

УДК 616.857-07-08

МОРОЗОВА О.Г.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

МИГРЕНЬ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛАССИФИКАЦИИ, ДИАГНОСТИКЕ, ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ (ЧАСТЬ I)

Актуальность проблемы

Мигрень является одним из наиболее распространенных и социально значимых заболеваний, внимание к которому в последнее время возросло не только среди неврологов, но и среди терапевтов, кардиологов, семейных врачей и врачей других специальностей. С чем связано такое возрастание интереса к мигренозной головной боли?

В 2000 году мигрень была включена в список заболеваний, представляющих глобальное значение и бремя для человечества (Global Burden of Disease 2000), что обусловлено как ее широкой распространенностью, так и значимым влиянием на качество жизни пациента. Как известно, мигрень встречается чаще, чем некоторые тяжелые хронические заболевания, такие как сахарный диабет и бронхиальная астма. Считается, что в среднем около 12 % населения в мире страдают мигренью.

Что касается влияния на качество жизни, то, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), мигрень входит в число 20 причин, ведущих к дезадаптации. Среди пациентов, страдающих мигренью, более 85 % женщин и 82 % мужчин отмечают, что заболевание снижает качество их жизни.

Интерес клиницистов к мигрени определяется еще и вероятностью тяжелых осложнений заболевания. Известно, что мигрень определена ВОЗ как фактор риска церебральных инсультов. Многочисленные эпидемиологические исследования выявили корреляции между мигренью и инсультом, особенно у молодых женщин, страдающих мигренью с аурой. Мигрень связана с увеличением в 16 раз риска инсульта у беременных и общего риска кардиоваскулярных событий у женщин. В нейровизуализационных исследованиях показано, что мигрень может быть фактором риска не только инсульта, но и немых инфарктов и поражения белого вещества головного мозга. Эти изменения наиболее часто происходят у женщин, страдающих мигренью с аурой, и ассоциируются с тяжелыми и частыми мигренозными приступами.

И наконец, несмотря на достаточно определенные критерии, мигрень является не всегда диагностируемой первичной головной болью. По данным Международного общества борьбы с головной болью (IHS), мигрень диагностируется только у 48 % пациентов, которые имеют головную боль, полностью соответствующую

критериям мигрени. Это связано еще и с тем, что более половины пациентов, страдающих головной болью, не обращаются к врачу и не получают адекватного лечения, а среди пациентов, принимающих назначенную терапию, менее 30 % удовлетворены ее результатами. По данным American Migraine Study II (AMSI) — большого телефонного интервью, только 5 % пациентов, страдающих мигренью, получали профилактическое лечение.

Нерациональное лечение мигрени во всем мире приводит к значительным финансовым потерям: так, мигрень занимает 20-е место по затратам среди всех существующих заболеваний. Эти затраты включают как экономические потери в связи с невыходом пациентов на работу или значительным снижением их трудоспособности, так и расходы пациентов на неадекватные диагностические процедуры и лечение. Таким образом, мигрень в настоящее время рассматривается как хроническое заболевание головного мозга, приводящее к выраженной дезадаптации пациентов и значительным экономическим потерям.

Общая характеристика и классификация

Мигрень считается первичной головной болью, т.е. головной болью, которая не является симптомом какого-либо заболевания. Головные боли мигренозноподобного типа, развивающиеся в результате какого-либо заболевания, такого как опухоль мозга, аневризма сосудов головного мозга, субарахноидальное кровоизлияние и др., относят ко вторичным головным болям.

Мигренозный приступ характеризуется типичными признаками:

- локализация боли в одной половине головы, что обуславливает название мигрени — гемикрания;
- пульсирующий характер боли;
- усиление при физических нагрузках;
- сопутствующие тошнота и/или рвота;
- повышенная чувствительность к свету и/или звукам.

Согласно диагностическим критериям мигрени по Международной классификации головной боли II пересмотра (2003), выделяют две основные формы мигрени:

1.1. Мигрень без ауры — клинический синдром, характеризующийся приступами головной боли со специфическими сопровождающими симптомами.

1.2. Мигрень с аурой, характеризующаяся локальными неврологическими симптомами, которые обычно предшествуют головной боли или сопровождают ее. У некоторых пациентов за несколько часов или даже суток до приступа могут возникать предвестники головной боли (продромальная фаза), а также симптомы после приступа (послеприступная фаза). Продромальные и послеприступные симптомы включают гиперактивность или, напротив, снижение активности, депрессию, желание есть определенные продукты, повторную зевоту и другие. Продромальные и послеприступные симптомы не являются аурой мигрени.

Кроме того, отдельными формами мигрени являются периодические синдромы детского возраста, обычно предшествующие мигрени, а также ретинальная мигрень и осложнения мигрени.

Если головная боль у пациента отвечает нескольким типам мигрени, при постановке диагноза должны быть учтены и кодированы все эти типы. Например, у пациента, у которого на фоне частых приступов мигрени без ауры возникают редкие приступы мигрени с аурой, заболевание должно быть кодировано как «1.1. Мигрень без ауры» и «1.2. Мигрень с аурой».

Рассмотрим классификацию мигрени и проанализируем особенности диагностических критериев, позволяющих отнести мигренозный пароксизм в ту или иную рубрику.

1. Мигрень (согласно МКБ кодируется в рубрике G43).

1.1. Мигрень без ауры (согласно МКБ кодируется в рубрике G43.0).

1.2. Мигрень с аурой (согласно МКБ кодируется в рубрике G43.1).

1.2.1. Типичная аура с мигренозной головной болью.

1.2.2. Типичная аура с немигренозной головной болью.

1.2.3. Типичная аура без головной боли.

1.2.4. Семейная гемиплегическая мигрень (СГМ).

1.2.5. Спорадическая гемиплегическая мигрень.

1.2.6. Мигрень базилярного типа.

1.3. Периодические синдромы детства, обычно предшествующие мигрени.

1.3.1. Циклические рвоты.

1.3.2. Абдоминальная мигрень.

1.3.3. Доброкачественное пароксизмальное головокружение детского возраста.

1.4. Ретинальная мигрень.

1.5. Осложнения мигрени.

1.5.1. Хроническая мигрень.

1.5.2. Мигренозный статус.

1.5.3. Персистирующая аура без инфаркта.

1.5.4. Мигренозный инфаркт.

1.5.5. Припадок, вызванный мигренью.

1.6. Возможная мигрень.

1.6.1. Возможная мигрень без ауры.

1.6.2. Возможная мигрень с аурой.

1.6.3. Возможная хроническая мигрень.

Первый вопрос, который стоит перед врачом: является ли мигрень первичной (нозологической формой), вторичной или имеет смешанный характер?

В случае если симптомы мигрени впервые появляются в тесной связи с другим заболеванием, которое является причиной этих симптомов, мигренеподобные головные боли следует определять как вторичную головную боль.

На практике бывают случаи, когда у пациента с мигренью появляется другое заболевание, утяжеляющее течение мигрени. В таком случае возможны две интерпретации: установление только диагноза мигрени или использование двух кодировок — мигрени и вторичной головной боли. Установление двух диагнозов более правильно, если имеется тесная временная связь между утяжелением течения мигрени и началом заболевания, доказано, что заболевание может провоцировать приступы мигрени, и если с уменьшением симптомов заболевания течение мигрени также облегчается.

1.1. Мигрень без ауры

Ранее используемые термины: «простая мигрень», *hemicrania simplex*.

Клиническая характеристика: повторяющиеся головные боли, проявляющиеся приступами (атаками) цефалгии продолжительностью 4–72 часа.

Диагностические критерии, позволяющие классифицировать мигрень как первичную (нозологическую форму):

А. По меньшей мере 5 приступов, отвечающих критериям В–D.

В. Продолжительность приступов 4–72 часа (без лечения или при неэффективном лечении).

С. Головная боль имеет как минимум две из следующих характеристик:

1) односторонняя локализация;

2) пульсирующий характер;

3) интенсивность боли от средней до значительной;

4) головная боль усиливается от обычной физической активности или требует прекращения обычной физической активности (например, ходьба, подъем по лестнице).

Д. Головная боль сопровождается как минимум одним из следующих симптомов:

1) тошнота и/или рвота;

2) фотофобия или фонофобия.

Е. Не связана с другими причинами (нарушениями).

В классификации приведено несколько примечаний относительно некоторых критериев, необходимых для постановки диагноза, а также продолжительности атак:

1. В диагностических критериях упоминаются по меньшей мере 5 приступов в связи с необходимостью дифференциальной диагностики между мигренью без ауры и нечастыми эпизодическими головными болями напряжения, которая может представлять некоторые трудности. Пациентам, отвечающим критериям мигрени без ауры, но имеющим менее 5 приступов, ставится диагноз «возможная мигрень без ауры».

2. Если пациент засыпает во время приступа мигрени и просыпается без головной боли, продолжительность приступа считается равной продолжительности сна.

3. У детей продолжительность приступов может составлять 1–72 часа, хотя возможность продолжительно-

сти нелеченного приступа менее 2 часов у детей с мигренью нуждается в подтверждении проспективными исследованиями с использованием дневников головной боли.

4. При частоте атак не менее 15 дней в месяц на протяжении свыше 3 месяцев следует использовать кодировку «мигрень без ауры» и «хроническая мигрень».

5. У детей младшего возраста мигренозные боли часто имеют двусторонний характер; односторонний паттерн боли, свойственный зрелому возрасту, обычно появляется в подростковом или юношеском возрасте.

6. Мигренозные боли обычно имеют лобно-височную локализацию. Односторонние или двусторонние затылочные боли у детей наблюдаются редко и требуют диагностической настороженности, поскольку во многих случаях являются следствием структурных повреждений.

7. У маленьких детей о наличии фото- и фонофобии можно догадаться по их поведению.

8. Анамнез, физикальный и неврологический осмотры не предполагают наличие расстройств, с которыми связана головная боль. По мнению экспертов — составителей МКГБ II, мигрень без ауры — самая распространенная форма мигрени, при которой отмечаются большая средняя частота атак и более выраженная дезадаптация, чем при мигрени с аурой.

Очень частые приступы мигрени кодируются как хроническая мигрень при условии, что не имеет место злоупотребление лекарственными препаратами (абзус). Течение мигрени без ауры нередко ухудшается при частом использовании обезболивающих препаратов.

Новые факторы патогенеза мигрени за последние годы: в патогенезе мигрени без ауры очевидным считается участие молекул оксида азота и пептида, связанного с геном кальцитонина. Кроме того, в последнее время приводится все больше свидетельств того, что при мигрени имеет место сенситизация периваскулярных нервных окончаний, а также того, что приступы имеют центральный механизм. Получено подтверждение нейробиологической природы мигрени без ауры. Были получены важные факты о цикличности мигренозной боли и нейротрансмиттерах, участвующих в ее формировании. Значительным вкладом стало открытие триптанов, агонистов 5HT₁-рецепторов. Высокая степень селективности этого класса триптанов обуславливает их значительную эффективность при купировании приступов мигрени и проливает свет на механизм мигренозного приступа.

1.2. Мигрень с аурой

Ранее используемые термины: «классическая мигрень», «ассоциированная мигрень», «офтальмическая, гемипарестетическая или афатическая мигрень», «осложненная мигрень».

Мигрень с аурой — расстройство, проявляющееся повторяющимися эпизодами обратимых локальных неврологических симптомов (аурой), обычно нарастающих в течение 5–20 минут и продолжающихся не более 60 минут. Головная боль с характеристиками мигрени без ауры, как правило, следует за симптомами ауры. В редких случаях головная боль может отсутствовать совсем или не иметь мигренозных черт.

Диагностические критерии:

А. По меньшей мере 2 приступа, отвечающих критерию В.

В. Мигренозная аура, отвечающая критериям В и С для одного из типов 1.2.1–1.2.6.

С. Не связана с другими причинами (нарушениями).

Пункт С предусматривает, что анамнез, физикальный и неврологический осмотры не предполагают наличие расстройств, с которыми связаны головные боли мигренозного типа.

Аура — комплекс неврологических симптомов, возникающих непосредственно перед мигренозной головной болью или в самом ее начале.

В классификации приведено разъяснение, касающееся сочетания у пациентов различных видов приступов. Так, если пациенты с частыми приступами мигрени с аурой также имеют приступы мигрени без ауры, то в этом случае используются две кодировки — «мигрень с аурой» и «мигрень без ауры».

Продромальные симптомы могут возникать за несколько часов или 1–2 суток до приступа мигрени (с аурой или без ауры). Продрома включает различные сочетания таких симптомов, как слабость, трудности концентрации внимания, напряжение в области мышц шеи, повышенная чувствительность к световым и звуковым раздражителям, тошнота, нечеткость зрения, зевота и бледность кожи. Не следует путать продромальные симптомы с мигренозной аурой.

В большинстве случаев мигренозная аура сочетается с головной болью, отвечающей диагностическим критериям мигрени без ауры. Поэтому выделен подтип «типичная аура с мигренозной головной болью». Иногда мигренозная аура сочетается с головной болью, которая не отвечает критериям мигрени без ауры или вообще не сопровождается головной болью. Эти два клинических варианта также выделены в отдельные подтипы.

Аура, аналогичная мигренозной, была описана и при других формах головной боли, например при пучковой головной боли. Механизмы, объединяющие ауру и симптомы головной боли, до конца не изучены.

Перед симптомами ауры или одновременно с их началом отмечается снижение регионального церебрального кровотока в зоне коры головного мозга, совпадающей с зоной, ответственной за симптомы ауры, или несколько большей по площади. Снижение кровотока, как правило, начинается с задних отделов и затем распространяется кпереди, обычно не достигая степени ишемии. Спустя один или несколько часов гипоперфузия сменяется повышенным кровенаполнением в той же области.

Следует обратить внимание, что в МКГБ II произошли изменения по сравнению с МКГБ I в рубрике, касающейся мигрени с аурой. По мнению авторов классификации, разделение мигрени со зрительной аурой и гемипарестетической мигрени представляется искусственным и в настоящей классификации не применяется, так как систематические исследования показали, что у многих пациентов наряду со зрительными симптомами возникают и симптомы в конечностях, и наоборот. При этом пациенты с двигательными нарушениями (слабостью в конечностях) кодируются отдельно как подтип

с доминантным типом наследования «семейная гемиплегическая мигрень», которая имеет специфические клинические проявления. Генетические механизмы, лежащие в основе мигрени без ауры и семейной гемиплегической мигрени, не установлены.

В первом издании классификации в рубрику «Мигрени с аурой» были включены подтипы мигрени с пролонгированной аурой и мигрени с внезапно начавшейся аурой. В данном варианте классификации эти подтипы исключены. Поэтому если все же у пациента возникает приступ, во время которого аура начинается внезапно или длится дольше соответствующих временных критериев, такие приступы следует кодировать как «возможную мигрень с аурой», в скобках указав атипичный характер ауры (пролонгированная или с внезапным началом).

1.2.1. Типичная аура с мигренозной головной болью

К типичной ауре относятся зрительные и/или чувствительные симптомы, и/или речевые нарушения с постепенным развитием симптомов, продолжительностью не более 1 часа, сочетанием позитивных и негативных симптомов, полной обратимостью симптоматики, которые сочетаются с головной болью и отвечают критериям мигрени без ауры.

Диагностические критерии:

А. По меньшей мере 2 приступа, отвечающих критериям В–D.

В. Аура включает по меньшей мере один из следующих симптомов и не включает двигательную слабость:

1) полностью обратимые зрительные симптомы, в том числе позитивные (мерцающие пятна или полосы) и/или негативные (нарушение зрения);

2) полностью обратимые чувствительные симптомы, в том числе позитивные (ощущение покалывания) и/или негативные (онемение);

3) полностью обратимые нарушения речи.

С. По меньшей мере два из нижеперечисленных:

1) гомонимные зрительные нарушения и/или односторонние чувствительные симптомы;

2) как минимум один симптом ауры постепенно развивается в течение не менее 5 минут, и/или различные симптомы ауры возникают последовательно на протяжении не менее 5 минут;

3) каждый симптом имеет продолжительность не менее 5 минут, но не более 60 минут.

D. Головная боль, соответствующая критериям В–D для «мигрени без ауры», начинается во время ауры или в течение 60 минут после ее начала.

E. Не связана с другими причинами (нарушениями).

Данный критерий означает, что анамнез, физикальный и неврологический осмотры не предполагают наличие расстройств, с которыми была бы связана головная боль мигренозного типа.

Примечания к классификации также предусматривают, что у пациентов может возникать нечеткость (размытость) или потеря центрального зрения. Подтип 1.2.1, по мнению экспертов, — наиболее распространенная разновидность мигрени с аурой. Для постановки диагноза обычно достаточно данных анамнеза, однако следует помнить, что аналогичные симптомы могут возникать

при вторичных формах головной боли, например при артериовенозных мальформациях и эпилептических приступах.

Зрительная аура является наиболее распространенным видом ауры и часто проявляется в виде зигзагообразной светящейся линии, фронт которой постепенно распространяется в поле зрения вправо или влево, оставляя за собой различной степени абсолютную или относительную слепоту. В других случаях скотома может иметь острое начало, не сопровождаться позитивными симптомами и постепенно прогрессировать.

Следующие по частоте за зрительными симптомами — чувствительные проявления в виде ощущения покалывания, которое медленно распространяется от места появления, захватывая более или менее обширную зону на одной половине тела и лица. В конце может возникать чувство онемения; в ряде случаев онемение может быть единственным симптомом чувствительной ауры. Реже возникают нарушения речи по типу дисфазии.

Еще раз следует обратить внимание, что при наличии двигательных нарушений (моторной слабости) ставится диагноз «семейная гемиплегическая мигрень» или «спорадическая гемиплегическая мигрень».

Симптомы, как правило, следуют последовательно один за другим. Сначала возникают зрительные симптомы, затем сенсорные и речевые, однако возможна и другая последовательность. Довольно часто пациенты не могут точно описать свою ауру; в этом случае следует обучить пациентов регистрировать симптомы ауры и время их появления в дневнике. После такого проспективного наблюдения часто удается прояснить клиническую картину ауры. Наиболее частые ошибки интерпретации пациентами своих ощущений включают неверную трактовку локализации головной боли (односторонняя, двусторонняя), внезапности появления симптомов, которые в действительности возникают последовательно, жалобы на монокулярные зрительные расстройства, когда на самом деле имеют место гомонимные нарушения, неверную трактовку продолжительности ауры, а также когда сенсорные нарушения ошибочно трактуются пациентами как слабость. В связи с этим использование дневника имеет большое диагностическое значение.

1.2.2. Типичная аура с немигренозной головной болью

Приступ следует отнести к данному подтипу в случае если пациент имеет типичную ауру, включающую зрительные и/или чувствительные симптомы, и/или речевые нарушения с постепенным развитием симптомов, продолжительностью не более 1 часа, сочетанием позитивных и негативных симптомов, полной обратимостью симптоматики, и сочетающуюся с головной болью, которая не отвечает критериям мигрени без ауры.

Диагностические критерии:

А. По меньшей мере 2 приступа, отвечающих критериям В–D.

В. Аура включает по меньшей мере один из следующих симптомов и не включает двигательную слабость:

1) полностью обратимые зрительные симптомы, в том числе позитивные (мерцающие пятна или полосы) и/или негативные (нарушение зрения — снижение или выпадение);

2) полностью обратимые чувствительные симптомы, в том числе позитивные (ощущение покалывания) и/или негативные (онемение);

3) полностью обратимые нарушения речи.

С. По меньшей мере два из нижеперечисленных симптомов:

1) гомонимные зрительные нарушения (дополнительно может возникать нечеткость (размытость) или потеря центрального зрения) и/или односторонние чувствительные симптомы;

2) как минимум один симптом ауры постепенно развивается на протяжении не менее 5 минут, и/или различные симптомы ауры возникают последовательно в течение не менее 5 минут;

3) каждый симптом длится не менее 5 минут, но не более 60 минут.

Д. Головная боль, не соответствующая критериям В–D для «1.1. Мигрени без ауры», начинается во время ауры или в течение 60 минут после ее начала.

Е. Не связана с другими причинами.

При отсутствии головной боли, соответствующей критериям «1.1. Мигрени без ауры», чрезвычайно важной является точная характеристика ауры и дифференциальная диагностика с серьезными заболеваниями, которые могут сопровождаться похожими симптомами (например, с транзиторной ишемической атакой).

1.2.3. Типичная аура без головной боли

К данному подтипу могут быть отнесены приступы, сопровождающиеся типичной аурой, включающей зрительные и/или чувствительные симптомы, с речевыми нарушениями или без них, с постепенным развитием симптомов, продолжительностью не более 1 часа, сочетанием позитивных и негативных симптомов, полной обратимостью неврологической симптоматики и не сочетающиеся с головной болью.

Диагностические критерии:

А. По меньшей мере 2 приступа, отвечающих критериям В–D.

В. Аура включает по меньшей мере один из следующих симптомов с речевыми нарушениями или без них и без двигательной слабости:

1) полностью обратимые зрительные симптомы, в том числе позитивные (мерцающие пятна или полосы) и/или негативные (нарушение зрения);

2) полностью обратимые чувствительные симптомы, в том числе позитивные (ощущение покалывания) и/или негативные (онемение);

3) полностью обратимые нарушения речи.

С. По меньшей мере два из нижеперечисленных симптомов:

1) гомонимные зрительные нарушения и/или односторонние чувствительные симптомы;

2) как минимум один симптом ауры постепенно развивается на протяжении не менее 5 минут, и/или различные симптомы ауры возникают последовательно в течение 5 минут и более;

3) каждый симптом длится не менее 5, но не более 60 минут.

Д. Ни во время ауры, ни в течение 60 минут после нее головная боль не возникает.

Е. Не связана с другими причинами.

Следует также учитывать, что у пациентов дополнительно могут возникать нечеткость (размытость) или потеря центрального зрения.

Поскольку данные приступы следует дифференцировать с транзиторными ишемическими атаками, важным является следующий диагностический критерий: анамнез, физикальный и неврологический осмотры не предполагают наличие расстройств, перечисленных в разделах 5–12, или анамнез, физикальный и/или неврологический осмотры предполагают наличие одного из таких расстройств, но оно исключено дополнительными методами исследования, или такое расстройство присутствует, однако приступы головной боли впервые возникли независимо от него.

У многих пациентов за типичной аурой следует мигренозная головная боль, но у некоторых аура сочетается с немигренозной головной болью или вообще не сопровождается ею. У небольшого числа пациентов встречается исключительно «1.2.3. Типичная аура без головной боли».

Нередко с годами у пациентов с «1.2.1. Типичной аурой с мигренозной головной болью» головная боль может утрачивать мигренозные черты или исчезать совсем. У некоторых пациентов, преимущественно мужчин, изначально имеется «1.2.3. Типичная аура без головной боли».

При отсутствии головной боли, соответствующей критериям «1.1. Мигрень без ауры», чрезвычайно важной является точная характеристика ауры и дифференциальная диагностика с серьезными заболеваниями, которые могут сопровождаться похожими симптомами (например, с транзиторной ишемической атакой).

Такая диагностика, направленная на исключение других органических заболеваний, может потребовать дополнительных исследований, особенно в тех случаях, когда аура впервые возникает после 40 лет, когда доминируют симптомы выпадения (например, гемианопсия) либо в случае пролонгированной или, напротив, очень кратковременной ауры.

1.2.4. Семейная гемиплегическая мигрень (*Familial hemiplegic migraine*)

Описание: мигрень с аурой, включающей моторную слабость, а также наличие по меньшей мере одного родственника первой или второй степени родства с аналогичной аурой, сочетающейся с моторной слабостью.

Диагностические критерии:

А. По меньшей мере 2 приступа, отвечающих критериям В и С.

В. Аура включает полностью обратимую моторную слабость и по меньшей мере один из перечисленных ниже симптомов:

1) полностью обратимые зрительные симптомы, в том числе позитивные (мерцающие пятна или полосы) и/или негативные (нарушение зрения);

2) полностью обратимые чувствительные симптомы, в том числе позитивные (ощущение покалывания) и/или негативные (онемение);

3) полностью обратимые нарушения речи.

С. Имеются по меньшей мере два из нижеперечисленных признаков:

1) как минимум один и/или различные симптомы ауры постепенно или последовательно развиваются в течение не менее 5 минут;

2) каждый симптом длится не менее 5, но не более 60 минут;

3) головная боль, соответствующая критериям В–D для мигрени без ауры, начинается во время ауры или в течение 60 минут после ее начала.

D. По меньшей мере у одного родственника первой или второй степени родства имеются приступы, соответствующие критериям А–Е.

Е. Аура не связана с другими причинами (нарушениями).

Результаты недавних генетических исследований позволили дать более полную характеристику семейной гемиплегической мигрени. Были выделены специфические генетические подтипы семейной гемиплегической мигрени: СГМ-1, при которой имеется мутация гена CACNA1F на 19-й хромосоме, и СГМ-2 с мутацией гена ATP1A2 на 1-й хромосоме. При наличии результатов генетического исследования подтип генетического нарушения следует указать рядом с кодировкой диагноза. Показано, что СГМ-1 наряду с типичной аурой часто сопровождается симптомами базилярной мигрени и всегда — головной болью.

Приступ СГМ-1 может сопровождаться нарушением сознания (вплоть до комы), лихорадкой, плеоцитозом ликвора; провокатором приступа может быть легкая травма головы. Примерно у 50 % пациентов с СГМ-1 независимо от приступов мигрени развивается хроническая прогрессирующая церебеллярная атаксия.

Симптомы СГМ нередко ошибочно принимаются за эпилепсию (и лечатся, как она).

1.2.5. Спорадическая гемиплегическая мигрень

К данному подтипу относится мигрень с аурой, включающей моторную слабость, однако ни у одного из родственников первой или второй степени родства нет аналогичной ауры, сочетающейся с моторной слабостью.

Диагностические критерии:

А. По меньшей мере 2 приступа, отвечающих критериям В и С.

В. Аура включает полностью обратимую моторную слабость и по меньшей мере один из перечисленных ниже симптомов:

1) полностью обратимые зрительные симптомы, в том числе позитивные (мерцающие пятна или полосы) и/или негативные (нарушение зрения);

2) полностью обратимые чувствительные симптомы, в том числе позитивные (ощущение покалывания) и/или негативные (онемение);

3) полностью обратимые нарушения речи.

С. По меньшей мере два из нижеперечисленных признаков:

1) как минимум один и/или различные симптомы ауры постепенно развиваются или последовательно возникают на протяжении не менее 5 минут;

2) каждый симптом имеет продолжительность не менее 5, но не более 60 минут;

3) головная боль, соответствующая критериям В–D для мигрени без ауры, начинается во время ауры или в течение 60 минут после ее начала.

D. Ни у одного из родственников первой или второй степени родства нет приступов, соответствующих настоящим критериям А–Е.

Е. Головная боль не связана с другими причинами (анамнез, физикальный и неврологический осмотры не предполагают наличие расстройств, перечисленных в разделах 5–12, или анамнез, физикальный и/или неврологический осмотры предполагают наличие одного из таких расстройств, но оно исключено дополнительными методами исследования, или такое расстройство присутствует, однако приступы головной боли впервые возникли независимо от него).

На сегодня, по данным эпидемиологических исследований, спорадическая и семейная формы сопоставимы по частоте. Клинические проявления приступов спорадической гемиплегической мигрени и семейной гемиплегической мигрени также схожи. Наличие спорадической формы всегда является основанием для проведения нейровизуализационных исследований с целью исключения других причин клинических проявлений. Спорадическая гемиплегическая мигрень чаще встречается у мужчин и нередко сочетается с преходящим гемипарезом и афазией.

1.2.6. Мигрень базилярного типа

Ранее используемые термины: «мигрень базилярной артерии», «базилярная мигрень».

Описание: мигрень с симптомами ауры, происходящими из ствола мозга и/или обоих полушарий, не сопровождающаяся моторной слабостью.

Диагностические критерии:

А. По меньшей мере 2 приступа, отвечающих критериям В–D.

В. Аура включает по меньшей мере два из перечисленных ниже полностью обратимых симптомов, исключая моторную слабость:

1) дизартрия;

2) головокружение;

3) шум в ушах;

4) гипоакузия;

5) двоение;

6) зрительные нарушения, возникающие одновременно как в височных, так и в носовых полях зрения обоих глаз;

7) атаксия;

8) нарушение сознания;

9) двусторонние парестезии.

С. По меньшей мере один из нижеперечисленных признаков:

1) как минимум один симптом ауры постепенно развивается на протяжении не менее 5 минут, и/или различные симптомы ауры возникают последовательно на протяжении не менее 5 минут;

2) каждый симптом длится не менее 5, но не более 60 минут.

D. Головная боль, соответствующая критериям В–D для мигрени без ауры, начинается во время ауры или в течение 60 минут после ее начала.

Е. Не связана с другими причинами.

Приступы мигрени базилярного типа чаще возникают у молодых людей. У многих пациентов наряду с приступами мигрени базилярного типа отмечаются приступы с типичной аурой. В этом случае следует использовать обе кодировки.

При наличии моторной слабости используется кодировка «1.2.4. Семейная гемиплегическая мигрень» или «1.2.5. Спорадическая гемиплегическая мигрень».

Поскольку симптомы базилярного типа обнаруживаются у 60 % пациентов с «1.2.4. Семейной гемиплегической мигренью», диагноз «1.2.6. Мигрень базилярного типа» ставится только в том случае, если моторная слабость отсутствует.

Многие симптомы, относящиеся к критерию В, нередко являются спутниками тревоги и гипервентиляции и могут создавать предпосылки для гипердиагностики мигрени базилярного типа.

В настоящее время термин «мигрень базилярного типа» является более предпочтительным, чем использовавшиеся ранее «мигрень базилярной артерии» или «базилярная мигрень», поскольку участие базилярной артерии до сих пор нельзя считать доказанным.

1.3. Периодические синдромы детского возраста, часто предшествующие мигрени

1.3.1. Циклическая рвота

Циклическая рвота — эпизодический синдром детского возраста, чередующийся с периодами совершенно нормального самочувствия. Клинические проявления при циклической рвоте напоминают сопутствующие симптомы приступа мигрени. Многочисленные исследования последних лет предполагают, что циклическая рвота и мигрень тесно связаны между собой. К данному подтипу относятся эпизодически повторяющиеся стереотипные для каждого пациента приступы сильной тошноты и рвоты. Приступы, как правило, сопровождаются бледностью кожных покровов и сонливостью. Между приступами состояние пациентов не нарушено.

Диагностические критерии:

А. По меньшей мере 5 приступов, отвечающих критериям В и С.

В. Эпизодические стереотипные для каждого пациента приступы сильной тошноты и рвоты, продолжающиеся от 1 часа до 5 суток.

С. Приступ рвоты возникает по меньшей мере 4 раза в час на протяжении как минимум одного часа.

Д. Между приступами состояние не нарушено.

Е. Приступы тошноты и рвоты не связаны с другими причинами (анамнез и физикальный осмотр не выявляют признаков желудочно-кишечного заболевания).

1.3.2. Абдоминальная мигрень

Повторяющееся идиопатическое расстройство, встречающееся преимущественно у детей и проявляющееся приступами срединной боли в животе продолжительностью 1–72 часа; между приступами состояние пациентов не нарушено. Боль имеет умеренную или выраженную интенсивность и сопровождается вазомоторными симптомами, тошнотой и рвотой. Боль достаточно интенсивна, чтобы нарушить обычную ежедневную ак-

тивность. У подавляющего большинства детей с абдоминальной мигренью позднее развиваются мигренозные головные боли.

Диагностические критерии:

А. По меньшей мере 5 приступов, отвечающих критериям В–D.

В. Приступы абдоминальной боли продолжительностью 1–72 часа (без лечения или при неэффективном лечении).

С. Абдоминальная боль сопровождается всеми из нижеперечисленных характеристик:

1) локализация по средней линии, вокруг пупка или труднолокализуемая;

2) тупой характер;

3) умеренная или выраженная интенсивность.

Д. Приступ абдоминальной боли сопровождается по меньшей мере двумя из нижеперечисленных симптомов:

1) анорексия;

2) тошнота;

3) рвота;

4) бледность.

Следует помнить, что дети не всегда могут отличить анорексию от тошноты. Бледность нередко сопровождается темными кругами под глазами. У некоторых пациентов основным вазомоторным симптомом является покраснение лица.

Е. Боль не связана с другими причинами (анамнез и физикальный осмотр не выявляют признаков желудочно-кишечного или почечного заболевания, или такое заболевание исключено в ходе соответствующего обследования).

1.3.3. Доброкачественное пароксизмальное головокружение детского возраста

Приступы проявляются повторяющимися кратковременными эпизодами головокружения, которые внезапно возникают у здоровых в целом детей и так же внезапно проходят.

Диагностические критерии:

А. По меньшей мере 5 приступов, отвечающих критерию В.

В. Множественные эпизоды интенсивного головокружения продолжительностью от нескольких минут до нескольких часов, возникающие и проходящие внезапно.

С. Нормальные неврологический статус, вестибулярная функция и результаты аудиометрии в межприступном периоде.

Д. Нормальные результаты электроэнцефалограммы.

Доброкачественное пароксизмальное головокружение часто сочетается с нистагмом или рвотой; во время некоторых приступов может возникать пульсирующая головная боль.

1.4. Ретинальная мигрень

Ретинальной мигренью называются повторяющиеся приступы монокулярного расстройства зрения, включающие скintилляции (мерцание), скотому или слепоту и сочетающиеся с мигренозной головной болью.

Диагностические критерии:

А. По меньшей мере 2 приступа, отвечающих критериям В и С.

В. Полностью обратимые позитивные и/или негативные зрительные симптомы в одном глазу (сцинтилляции, скотома или слепота), подтвержденные данными объективного осмотра во время приступа или рисунками пациента, изображающими зрительный дефект.

С. Головная боль, соответствующая критериям В–D для мигрени без ауры, начинается во время зрительных симптомов или в течение 60 минут после их начала.

D. Нормальные результаты офтальмологического исследования в межприступном периоде.

Е. Боль не связана с другими причинами (соответствующие исследования исключают другие причины преходящей монокулярной слепоты).

У некоторых пациентов, жалующихся на монокулярное нарушение зрения, в действительности имеется гемиянопия. Отмечалось несколько случаев монокулярных зрительных нарушений без головной боли, однако их мигренозная природа не была доказана. Необходимо также исключить другие причины преходящей монокулярной слепоты (*amaurosis fugax*), такие как невропатия зрительного нерва или расслоение сонной артерии.

1.5. Осложнения мигрени

Комментируя данную рубрику, следует отметить, что предшествующий клинический вариант мигрени и ее осложнение следует кодировать отдельно.

1.5.1. Хроническая мигрень

К хронической мигрени относится мигренозная головная боль, возникающая 15 или более дней в месяц в течение более чем 3 месяцев при отсутствии злоупотребления лекарственными препаратами (лекарственный абзус).

Диагностические критерии:

А. Головная боль, отвечающая критериям С и D для мигрени без ауры и возникающая не менее 15 дней в месяц в течение более 3 месяцев.

В. Не связана с другими причинами (анамнез, физикальный и неврологический осмотры не предполагают наличие расстройств, перечисленных в разделах 5–12, или анамнез, физикальный и/или неврологический осмотры предполагают наличие одного из таких расстройств, но оно исключено дополнительными методами исследования, или такое расстройство присутствует, однако приступы головной боли впервые возникли независимо от него).

По мнению экспертов, большинство случаев хронической мигрени начинаются как мигрень без ауры, поэтому хронизация может рассматриваться как осложнение периодической мигрени.

По мере хронизации головная боль утрачивает эпизодический характер, хотя в некоторых случаях периодичность приступов сохраняется, но они возникают чаще. При наличии абзусного фактора, как правило, именно он является фактором хронизации головной боли. В этом случае следует применить тройную кодировку, обозначив сначала исходный тип головной боли «мигрень без ауры», затем — «возможная хроническая мигрень» и «возможная абзусная головная боль».

Если спустя 2 месяца после отмены препарата, предположительно вызвавшего абзус, головная боль

по-прежнему соответствует критериям хронической мигрени, диагноз «возможная абзусная головная боль» следует отвергнуть и кодировать как хроническую мигрень плюс исходный тип мигрени (мигрень без ауры).

Если же на фоне отмены препарата в течение этих 2 месяцев наступает улучшение и критерии перестают выполняться, следует отказаться от диагноза хронической мигрени и применить кодировку «абзусная головная боль».

1.5.2. Мигренозный статус

К мигренозному статусу относится приступ мигрени, длящийся более 72 часов.

Диагностические критерии:

А. Типичный для пациента приступ мигрени без ауры, который отличается от предыдущих приступов только большей продолжительностью.

В. Головная боль сопровождается обоими из следующих симптомов:

- 1) не прекращается в течение более 72 часов;
- 2) имеет выраженную интенсивность.

С. Головная боль не связана с другими причинами.

Прерывание боли на период сна, а также кратковременное облегчение после приема препаратов не исключают диагноза «мигренозный статус». Нередко мигренозный статус может вызываться лекарственным абзусом, что должно быть отражено в кодировке.

Менее изнуряющие приступы продолжительностью свыше 72 часов, но соответствующие указанным диагностическим критериям, кодируются как «возможная мигрень без ауры».

1.5.3. Персистирующая аура без инфаркта

К данному подтипу относятся симптомы ауры, персистирующие более 1 недели, без нейровизуализационных признаков инфаркта мозга.

Диагностические критерии:

А. Настоящий приступ у пациента с мигренью с аурой является типичным и отличается от предыдущих приступов только тем, что один или несколько симптомов ауры длится более 1 недели.

В. Не связана с другими причинами.

Персистирующие симптомы ауры хоть и очень редко встречаются, но хорошо описаны в литературе. Чаще всего они являются двусторонними и наблюдаются у пациентов эпизодически на протяжении многих месяцев или лет. Эффективное лечение до сих пор не найдено; в некоторых случаях положительный эффект оказывали ацетазоламид и вальпроевая кислота.

Для дифференциальной диагностики с лейкоэнцефалопатией и мигренозным инфарктом необходимо МРТ-исследование.

1.5.4. Мигренозный инфаркт

К мигренозному инфаркту следует отнести сочетание одного или более симптомов мигренозной ауры с ишемическим повреждением мозга, подтвержденным адекватными нейровизуализационными методами исследования.

Диагностические критерии:

А. Настоящий приступ у пациента с мигренью с аурой является типичным и отличается от предыдущих присту-

пов только тем, что один или несколько симптомов ауры имеют продолжительность более 60 минут.

В. Нейровизуализационные методы исследования выявили ишемический инфаркт в зоне, соответствующей клиническим симптомам ауры.

С. Не связана с другими причинами.

У больного мигренью возможно развитие ишемического инсульта, который может быть расценен как церебральный инфаркт другой этиологии, сочетающийся с мигренью, или как церебральный инфаркт другой этиологии с симптомами, напоминающими мигрень с аурой, или как церебральный инфаркт, развивающийся на фоне типичного приступа мигрени с аурой. Критериям мигренозного инфаркта отвечает только последний вариант.

В нескольких исследованиях было показано, что женщины с мигренью в возрасте до 45 лет имеют повышенный риск развития инсульта. Аналогичная связь мигрени и инсульта у женщин старшего возраста и у мужчин не подтверждена.

1.5.5. Припадок, вызванный мигренью

К данному подтипу относятся эпилептические припадки, вызванные мигренозной аурой и имеющие следующие диагностические критерии:

А. Мигрень, отвечающая критериям мигрени с аурой.

В. Припадок, отвечающий диагностическим критериям одного из типов эпилептического приступа и возникающий во время мигренозной ауры или в течение 1 часа после нее. Мигрень и эпилепсия рассматриваются как клинические проявления пароксизмального мозга. Мигреноподобные головные боли довольно часто наблюдаются после эпилептического припадка; припадки же могут возникать во время приступа мигрени или после него. Последние были описаны у больных мигренью с аурой и иногда обозначаются как мигрень-эпилепсия.

1.6. Возможная мигрень

Ранее используемый термин: «мигренозное расстройство».

Другие используемые кодировки: «мигреноподобные головные боли, вторичные по отношению к другому заболеванию (симптоматическая мигрень)», кодируются в соответствии с этим заболеванием.

1.6.1. Возможная мигрень без ауры

Диагностические критерии:

А. Приступы, отвечающие всем диагностическим критериям А–D мигрени без ауры, кроме одного.

В. Не связана с другими причинами.

1.6.2. Возможная мигрень с аурой

Диагностические критерии:

А. Приступы, отвечающие всем, кроме одного, диагностическим критериям А–D «1.1. Мигрень с аурой» или любого из ее подтипов.

В. Не связана с другими причинами.

1.6.3. Возможная хроническая мигрень

Диагностические критерии:

А. Головная боль, отвечающая критериям С и D мигрени без ауры, в течение не менее 15 дней в месяц на протяжении более 3 месяцев.

В. Не связана с другими причинами (нарушениями), однако в настоящее время или в течение двух последних месяцев имело место злоупотребление лекарственными препаратами. При этом анамнез, физикальный и неврологический осмотры не предполагают наличие расстройств, вызвавших данную головную боль.

Этиология и патогенез

Механизмы развития мигрени до конца не изучены. Предрасполагающим фактором развития заболевания служит наследственно детерминированная дисфункция вазомоторной регуляции. Приблизительно 70 % больных мигренью имеют близких родственников с мигреноподобными головными болями в анамнезе.

Согласно современным теориям происхождения мигрени, центральным механизмом развития мигренозного приступа выступает активация тригеминоvascularной системы (комплекса из тройничного нерва и иннервируемых им мозговых сосудов) и серотонинергических нейронов, формирующих реакцию сосудов головы. Также показана роль активации периаквадуктального серого вещества ствола мозга в регуляции проведения болевых импульсов при мигрени.

Есть основания полагать, что в случае мигрени с аурой симптомы ауры (такие как гемианопсия, парестезии, зрительные нарушения и затруднения речи) развиваются в результате распространения волны возбуждения нейронов коры головного мозга, которое активирует афферентные (центростремительные) волокна тройничного нерва, идущие от менингеальных сосудов и тканей, а также от кровеносных сосудов головного мозга. Также установлено, что при мигрени с аурой или без ауры в результате активации волокон тройничного нерва высвобождаются вазоактивные пептиды (нейрокинин А, субстанция Р и др.), которые вызывают нейрогенное воспаление в стенке сосудов, экстравазацию белка, дегрануляцию тучных клеток и активацию тромбоцитов.

В последние годы все чаще обсуждаются генетические факторы мигрени, которые более всего связаны с развитием рефрактерной мигрени, семейной гемиплегической мигрени.

Стадии мигренозного приступа

В развитии приступа мигрени наблюдается стадийность сосудистой реакции — спазм артерий, их расширение, развитие отека стенок артерий, обратное развитие процесса, причем стадиям соответствует определенная клиническая симптоматика:

1-я фаза — спазм экстра- и интракраниальных артерий (наиболее выражен в интрацеребральных артериях и артериях сетчатки), вызванный увеличением уровня серотонина в крови, — сопровождается развитием ауры. Незадолго до появления симптомов ауры или одновременно с его началом отмечается снижение регионарного церебрального кровотока в зоне коры головного мозга, совпадающей с зоной, «ответственной» за симптомы ауры или несколько большей по площади. Снижение кровотока, как правило, начинается с задних отделов и

затем распространяется кпереди, обычно не достигая степени ишемии;

2-я фаза — расширение артерий, артериол, вен и венул и артериовенозных анастомозов (наиболее выражено в менингеальных, височных, затылочных ветвях наружной сонной артерии). Вазодилатация вызывает пульсирующие головные боли. Вазодилатация связана со значительным понижением уровня серотонина, тонус сосудов, главным образом внечерепных, и особенно поверхностной височной артерии снижается, возникает резкое их расширение. Кровоток в этих сосудах замедляется, сосуды, в том числе и мозговых оболочек этой зоны, переполняются кровью. Одновременно происходит активация специфических систем головного мозга, определяющих половинный (гемикранический) характер боли. В расширении сосудов принимают участие и другие вазоактивные вещества, такие как субстанция Р, кальцитонин. Они вызывают резкое расширение сосудов, нарушение проницаемости сосудистой стенки, что приводит к выходу в окружающие сосуды ткани простагландинов, брадикининов, гистамина, серотонина и др. Возникает так называемое асептическое (неинфекционное) воспаление окружающих сосуд тканей, что приводит к развитию третьей фазы мигренозного приступа;

3-я фаза — отек сосудистых стенок и периадвентициальных тканей, как следствие, ригидность сосудистых стенок — вызывает тупые головные боли;

4-я фаза — обратное развитие изменений.

В развитии приступа мигрени без ауры, как правило, отсутствует 1-я фаза (спазм артерий). Знание фазности течения мигренозного пароксизма дает понимание эффекта определенных групп abortивных препаратов (НПВП, триптанов) на разных стадиях головной боли.

Существуют две группы факторов, влияющих на течение мигрени: ухудшающие течение мигрени в целом и провоцирующие приступ.

Факторы, ухудшающие течение мигрени. У пациента с мигренью такие факторы, как эмоциональный стресс, частое употребление алкогольных напитков, другие воздействия окружающей среды, могут вызвать продолжительное (в течение нескольких месяцев или лет) ухудшение течения заболевания в виде увеличения частоты и/или интенсивности приступов.

У пациентов с мигренью провоцирующие факторы повышают вероятность приступов; обычно их воздействие проявляется в течение менее 48 часов. Несмотря на то, что мигренозные триггеры были хорошо изучены в ряде эпидемиологических (например, влияние менструации) и клинических (влияние аспартама, шоколада и др.) исследований, в каждом отдельном случае не всегда легко установить непосредственную причинную связь между провокатором и приступом мигрени.

Факторы, провоцирующие мигренозные пароксизмы (триггеры мигрени):

— диетические: голод, нерегулярность питания, некоторые продукты (шоколад, сыр, орехи, алкоголь (красное вино), кремы, йогурт, куриная печень, авокадо, цитрусо-

вые, бананы, супы из концентратов, жареная свинина, сосиски, пицца, кофе, кола, чай);

— гормональные: менструация, овуляция, замещающая терапия эстрогенами, прием оральных контрацептивов;

— психологические: эмоциональный стресс, тревога, депрессия, усталость;

— погодные изменения;

— физическая нагрузка;

— недостаток или избыток ночного сна;

— духота, запахи (запах парфюмерных изделий);

— зрительные стимулы (мерцающий или яркий свет);

— холод;

— шум;

— пребывание на высоте.

Список литературы

1. Амелин А.В. Профилактика мигренозных пароксизмов // Новые технологии в диагностике, лечении и реабилитации неврологических заболеваний. — СПб., 2010.

2. Болевые синдромы в неврологической практике / Под ред. А.М. Вейна. — М.: МЕДпресс-информ, 2001. — 368 с.

3. Григорьева В.Н., Густов А.В., Корнилова Л.Е., Куликова О.А. Эффективность сочетанного применения кинезотерапии и психотерапии в лечении больных мигренью // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2003. — Т. 103(12). — С. 20-25.

4. Мищенко Т.С. Мигрень: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика // Здоровье Украины. — 2010. — 2(13).

5. Мищенко Т.С., Мищенко В.Н. Современная диагностика и лечение неврологических заболеваний // Невролог: Справочник врача. — ООО «Доктор-Медиа», 2010. — С. 65-74.

6. Мозолевский Ю.В., Успенская О.В., Черкашин А.В. Мигренозный инсульт // Боль. — 2006. — 4(13). — С. 25-30.

7. Морозова О.Г. Мигрень: вопросы коморбидности и дифференциальной диагностики // Здоров'я України. — 2010. — № 4. — С. 19-20.

8. Морозова О.Г. Мигрень: проблемы классификации, диагностики и лечения // Здоров'я України. — 2010. — № 4. — С. 17-18.

9. Международная классификация головной боли: Пер. В.В. Осиповой, Т.Г. Вознесенской. — Изд. 2-е. — 2004. — 219 с.

10. Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы / Под ред. В.Н. Штока, О.С. Левина. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. — С. 289-292.

11. Табеева Г.Р. Профилактика мигрени: Руководство. — М.: Пульс, 2008.

12. Шток В.Н. Головная боль. — М.: Медицина, 2007. — 304 с.

13. American Academy of Neurology: Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management for prevention of migraine // Accessed online. — November 8, 2005.

14. Arboix A., Massons J., Oliveres M. Headache in acute cerebrovascular disease: a prospective clinical study in 240 patients // Cephalalgia. — 1994. — 14. — 37-40.

15. Boska M.D., Welch K.M.A., Barker P.B. et al. Contrasts in cortical magnesium, phospholipid and energy metabolism between migraine syndromes // Neurology. — 2002. — V. 58. — P. 1227-1233.

16. Charles A., Brennan K.C. Cortical spreading depression — new insights and persistent questions // Cephalalgia. — 2009. — V. 29. — P. 1115-1124.

17. Connor K.M., Shapiro R.E., Diener H.C. et al. Randomized, controlled trial of telcagepant for the acute treatment of migraine // Neurology. — 2009. — 22. — 970-977.

18. Gasbarri A., Arnone B., Pompili A. et al. Emotional memory and migraine: Effects of amitriptyline and sex related difference // Behav. Brain. Res. — 2008. — 189. — 220-225.

Получено 20.03.12 □