

Л.А. Пак, И.Е. Смирнов, В.М. Студеникин, А.В. Горюнова, О.И. Маслова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Патогенетические механизмы первичной головной боли у детей

В СТАТЬЕ РАССМОТРЕНЫ СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ И ЗАРУБЕЖНЫХ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ ОБ ОСНОВНЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ ПЕРВИЧНОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ (МИГРЕНИ И ГОЛОВНОЙ БОЛИ НАПРЯЖЕНИЯ), ЕЁ РАСПРОСТРАНЁННОСТИ В ОБЩЕЙ И ДЕТСКОЙ ПОПУЛЯЦИЯХ, ОСОБЕННОСТЯХ ТЕЧЕНИЯ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ, ЗАТРОНУТЫ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРВИЧНЫХ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ. ОСОБОЕ ВНИМАНИЕ УДЕЛЕНО РОЛИ ОКСИДА АЗОТА (NO) В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ГОЛОВНАЯ БОЛЬ, ПЕРВИЧНАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ, ГОЛОВНАЯ БОЛЬ НАПРЯЖЕНИЯ, МИГРЕНЬ, ОКСИД АЗОТА, ДЕТИ.

Контактная информация:

Пак Лолита Алиевна,
научный сотрудник отделения
психоневрологии Научного центра
здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, 2/62,
тел. (495) 134-04-09
Статья поступила 23.09.2005 г.,
принята к печати 16.03.2006 г.

С 1962 г. по предложению специальной Комиссии по классификации при Национальном институте нервных болезней (США) головной болью называют «любое неприятное ощущение в области кверху от бровей и до затылка». Представленные в литературе эпидемиологические данные о распространённости первичных головных болей, особенно головной боли напряжения (ГБН) и мигрени, чрезвычайно вариабельны и колеблются в широком диапазоне в различных популяциях [1–3].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПЕРВИЧНОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ У ДЕТЕЙ

Большинство исследований по проблеме головной боли проводили на контингенте совершеннолетних, сообщения о головной боли у детей немногочисленны и противоречивы. Проведённое С.Б. Шварковым (1993) эпидемиологическое исследование 2076 учащихся общеобразовательных школ Москвы показало, что головная боль наблюдается у 36% девочек и у 29% мальчиков, причём наиболее часто у детей старших возрастных групп (11–12 и 13–15 лет) [4]. Исследование 1066 школьников Смоленска, проведённое А.П. Рачиным и соавт. (2001), показало, что головная боль отмечается у 46,4% детей [5]. По данным Е.А. Батуровой (2001), а также Е.В. Мурашовой (2002), распространённость головных болей в детской популяции варьирует от 33 до 64% [6,7]. М. Sillanpaa и Р. Anttila (1996) считают, что частота головной боли у детей школьного возраста составляет 40–50% [8].

ГБН — одна из наиболее частых форм первичной головной боли у взрослых и детей. Приблизительно 13% больных испытывают первый приступ головной боли до наступления 10-летнего возраста [9–11]. В 1962 г. В. Bille впервые провёл обследование 9000 школьников в возрасте от 7 до 15 лет в Скандинавии и выявил, что 10,6% детей страдают частой ГБН (71 на 100 000) [12]. По данным R. Pothmann et al. (1994), две трети школьников страдают ГБН, причём более 90% случаев приходится на возраст 12–13 лет [13]. Некоторые исследователи считают, что распространённость ГБН у детей уменьшается к

L.A. Pak, I.E. Smirnov, V.M. Studenikin, A.V. Goriunova, O.I. Maslova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Pathogenic mechanisms of primary headache in children

THE ARTICLE REFLECTS CURRENT VIEWPOINTS OF RUSSIAN AND FOREIGN SCIENTISTS ON A PROBLEM OF PATHOLOGY OF PRIMARY HEADACHES (MIGRAINE AND TENSION HEADACHE) IN CHILDREN, IT'S FREQUENCY IN ADULTS AND CHILDREN, DIAGNOSTIC ASPECTS AND CHARACTERISTIC FEATURES OF CLINICAL COURSE IN CHILDREN. MUCH ATTENTION IS PAID TO THE ROLE OF NITRIC OXIDE IN PATHOGENESIS OF PRIMARY HEADACHES.

KEY WORDS: HEADACHE, PRIMARY HEADACHE, TENSION HEADACHE, MIGRAINE, NITRIC OXIDE, CHILDREN.

12–14 годам [8, 13–17]. При изучении структуры головной боли среди школьников России было выявлено, что ГБН наблюдается у 36,8% детей (эпизодическая — у 30,7%, хроническая — у 4,7%) [5].

Мигрень занимает второе место по частоте среди первичных головных болей. По результатам последних эпидемиологических исследований, распространённость мигрени имеет тенденцию к росту. По данным Центра национального здоровья США в период с 1981 по 1989 г. количество людей, страдающих мигренью, увеличилось на 60% (с 25,8 до 41 на 1000 населения) [18]. L.M. Barea et al. (1996), S.V. von Frankenberg et al. (1995) считают, что мигренью страдают 3–5% детей и 10–12% подростков [19, 20]. По мнению А.П. Рачина (2002), распространённость мигрени среди детей составляет 3,2% [5].

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ ПАТОГЕНЕЗА ГОЛОВНОЙ БОЛИ

Головная боль — один из наиболее частых симптомов многих заболеваний, в связи с чем врачу необходимо знать не только клинические характеристики, но и патогенетические механизмы её развития. В настоящее время существуют клиническая и патогенетическая (по основному механизму развития) классификация головных болей [21]. По мнению В.Н. Штока (1988), целесообразно придерживаться патогенетической классификации, в соответствии с которой выделяют 4 основных типа головной боли (по ведущему патогенетическому механизму): сосудистые, миофасциальные, ликвородинамические, невралгические [22]. Подчёркивая важность патогенетического принципа классификации, следует отметить, что до настоящего времени многие аспекты патогенеза первичных головных болей остаются неясными. В связи с этим была разработана Международная классификация головной боли II (согласно критериям МКБ-10), отражающая её этиопатогенетические и симптоматические характеристики [23].

Патогенетические механизмы, участвующие в развитии первичных головных болей, дискуссионны. До настоящего времени окончательно не решён вопрос о том, как формируется в организме ощущение, интерпретируемое как боль. Результаты проведённых за последнее десятилетие научных исследований с применением новых технологий существенно изменили нейроморфологические и нейрофизиологические представления о головной боли [3, 17, 24, 25].

Г.Н. Крыжановский и соавт. (2003) указывают, что при синдромах так называемой «патологической боли» имеет место сопряжённая регуляция иммунной и болевой чувствительности, осуществляемая на уровне периферических и центральных органов иммунной системы, имеющих симпатическую и парасимпатическую иннервацию, а также на уровне частично совпадающих структур центральных аппаратов нервной регуляции иммунной системы и болевой чувствительности (гипоталамус, хвостатое ядро, ядра шва и др.) [26]. Тем не менее теория иммунных механизмов головной боли пока недостаточно хорошо изучена. В прошлом популярностью пользовалась теория о мигрени как одном из вариантов пищевой аллергии [27].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГОЛОВНОЙ БОЛИ НАПРЯЖЕНИЯ

Наиболее признанные теории развития ГБН в настоящее время — сосудистая, нейрогенная, психогенная, биохимическая и миофасциальная. Первые попытки научного объяснения патогенеза и патофизиологии ГБН принадлежат

Н.Г. Wolff (1963) [28]. Причиной ГБН автор считал длительное напряжение скелетных мышц головы и шеи вследствие тревожности пациента. Длительный спазм скелетных мышц головы и шеи проявляется болью в форме чувства сдавливания, стягивания, ощущения «шлема» и т.д. Повышение напряжения мышц приводит к сужению крупных артериальных сосудов, развитию ишемии и усилению неприятных ощущений. Нарушение кровотока сопровождается венозным застоем, и, таким образом, возникает порочный круг. Мышца недостаточно снабжается кровью, вследствие её напряжения в ней накапливаются продукты метаболизма, которые не могут быть адекватно выведены через венозную сеть, при этом мышца становится отёчной и болезненной. С помощью электронейромиографии показано, что мышечное напряжение наиболее выражено в тех мышцах головы, где локализуется головная боль [29, 30]. Впрочем, A. Hopkins и D. Ziegler (1998) установили, что потенциалы действия мышц скальпа выше при мигрени, чем при ГБН, следовательно, этот признак нельзя считать патогномоничным для последней [2]. V. Pfaffenrath и W. Gerber (1992) обнаружили отсутствие напряжения экстракраниальной мускулатуры у части пациентов с ГБН [31]. У другой группы больных оно развивалось как реакция на стресс или следствие самой головной боли.

Ряд исследователей предполагают, что повышенная концентрация калия, возникающая во время длительного напряжения скелетных мышц головы и шеи, стимулирует хеморецепторы, вызывая головную боль. При дополнительной ишемии (сдавление сонных артерий или применение вазоконстрикторов) головная боль усиливается, что указывает на её ишемический генез. Кроме того, у больных возникает спонтанное снижение пульсового кровотока, то есть сужение интракраниальных артерий [3, 17, 21, 24, 29].

Р. Боконжич (1984) выделяет два фактора (действующих параллельно), вызывающих головную боль при напряжении мышц скальпа: напряжение самих мышц, ишемию, отёк и химические изменения в них, а также конкурентное сужение артерий, ещё более усугубляющее ситуацию [30]. В.Н. Шток (1988) также выдвигает два возможных механизма возникновения ГБН — активацию передачи импульса в нервно-мышечном синапсе (генерализованные нейрогуморальные сдвиги) и активацию мышечного напряжения по сегментарному механизму (раздражающее действие местных факторов) [22].

V. Pfaffenrath и W. Gerber (1992) предполагают, что при ГБН имеет место функциональная недостаточность защищающей от боли антиноцицептивной системы [31]. Такие биогенные амины, как серотонин, норадреналин и дофамин, а также эндорфины и нейроэндокринные факторы играют в этой системе ведущую роль. У пациентов с ГБН может иметь место недостаточное реагирование вазомоторной системы на раздражение в перманентной стрессовой ситуации [31]. А.М. Вейн и соавт. (1994) указывали, что в основе ГБН существенную роль играет наличие хронического эмоционального стресса, который формируется под влиянием индивидуально значимых психогенных факторов у лиц с определёнными особенностями личности и недостаточностью механизмов психологической защиты, а также функциональной недостаточностью антиноцицептивных систем [3]. Именно указанные нарушения, по их мнению, приводят к возникновению вегетативно-эндокринной и психомоторной активации, что проявляется повышением мышечного тонуса, ишемией, отёком и биохимическими изменениями мышечной ткани [32]. Эта концепция получила дальнейшее развитие в работах других отечественных исследователей [33–35]. Согласно данным Е.Я. Страчунской (1996), основные факторы форми-

рования ГБН включают невротические особенности личности и наличие хронического стресса, приводящие к нарушению функционального состояния лимбико-ретикулярного комплекса [36]. Это сопровождается изменениями в функционировании ноци- и антиноцицептивной систем, развитием тревожно-депрессивного синдрома и нарушением функционального состояния системы «тройничный-лицевой нервы», в результате чего возникает гипертонус и гипоксия перикраниальных и мимических мышц, что клинически проявляется головной болью [37, 38]. Патологические основы ГБН продолжают активно изучаться. Уже не вызывает сомнений, что в возникновении и формировании этого патологического состояния определённую роль играют врождённые особенности личности, на которые наслаивается переживание текущих стрессовых ситуаций. ГБН возникает и прогрессирует, переходя из эпизодического в хронический вариант, у лиц с хроническим стрессом при наличии у них определённой неполноценности антиноцицептивных механизмов мозга. Тем не менее отдельные конкретные механизмы патогенеза ГБН остаются недостаточно изученными [38–40].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МИГРЕНИ

Этиология и патогенез мигрени также изучены недостаточно. Наиболее известны сосудистая, нейрогенная и биохимическая теории [41]. По теории Н.Г. Wolff (1963), мигрень имеет сосудистый генез [28]. М.А. Moskowitz et al. (1997) связывают приступы мигрени с поражением тригеминально-вазодилаторного комплекса [42]. Недавние работы этих авторов показали, что антидромная стимуляция тройничного нерва может вызывать высвобождение из тригеминальных рецепторов, иннервирующих краниальные сосуды, вазоактивных пептидов, таких, как субстанция Р, брадикинин, нейрокинин А, нейропептид U, вазоактивный интестинальный пептид, а также кальцитонин [42]. Эти вещества инициируют нейрогенное воспаление, и любая стимуляция (зрительная, моторная) усиливает головную боль. Данные исследования послужили основой теории нейрогенного воспаления, занимающего ведущую роль в патогенезе мигрени. В.Н. Шток (1988) считает, что в генезе приступа мигрени участвуют сосудистый, нервный и эндокринно-гуморальный механизмы [22]. По мнению J.W. Lance (1988), существует наследственно обусловленный «мигренозный порог», который участвует в создании баланса между процессами возбуждения и торможения на различных уровнях нервной системы [43]. Этот порог может изменяться под действием гормонов, стресса, чувствительных стимулов, голода, усталости: при достижении критического значения происходит чрезмерное перевозбуждение тригеминальной системы, приводящее к взаимодействию между стволом мозга и краниальными кровеносными сосудами, к распространению депрессии кортикальных нейронов. В это время в артериях черепа и твёрдой мозговой оболочки выявляется асептическое воспаление [43].

Предполагают, что серотонин действует как нейротрансмиттер и гуморальный медиатор, как в невральном, так и в сосудистом компонентах мигренозной головной боли. Серотонин — один из ключевых нейромедиаторов центральной и периферической нервной системы, он участвует в болевом восприятии, регуляции поведенческих реакций. Серотониновая система представлена пресинаптическим и постсинаптическим уровнями. На первом уровне происходят биосинтез серотонина, секреция медиатора из нервных окончаний, регулируемая через пресинаптические рецепторы 5-НТ₁А-типа, расположенные на телах и дендритах серотониновых нейронов, а также дезактивация

секретированного серотонина с помощью обратного захвата медиатора. После выделения серотонина из нейрона в синаптическую щель происходит его обратный захват с помощью переносчика. У человека ген переносчика серотонина расположен на длинном плече хромосомы 17 [44]. На постсинаптическом уровне секретированный серотонин воздействует на различные типы рецепторов, в том числе на рецепторы 5-НТ₁А- и 5-НТ₂А-типов, которые вовлечены в механизм действия антидепрессантов [39]. В настоящее время считают, что в основе мигрени лежит дисфункция центральной нервной системы, характер которой не полностью ясен. Согласно гипотезе F. Sicuteri (1977), у больных с мигренью присутствует врождённая недостаточность регуляции метаболизма моноаминов мозга и эндогенной опиоидной системы [45]. На этом фоне развивается центральная дисноцицепция, изменяются биологические ритмы. Различные эндогенные и экзогенные влияния усугубляют эту недостаточность и вызывают приступы мигрени.

В целом мигрень рассматривают как нейроваскулярное заболевание, при котором имеет место генетически обусловленное снижение порога к действию «мигренозных триггерных факторов». Мигрень не является первичным сосудистым расстройством: по данным протонно-эмиссионной томографии, кортикальная гипоперфузия развивается фокально и распространяется по коре медленно, независимо от кровоснабжения из определённого церебрального сосуда. Предполагают, что центральная дисфункция может включать распространяющуюся корковую депрессию Лео по зонам, связанным с процессом торможения, а также активацию моноаминергических клеток ствола, которые входят в состав вегетативных, сосудистых и болевых контролирующих центров [46].

Локальная вазодилатация внутричерепных сосудов приводит к стимуляции тригеминальных чувствительных окончаний. Эта активация тригемино-вазодилаторной системы вызывает высвобождение вазоактивных нейропептидов, что увеличивает болевой ответ. Ноцицептивная информация передаётся тригеминальными нервными волокнами к центральному болевому структурам и приводит к их сенситизации — перевозбуждению и развитию мигренозной атаки. Показано, что при мигрени увеличивается синтез серотонина в ткани мозга и изменяется функционирование серотониновых рецепторов [46]. Считают, что эффективность серотониновых агонистов у больных мигренью обусловлена вызываемой ими вазоконстрикцией через 5-НТ₁В-рецепторы, экспрессированные в стенках интракраниальных артерий, и ингибированием ноцицептивной передачи посредством действия на 5-НТ₁Д-рецепторы на периферических тригеминальных сенсорных терминалах в мозговых оболочках и центральных окончаниях на стволовых чувствительных ядрах [47].

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНЫХ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ

В последние годы обсуждают участие оксида азота (NO) в патогенезе головных болей. Ранее обнаружено, что биологически активная молекула NO участвует (как межклеточный «мессенджер») в функциях сердечно-сосудистой, иммунной и нервной систем [33]. В условиях нормального функционирования ЦНС водорастворимые молекулы NO, способные свободно проникать через цитоплазматические мембраны, выполняют роль активного вазодилатора, способствуют выделению нейромедиаторов, модулируют активность N-метил-D-аспаратных (NMDA) рецепторов, участвуют в синаптической передаче и формировании длительной постсинаптической потенциации. В то же

время NO (как свободный радикал) становится существенным фактором повреждения и гибели нейронов при ишемии мозга. R.F. Furchgott и J.V. Zawadski (1980) показали, что NO является главным действующим началом эндотелиального фактора расслабления сосудов, который длительное время не удавалось идентифицировать, хотя его огромная роль в регуляции сосудистого тонуса не вызывала сомнений [48]. Установлено, что NO образуется из L-аргинина в присутствии кислорода под действием трёх изоэнзимов синтазы NO (NOS). Эти изоэнзимы обозначают как NOS I, II и III типа, они содержатся в различных клетках мозга, избирательно локализованных в его структурах. Учёт распределения NOS в головном мозге необходим для понимания роли NO в патогенезе его ишемического поражения.

NOS I типа (NOS1 или nNOS) — нейрональная конститутивная Ca^{2+} -зависимая форма NOS, присутствует в 2% нейронов мозга (NOS-нейроны). Наиболее высокая активность этого изоэнзима выявлена в клетках-зёрнах мозжечка. Кроме того, NOS I типа обнаружена в нейронах спинальных ганглиев, в холинергических и неадренергических нейронах периферической нервной системы. В последние годы получены данные, свидетельствующие об экспрессии nNOS в астроцитах коры головного мозга при распространяющейся депрессии [49]. Таким образом, соседствующие с ними нервные клетки, не содержащие NOS, находятся в «сфере влияния» нейронов, продуцирующих NO. NOS II типа локализована в макрофагах, нейтрофилах, активированных клетках микро- и астроглии. Эта форма NOS индуцируется цитокинами. NOS III типа содержится главным образом в клетках эндотелия сосудов мозга. В последнее время NOS этого типа была обнаружена в пирамидных нейронах гиппокампа и астроцитах [49].

T.E. Hunley et al. (1995) считают, что ряд соединений (нитроглицерин, нитропруссид натрия, динитрозиловые комплексы железа, гидроксиламин, S-нитрозоглутатион, S-нитрозопеницилламин и др.) способны генерировать NO, что приводит как к позитивным (расширение сосудов и снижение артериального давления), так и негативным (нейроцитотоксичность) эффектам [50]. Значительную роль в регуляции содержания NO в ткани мозга играет гемоглобин, который активно связывает молекулы NO с образованием метгемоглобина и нитратов. NO проходит через цитоплазматическую мембрану клеток и проникает в капилляры, где вступает в реакцию с гемоглобином эритроцитов и удаляется током крови. Таким образом, сосудистая система удаляет избыток NO, продуцируемого клетками мозга [51].

По мнению T. Nakaki (1994), для более полного понимания роли NO в ишемической патологии мозга необходимо учитывать общие механизмы повреждения и гибели нейронов, основные формы и стадии развития острых нарушений мозгового кровообращения [52]. Установлено, что ишемия мозга сопровождается развитием сложных патобиохимических каскадов в нейронах вследствие резкого снижения уровня энергетического метаболизма этих клеток и нарушения их ионного баланса. В настоящее время не вполне ясно, как активация механизмов образования NO вызывает мигренозную головную боль. Предполагают, что эндотелийзависимое выделение NO вызывает дилатацию интра- и экстракраниальных сосудов, наблюдаемую также во время приступа спонтанной мигренозной атаки. Механическая дилатация сосудов и, возможно, активация периваскулярных волокон тройничного нерва приводит к головной боли. Однако современный взгляд на патогенез мигрени предполагает, что механическая артериальная дилатация, возникающая во время приступа, недостаточ-

на для возникновения головной боли. Другой причиной инициации головной боли может служить модуляция NO периферических и центральных механизмов ноцицепции. Прямая активация периваскулярных чувствительных волокон и/или инициация периваскулярного нейрогенного воспаления с помощью NO, а также активация нейрональной NOS или прямое цитотоксическое действие NO на нейроны тройничного комплекса и/или центральные ноцицептивные и антиноцицептивные структуры могут вызывать головную боль. Не вызывает сомнений, что NO вызывает мигреноподобную головную боль с отсрочкой пика её интенсивности в несколько часов [53]. Такая динамика развития головной боли характерна и для спонтанной мигренозной атаки.

NO — нестабильный свободный радикал с коротким периодом полужизни. В связи с этим наиболее вероятным представляется предположение, что высвобождающийся NO запускает ряд механизмов с более медленным каскадом реакций, конечным итогом которых является головная боль. Дальнейшее изучение роли NO в патогенезе мигрени предположительно позволит расширить представления о механизмах действия препаратов, используемых для лечения мигрени, и провести поиск новых лекарственных средств. Согласно представлениям R.M.J. Palmer et al. (1987), взаимодействие избыточных концентраций возбуждающих нейромедиаторов (главным образом глутамата) с NMDA-рецепторами цитоплазматической мембраны приводит к резкому увеличению концентрации свободного кальция в цитоплазме нервных клеток [54]. Содержание свободного кальция возрастает и в результате открытия потенциалзависимых ионных каналов при деполаризации нейронов, а также выхода кальция из внутриклеточных депо (эндоплазматического ретикулаума, митохондрий). Последующая активация Ca^{2+} -зависимой NOS приводит к усилению синтеза NO и формированию других свободных радикалов (супероксида, гидроксирадикалов, перекиси водорода). По-видимому, оксидативный стресс выступает как один из ведущих факторов повреждения мозга при ишемии; при этом NO наряду с другими свободными радикалами является пусковым механизмом патобиохимических каскадов, запускаемых кальцием и приводящих к гибели нейронов по механизмам некроза и апоптоза [51–53].

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПЕРВИЧНЫХ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ У ДЕТЕЙ

Несмотря на отсутствие оснований предполагать иные патогенетические механизмы первичных головных болей у детей, следует отметить некоторые особенности головных болей напряжения в детском возрасте. Как известно, в зависимости от продолжительности болевых ощущений выделяют две формы ГБН:

- эпизодическую — количество дней с головной болью менее 15 в месяц или менее 180 в год (продолжительность болей от 30 мин до 7 дней);
- хроническую — количество эпизодов постоянной головной боли более 15 дней в месяц или более 180 дней в году.

В рамках указанных форм ГБН выделяют подгруппы с вовлечением в патологический процесс перикраниальных и/или шейных мышц и без вовлечения таковых.

При обследовании 1066 учащихся Смоленска А.П. Рачиным (2002) было выявлено, что ГБН чаще наблюдается у девочек; её распространённость постепенно увеличивается от младшего к старшему школьному возрасту; пик заболеваемости приходится на 11–12 лет [5]. Особенности ГБН у школьников включают преобладание сжимающего

характера болей в теменной области у мальчиков и тупой недифференцированной боли в области висков у девочек. При этом ГБН у девочек имеет хронический вариант течения и часто сочетается с мигренью [5]. Для ГБН в школьной популяции характерны циклотимический, гипертимный и экзальтированный типы акцентуации личности, высокий уровень личностной тревожности, реже (у старших школьников) — умеренные проявления депрессии, склонность к ипохондричности и паранойальности. По мнению автора, клинические проявления ГБН у школьников имеют отличительные особенности по сравнению со взрослыми: у школьников более выражены сопутствующие симптомы (фото- и фонофобия), ярче представлены расстройства сна, не характерны высокие значения показателей реактивной тревожности и депрессии [5].

Мигрень, как правило, не приводит к необратимому поражению головного мозга, однако тяжело переносится детьми и существенно снижает качество жизни. Простую мигрень наблюдают в 61,4% случаев, офтальмическую (офтальмоплегическую) — в 27,9%, ассоциированную — в 20,7%, оставшиеся 10% приходятся на редкие формы [32]. Все формы мигрени имеют ряд общих признаков — наследственная предрасположенность, пароксизмы пульсирующей боли в лобно-височно-глазничной области, сопутствующие вегетативные симптомы, но для более четкого представления о клинко-патогенетических основах мигрени выделяют следующие клинические формы [22]:

- простая мигрень;
- мигрень с аурой («классическая» форма);
- гемиплегическая мигрень;
- базилярная мигрень;
- аура без головной боли («обезглавленная мигрень»);
- офтальмоплегическая мигрень;
- ретиальная мигрень [22].

Кроме того, существуют такие осложнения мигрени, как мигренозный статус и мигренозный инсульт (так называемая «катастрофическая форма» мигрени) [22, 23].

По данным Е.Г. Роговиной (1999), у детей частота мигрени увеличивается к 10–12 годам; по мере взросления продолжительность приступов головной боли возрастает [55]. В клинической картине мигрени, по мнению автора, четко прослеживается возрастная динамика. Так, в младшем возрасте преобладает непугливающая билатеральная лобная и лобно-височная боль. Интенсивность и сопутствующие симптомы (тошнота, рвота, фото- и фонофобия)

имеют большую выраженность в этой возрастной группе. В пубертатный период головная боль становится пульсирующей, унилатеральной, начинает формироваться характерная гемикрания.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРВИЧНЫХ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ

Диагностика ГБН базируется на оценке характера болевого синдрома и психометрических методиках. При выраженном цефалгическом синдроме показано проведение инструментальных методов исследования: осмотр глазного дна, транскраниальная доплерография, электроэнцефалография, магнитно-резонансная томография или компьютерная томография головного мозга [6, 56, 57].

Обширное исследование С. Wober-Bingol et al. (1996) показало, что структурные изменения в головном мозге при ГБН наблюдают редко и целесообразность в магнитно-резонансной томографии возникает только при наличии отклонений в неврологическом статусе больного с недостаточно объяснимой головной болью [58].

Данные нейровизуализации с помощью компьютерной и магнитно-резонансной томографии, а также изучения метаболизма мозговой ткани с применением позитронно-эмиссионной и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии также противоречивы и неспецифичны у больных с мигренью. В то же время исследование вызванных потенциалов указывает на гипервозбудимость стволовых структур мозга. На сегодняшний день существует сравнительно многочисленные данные по исследованию мозгового кровотока у пациентов с мигренью [6]. Результаты транскраниальной доплерографии, радионуклидные методики с использованием ксенона противоречивы, особенно при анализе данных, полученных в различных сосудистых бассейнах [3, 10].

Электроэнцефалографическое исследование также имеет низкие диагностическую ценность и специфичность при обследовании больных мигренью [3, 28, 32].

Подводя итог анализа литературы, можно констатировать, что ГБН и мигрень широко распространены в детской популяции, но вопросы их патогенеза изучены далеко не полно. Дальнейшего изучения требует роль NO в патогенезе первичных головных болей у пациентов детского возраста, уточнение потенциальной роли иммунологических механизмов, а также особенности вегетативной нервной системы при этой патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Goldstein M., Chen T.C. The epidemiology of disabling headache // In: Headache: physiological and clinical concepts. Critchley M. et al., eds. — N.Y.: Raven Press, 1982. — P. 377–390.
2. Hopkins A., Ziegler D. (eds.). Headache — the size of a problem // In: Problems in diagnosis and management. — London, 1998.
3. Вейн А.М., Колосова О.А., Яковлев Н.А., Каримов Т.К. Головная боль. — М., 1994. — 285 с.
4. Шварков С.Б. Синдром вегетативной дистонии у детей и подростков (клиническое, электрофизиологическое и психофизиологическое исследование): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — 1993. — 32 с.
5. Рачин А.П. Головная боль напряжения у школьников (эпидемиология, клиника, лечение): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Смоленск, 2002. — 24 с.
6. Батунова Е.А. Комплексное исследование ультразвуковой доплерографии, электроэнцефалографии и эхоэнцефалоскопии для уточнения отдельных звеньев патогенеза головной боли у детей в амбулаторных условиях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2001. — 24 с.
7. Мурашова Е.В. Ваш непонятный ребенок: психологические проблемы ваших детей. — М.: Дрофа, 2002. — 416 с.
8. Sillanpaa M., Anttila P. Increasing prevalence of headache in 7-year-old school-children // Headache. — 1996. — V. 36. — P. 466–470.
9. Pascual J., Berciano J. Experience in the diagnosis of headaches that start in elderly people // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1994. — V. 57. — P. 1255–1257.
10. Rasmussen B. Epidemiology and socio-economic impact of headache // Cephalalgia. — 1999. — V. 19, № 25. — P. 20–25.
11. Wang S., Fuh J., Lu S. et al. Chronic daily headache in Chinese elderly: prevalence, risk factors, and biannual follow-up // Neurology. — 2000. — V. 54. — P. 314–319.
12. Bille B. Migraine in schoolchildren // Acta Paediatrica Scand. — 1962. — V. 52. — P. 1–151.
13. Pothmann R., von Frankenberg S., Miller B. et al. Epidemiology of headache in children and adolescents: evidence of high prevalence of migraine in girls under 10 // Int. J. Behav. Med. — 1994. — № 1. — P. 76–89.
14. Sillanpaa M. Prevalence of headache in puberty // Headache. — 1993. — V. 23. — P. 10–14.
15. Abu-Arafen I.A., Russel G. Epidemiology of headache and migraine in children // Dev. Med. Neurol. — 1994. — V. 35. — P. 370–371.

16. Raieli V., Raimondo D., Cammalleri R., Camadra R. Migraine headaches in adolescents: a student population-based study in Montreal // *Dev. Med. Neurol.* — 1995. — V. 15. — P. 5–12.
17. Bener A., Uduman S.A., Quassimi E.M. et al. Genetic and environmental factors associated with migraine in schoolchildren // *Headache.* — 2000. — V. 40. — P. 152–157.
16. Stewart W.F., Lipton R.B. Migraine epidemiology in the United States // In: *Headache classification and epidemiology* (Olesen J., ed.). — NY: Raven Press, 1994. — P. 239–247.
17. Barea L.M., Tannhauser M., Rotta N.T. An epidemiologic study of headache among children and adolescents of Southern Brazil // *Cephalalgia.* — 1996. — V. 16. — P. 545–549.
18. von Frankenberg S.V., Pothmann R., Muller B., Sartory G. Prevalence of headache in schoolchildren // *Cephalalgia.* — 1995. — V. 16. — P. 6.
19. Улицкий Л.А., Чухловина М.Л. Головная боль. — СПб.: Питер, 2000. — 256 с.
20. Шток В.Н. Головная боль. — М., 1988. — 303 с.
21. Международная классификация головных болей (МКГБ-II) // *Лечение нервных болезней.* — 2003. — № 4. — С. 4–8.
22. Bille B. Migraine and tension-type headache in children and adolescents // *Cephalalgia.* — 1996. — V. 16. — P. 78.
23. Cutrer F.M. Antiepileptic drugs: how they work in headache // *Headache.* — 2001. — V. 41(1). — P. 3–10.
24. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В., Сепиашвили Р.И. Нейроиммунопатология: руководство для врачей. — М.: Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003. — 438 с.
25. Egger J. Is migraine a food allergy? // *Lancet.* — 1983. — № 2. — P. 865–869.
26. Wolff H.G. Headache and other head pain. — NY: Oxford University Press, 1963.
27. Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А. Мигрень (патогенез, клиника и лечение). — СПб.: Санкт-Петербургское медицинское изд-во, 2001. — 200 с.
28. Боконжич Р. Головная боль. — М., 1984. — 310 с.
29. Pfaffenrath V., Gerber W. Chronische Kopfschmerzen. — Stuttgart, 1992. — P. 180–200.
30. Болевые синдромы в неврологической практике / Под ред. А.М. Вейна. — М.: МЕДпресс-информ, 2001. — 368 с.
31. Викторов И.В. Роль оксида азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга // *Вестник РАМН.* — 2001. — № 4. — С. 5–10.
32. Горбачев В.И., Ковалев В.В. Роль оксида азота в патогенезе поражений центральной нервной системы // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2002. — № 7. — С. 9–16.
33. Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д. Лечение головной боли напряжения и мигрени // *Лечащий врач.* — 2004. — № 6. — С. 70–75.
34. Страчунская Е.Я. Головная боль напряжения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1996. — 26 с.
35. Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А., Амелин А.В. Современные представления о мигрени и механизмах действия средств для её лечения и профилактики // *Вестник РАМН.* — 2003. — № 10. — С. 13–19.
36. Карлов В.А. Неврология лица. — М., 1991. — 284 с.
37. Куликов А.В., Жонигро Р. Влияние гипотиреозидизма на 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A}-рецепторы и белок-транспортер серотонина в головном мозгу крыс // *Рос. физиол. журн.* — 2000. — № 3. — С. 312–319.
38. Недоспасов А.А. Биогенный NO в конкурентных отношениях // *Биохимия.* — 1998. — Т. 63, № 7. — С. 881–904.
39. Мендель Т., Члонковская А. Мигрень — актуальный уровень знаний // *Новости фармации и медицины.* — 1998. — Т. 32(1–2). — С. 2–6.
40. Moskowitz M.A., Nozaki K., Kraig R.P. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms // *J. Neurosci.* — 1997. — V. 13. — P. 1167–1177.
41. Lance J.W. Fifty years of migraine research // *Austral. N.Z.J. Med.* — 1988. — V. 18. — P. 311–317.
42. Галеева А.Р., Валинуров Р.Г., Юрьев Е.Б., Хуснутдинова Э.К. Особенности полиморфизма в гене переносчика серотонина у мужчин разной этнической принадлежности с острым алкогольным психозом // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2000. — № 1. — С. 4–7.
43. Sicuteri F. Dopamine, the second putative protagonist in headache // *Headache.* — 1977. — V. 17. — P. 129–131.
44. Weiller C., May A., Limmroth V. et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks // *Nat. Med.* — 1995. — № 1. — P. 658–660.
45. Hargreaves R. Preclinical strategies in antimigraine drug discovery. Abst. 8th Congr. Int. Headache Society. — Amsterdam, 1997. — P. 132.
46. Furchgott R.F., Zawadski J.W. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of vascular smooth muscle by acetylcholine // *Nature.* — 1980. — V. 286. — P. 373–376.
47. Ignarro J. Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 1990. — V. 30. — P. 535–560.
48. Hunley T.E., Iwasaki S., Homma T., Kon V. Nitric oxide and endothelin in pathophysiological settings // *Pediatr. Nephrol.* — 1995. — № 9. — P. 235–244.
49. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology // *Pharmacol. Rev.* — 1991. — V. 43. — P. 109–142.
50. Nakaki T. Physiological and clinical significance of NO (nitric oxide) — a review // *KEIO J. Med.* — 1994. — V. 43. — P. 15–26.
51. Thomsen L.L., Iversen H.K., Lassen L.H., Olesen J. The role of nitric oxide in migraine pain: therapeutic implications // *CNS Drugs.* — 1994. — № 2. — P. 417–422.
52. Palmer R.M.J., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor // *Nature.* — 1987. — V. 327. — P. 524–526.
53. Роговина Е.Г. Особенности мигрени в детском и подростковом возрасте // *Неврологический журнал.* — 1999. — № 4. — С. 27–31.
54. Бурцев Е.Б., Малецкая Е.В. Клинические особенности и критерии диагностики доброкачественной внутричерепной гипертензии у детей // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 1997. — № 1. — С. 13–15.
55. Федин А.И., Золотарева Л.В., Румянцева С.А., Вырыпаева О.В. и др. Компьютерная электроэнцефалография и острое нейрофармакологическое тестирование // *Матер. Росс. конгр. «Новые технологии в неврологии и нейрохирургии на рубеже тысячелетий».* — Ступино, 1999. — С. 210.
56. Wober-Bingol C., Wober C., Prayer D., et al. Magnetic resonance imaging for recurrent headache in childhood and adolescence // *Headache.* — 1996. — V. 36. — P. 83–90.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПЕДИАТРОВ РОССИИ

Фармакотерапия в педиатрии

(Москва, 18–19 сентября 2006 г.)

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения и социального развития РФ
- Российская академия медицинских наук
- Союз педиатров России
- ГУ Научный центр здоровья детей РАМН
- ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова
- Выставочная компания «Меткомцентр»

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

Сопредседатели

Баранов Александр Александрович

Председатель Исполкома Союза педиатров России,
Директор Научного центра здоровья детей РАМН,
академик РАМН, профессор

Шарапова Ольга Викторовна

Директор Департамента медико-социальных проблем семьи,
материнства и детства Министерства здравоохранения
и социального развития РФ, профессор

ВРЕМЯ И МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ

Конференция состоится **18–19 сентября 2006 г.**

по адресу: **Москва, Краснопресненская набережная, д. 12,
Центр международной торговли, 4-й подъезд**

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА

- Значение лекарственного обеспечения в реализации национального проекта в области охраны здоровья детей
- Правовые аспекты лекарственного обеспечения детского населения России
- Клинический опыт применения новых лекарственных препаратов
- Фармацевтический рынок — вопросы эффективности и безопасности применения лекарственных средств у детей на современном этапе
- Рациональная фармакотерапия и качество жизни детей
- Неотложные состояния и их терапия в практике педиатра
- Значение и место профилактики детских болезней в педиатрической практике
- Новости Национального календаря вакцинопрофилактики: достижения последних лет
- Применение стандартов, протоколов и клинических рекомендаций в диагностике и лечении детских болезней
- Создание Российского национального педиатрического формуляра
- Новые концепции в детском питании
- Роль фармакоэкономических исследований в педиатрии
- Медико-социальные аспекты и проблемы профилактики смертности и инвалидности детей
- Вопросы профилактики и лечения детей с врожденными и наследственными болезнями. Неонатальные скрининги
- Новые лекарственные средства и технологии для лечения детских болезней

В дни проведения Конференции состоится IV Форум «Дети и лекарства»

Заявки на доклады и симпозиумы принимаются до **1 августа 2006 г.**

Адрес: **119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62**

ГУ Научный центр здоровья детей РАМН

Тимофеева Анна Георгиевна

Телефон: **(495) 967-15-96**

E-mail: **timofeeva@nczd.ru**

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС

Регистрационный взнос в размере 900 рублей должен быть переведен на расчетный счет Общественной организации «Союз педиатров России»: Получатель платежа: **Общественная организация «Союз педиатров России», ИНН 7704027058, КПП 773601001, р/с 40703810377020097001, в ЗАО «Международный промышленный банк», г. Москва, к/с 30101810000000000748, БИК 044525748** Копия платежного поручения об оплате регистрационного взноса с указанием фамилий участников, названия учреждения должна быть выслана в адрес Общественной организации «Союз педиатров России» (с пометкой «Оплата регистрационного взноса»). Возможна оплата при регистрации.

Адрес: **119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62**

ГУ Научный центр здоровья детей РАМН

Кованова Наталия Николаевна

Телефон: **(495) 134-13-08**

Факс: **(495) 134-04-88**

E-mail: **kovanova@nczd.ru**

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЁНЫХ

В конкурсе могут принять участие врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо до **30 августа 2006 г.** прислать по почте или e-mail в конкурсную комиссию заявку на участие, резюме работы объемом не более 2 страниц текста (оформление — см. «Тезисы»). Заявка должна содержать информацию об авторе (фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна, контактный телефон, e-mail) и быть заверена подписью руководителя учреждения. Авторы присланных работ примут участие в постерной сессии конкурса молодых учёных и будут освобождены от уплаты регистрационного взноса.

Адрес: **119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62**

ГУ Научный центр здоровья детей РАМН

Намазова Лейла Сеймуровна

(495) 967-15-66

Телефон:

E-mail: **orgkomitet@nczd.ru**

ТЕЗИСЫ

Для публикации тезисов необходимо перевести сумму в размере 150 рублей* на расчетный счет Общественной организации «Союз педиатров России» либо оплатить регистрационный взнос, в который входит сбор за одну публикацию. Копия платежного поручения об оплате сбора за публикацию тезисов должна быть выслана в адрес Общественной организации «Союз педиатров России» с указанием на бланке платёжного поручения фамилии первого автора и названия мероприятия. Оплаченные тезисы должны поступить в Оргкомитет не позднее **30 июня 2006 г.** по почте (обязательно с приложением дискеты!) или по e-mail (с пометкой «Тезисы Конференции педиатров России»).

Адрес: **119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62**

ГУ Научный центр здоровья детей РАМН

Антонова Елена Вадимовна

(495) 967-15-66, 134-30-83

Телефон:

E-mail: **orgkomitet@nczd.ru**

* Работы, присланные до 31 мая 2006 г., публикуются бесплатно.

Требования к оформлению тезисов

Текст должен быть напечатан в редакторе MSWord, шрифтом Times New Roman 11, через один интервал и уместиться в рамку размером 130 мм x 175 мм. Название работы печатается в верхнем регистре без сокращений. С новой строки указываются фамилии авторов (инициалы ставятся после фамилии), с новой строки — полное официальное название учреждения и город. Текст тезисов должен иметь следующую структуру: «Актуальность», «Цель исследования», «Пациенты и методы», «Результаты», «Заключение». В названии файла указываются фамилия первого автора и город, набранные без пробелов латинскими буквами. Если от одного автора или группы авторов направляется более одной работы, то в конце названия файла ставится цифра 1, 2, 3 (например: IvanovMoscow1).

Работы, присланные по факсу, без дискеты или оформленные не в соответствии с данными требованиями, а также позже установленного срока приниматься не будут. Оргкомитет вправе отказать в публикации материалов, не соответствующих тематике Конференции или имеющих рекламную направленность. В перечисленных случаях оплата за публикацию тезисов не возвращается.

Лучшие, по мнению научных консультантов, тезисы будут отмечены логотипом Союза педиатров России, а их авторы получат возможность представить свои работы на постерной сессии Конференции.

ГОСТИНИЦА

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице. Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос. Заявки на бронирование мест в гостинице принимаются не позднее **08 сентября 2006 г.** Вопросами бронирования гостиниц для участников Конференции занимается туристическая компания «Интел Сервис Центр»:

Адрес: **117912, Москва, Ленинский проспект, 29,**

офисы 401–408

Компания «Интел Сервис Центр»

Клебанова Ирина

(495) 956-44-22

Телефон:

Факс: **(495) 956-22-44**

E-mail: **iklebanova@intelservice.ru**