clinical Neuroscience. 2017. DOI: 10.1111/ncn3.12128.
28. Isobe C., Terayama Y. A Remarkable Increase in Total Homocysteine Concentrations in the CSF of Migraine Patients With Aura. Headache. 2010; 50: 1561–1569. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2010.01713.x.
29. Liampas, Sioakas I., Aloizou V., Tsouris A., Metaxia Z., Aslanidou D., Brofis P., Dardiotis A., Efthymios. Pyridoxine, folate and cobalamin for migraine: A Systematic Review. Acta Neurologica Scandinavica. 2020; 142. DOI: 10.1111/ane.13251.
30. R Gatti O. et al. Postural Control in Patients After a Recent Vestibular Neuritis with Hyperhomocysteinemia. Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery. 2013; 65: 146–150.
31. Goto F., Hayashi K., Kunihiro T., Ogawa K. The possible contribution of angitis to the onset of benign paroxysmal positional vertigo (BPPV). Int Tinnitus J. 2010; 16 (1): 25–28.
32. Galai V., Sarchielli P., Frenze C., et al. Endothelin-1 in migraine and tension-type headache. Acta Neurol Scand 1994; 89: 47–55.
33. Hamed S.A., Hamed E.A., Ezz Eldin A.M., et al. Vascular risk factors, endothelial function, and carotid thickness in patients with migraine: Relationship to atherosclerosis. J Stroke Cerebrovasc Dis 2010; 19: 92–103.
34. Kallela M., Föhrkälä E., Soijonmaa O., et al. Endothelin in migraine patients. Cephalalgia 1998; 18: 329–332.
35. Nattero G., Mengozzi G., Inconis T., et al. Nitric oxide, endothelin-1, and transcranial Doppler in migraine. Findings in interictal conditions and during migraine attack. Headache 1996; 36: 307–311.
36. Cesar J.M., Garcia-Avello A., Vecino A.M., et al. Increased levels of plasma von Willebrand factor in migraine crisis. Acta Neurol Scand 1995; 91: 412–413.
37. Tietjen G.E., Al Qasbi M.M., Athanas K., et al. Increased von Willebrand factor in migraine. Neurology 2001; 57: 334–336.
38. Guldiken B., Demir M., Guldiken S., et al. Asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels in migraine during the interictal period. J Clin Neurosci 2009; 16: 672–674.
39. Uzar E., Evliyaglu O., Toprak G., et al. Increased asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels in patients with migraine. J Headache Pain 2011; 12: 239–243.

