

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО И МИГРЕНЬ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЁСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ: РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ, ВЛИЯНИЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЗАКРЫТИЯ

А.В. Белопасова¹, А.О. Чечеткин¹, В.Д. Мережко²

¹ Научный центр неврологии, Москва, Россия;

² Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Мигрень — хроническое нейрососудистое заболевание с высокой распространённостью и медико-социальной значимостью. Несмотря на более чем полувековую историю изучения заболевания, патогенез мигрени до конца не раскрыт. Результаты отдельных исследований демонстрируют взаимосвязь мигрени с наличием открытого овального окна и шунтирующего кровотока справа налево. **Цель исследования** — уточнение распространённости и клинических характеристик мигрени, а также влияния эндоваскулярной установки окклюдера открытого овального окна на течение мигрени в когорте пациентов, перенёсших ишемический инсульт по механизму парадоксальной эмболии вследствие функционально значимого открытого овального окна.

Методы. Обследовано 97 пациентов в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст $32,29 \pm 2,19$ года; 70,8% женщин), проходивших обследование в Научном центре неврологии с января 2018 по октябрь 2023 года. Все пациенты перенесли ишемический инсульт по механизму парадоксальной эмболии, ассоциированный с наличием открытого овального окна и шунтом высокой функциональной значимости. Всем пациентам проводилась оценка состояний, ассоциированных с наличием открытого овального окна — мигрени с аурой и без ауры, уточнялись характеристики головной боли и влияние мигрени на социальную адаптацию. Эндоваскулярное вмешательство проведено 61 пациенту. Получены данные динамического обследования 36 пациентов, из них у 24 пациентов с мигренью были оценены характеристики головной боли до и после закрытия овального окна. **Результаты.** Среди когорты пациентов с открытым овальным окном с функционально значимым шунтом, перенёсших ишемический инсульт, распространённость мигрени составила 39,2% (без ауры — у 21 человека, или 55%; с аурой — у 17, или 45%), соотношение женщин и мужчин 1,9:1. Частота приступов головной боли составила 4 [1; 7] дня в месяц. Через 6 месяцев после установки окклюдера овального окна у пациентов с мигренью выявлено достоверное снижение частоты приступов головной боли с 4 [2; 24] до 2 [1; 5] дней в месяц ($p=0,009$); сокращение интенсивности боли с 7 [7; 9] до 3 [3; 7] баллов по визуальной аналоговой шкале оценки боли ($p=0,0001$); уменьшение степени влияния мигрени на повседневную активность пациентов с 20 [6; 89] до 17 [2; 26] баллов ($p=0,019$) согласно опроснику MIDAS. **Заключение.** Настоящее исследование подтвердило высокую распространённость мигрени в когорте пациентов с открытым овальным окном. Установка окклюдера привела к уменьшению частоты и интенсивности головной боли, уменьшению влияния мигрени на социальную адаптацию. Ограничением исследования стали небольшое число пациентов и отсутствие данных по остаточному шунтирующему кровотоку.

Ключевые слова: открытое овальное окно; мигрень; мигрень с аурой; ишемический инсульт; парадоксальная эмболия; право-левый шунт; установка окклюдера овального окна.

Для цитирования:

Белопасова А.В., Чечеткин А.О., Мережко В.Д. Открытое овальное окно и мигрень у пациентов, перенёсших ишемический инсульт: распространённость, патогенетическая взаимосвязь, влияние эндоваскулярного закрытия. *Клиническая практика*. 2024;15(3):49–59. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract634497>

Поступила 21.07.2024

Принята 07.08.2024

Опубликована online 07.08.2024

PATENT FORAMEN OVALE AND MIGRAINE IN ISCHEMIC STROKE PATIENTS: INCIDENCE, PATHOGENETIC INTERRELATION AND THE EFFECTS OF ENDOVASCULAR CLOSURE

A.V. Belopasova¹, A.O. Chechetkin¹, V.D. Merezkhko²

¹ Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

² Tver State Medical University, Tver, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Migraine is a chronic neurovascular disease with high incidence rate and medical-social significance. Despite more than half a century of studying the disease, the pathogenesis of migraine is not yet completely clear. The results of separate research works demonstrate the inter-relation of migraine with the presence of patent foramen ovale and circulation shunting from the right side to the left one. **AIM:** Detailing the incidence rates and the clinical characteristics of migraine, as well as the effects of endovascular installation of the occluding device into the patent foramen ovale in terms of migraine course in a cohort of patients that had an ischemic stroke episode according to the mechanism of paradoxical embolism due to having a functionally significant patent foramen ovale.

METHODS: The examined population included 97 patients aged from 18 to 50 years old (mean age 32.29 ± 2.19 years; 70.8% females), undergoing examination procedures at the Research Center of Neurology from January 2018 until October 2023. All the patients previously had an ischemic stroke that had involved the mechanism of paradoxical embolism, associated with the presence of patent foramen ovale and high functional significance shunting. All the patients underwent an assessment of their conditions associated with the presence of a patent foramen ovale — migraine with or without aura, other procedures included the detailing of headache characteristics and of the effects of migraine on social adaptation. The endovascular intervention was performed in 61 patients. Dynamic follow-up data were obtained for 36 patients, of which 24 migraine patients had an assessment of headache characteristics before and after the foramen ovale closure. **RESULTS:** Within the cohort of patients with patent foramen ovale accompanied with functionally significant shunting and with a previous episode of ischemic stroke, the incidence of migraine was 39.2% (no aura — 21 patients or 55%; with aura — 17, or 45%), while the proportions of women and men being 1.9:1. The rate of headache attacks was 4 [1; 7] days per month. In 6 months after the installation of the foramen ovale occluder, migraine patients were showing a significant decrease in the rate of headache onsets from 4 [2; 24] to 2 [1; 5] days a month ($p=0.009$); a decrease was reported for pain intensity from 7 [7; 9] to 3 [3; 7] points of the visual analogue scale for pain ($p=0.0001$) along with a decrease in the degree of migraine affecting the patients' everyday activity from 20 [6; 89] to 17 [2; 26] points ($p=0.019$) of the MIDAS questionnaire. **CONCLUSION:** The present research has confirmed the high incidence found in a cohort of patients with patent foramen ovale. Installation of the occluder resulted in a decrease in the rate and intensity of headache along with a decrease of migraine affecting the social adaptation. The research limitations were a small number of patients and the absence of data on the residual shunting circulation.

Keywords: patent foramen ovale; migraine; migraine with aura; ischemic stroke; paradoxical embolism; right-left shunt; patent foramen ovale closure.

For citation:

Belopasova AV, Chechetkin AO, Merezkhko VD. Patent foramen ovale and migraine in ischemic stroke patients: incidence, pathogenetic interrelation and the effects of endovascular closure. *Journal of Clinical Practice*. 2024;15(3):49–59. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract634497>

Submitted 21.07.2024

Revised 07.08.2024

Published online 07.08.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Мигрень — распространённое неврологическое заболевание (у 12–15% населения), патогенез которого до конца не раскрыт [1, 2]. На протяжении последних десятилетий изучаются факторы, предрасполагающие к развитию цефалгии, одним из которых является наличие открытого овального отверстия.

Открытое овальное окно — форма внутрисердечной коммуникации, анатомически представляющая собою отверстие, расположенное в центральной части межпредсердной перегородки. Открытое овальное окно — рудимент нормального кровообращения эмбриона, который в норме должен закрываться к первому году жизни ребёнка, однако остаётся незаращённым у 1/4 населения [3]. Морфологическая вариабельность касается как размеров, так и формы овального окна — от простого отверстия, прикрытого заслонкой, до длинного извилистого прохода. Строение открытого овального окна определяет степень шунтирующего кровотока, проходящего через отверстие, который может варьировать от малого до значительного. Диагностика открытого овального окна проводится с помощью трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии. Для уточнения степени шунтирующего кровотока применяется микропузырьковый тест с внутривенным введением контрастного вещества (чаще всего аэрированный физиологический раствор), позволяющий проводить количественную оценку выраженности шунта путём подсчёта числа сигналов от микропузырьков. Наиболее распространённой и информативной пробой для проведения микропузырькового теста является транскраниальная доплерография с оценкой эмболических воздушных сигналов в средних мозговых артериях [4, 5].

Впервые связь между открытым овальным окном и мигренью описали S.M. Del и соавт. [6] в 1998 году. Авторы обнаружили, что частота открытого овального окна у пациентов с мигренью была значительно выше, чем у здоровых людей. Позже в ряде исследований подтверждалось, что частота встречаемости мигрени среди лиц с открытым овальным окном в 2–3 раза выше, чем в популяции в целом [7–10], и коррелирует с размером шунтирующего кровотока [11]. Кроме возможной взаимосвязи с инициацией приступов мигрени, открытое овальное окно играет роль в развитии инсульта по механизму парадоксальной эмболии. У пациентов молодого возраста с криптогенным

ишемическим инсультом и мигренью с аурой распространённость открытого овального окна достигает 93% [12, 13].

Механизм влияния право-левого шунтирующего кровотока на инициацию приступа мигрени до конца не раскрыт. Согласно одной из гипотез, 5-гидрокситриптами (5-НТ, или серотонин), содержащийся в тромбоцитах, имеет одно из ведущих значений в развитии мигрени. В норме практически весь серотонин из венозной крови удаляется путём разрушения в лёгких. При наличии открытого овального окна предполагается, что прохождение тромбоцитов через узкое отверстие овального окна провоцирует гиперагрегацию тромбоцитов с выделением серотонина и других вазоактивных медиаторов в периферической крови. Высокие концентрации 5-НТ вызывают вазоконстрикцию менингеальных артерий с симптомами ауры, тогда как меньшие концентрации 5-НТ способствуют вазодилатации за счёт синергизма действия с оксидом азота (NO) и простагландинами, стимулируют болевые ноцицепторы пиальных артерий, что приводит к развитию фазы головной боли [14]. Альтернативная гипотеза рассматривает в качестве предиктора развития приступа мигрени снижение сатурации кислорода в крови вследствие право-левого сброса. Исследование T. Takano и соавт. [15] показало, что распространяющаяся корковая депрессия связана с тяжёлой гипоксией, тогда как повышение парциального давления кислорода (pO_2) сокращает её продолжительность. Согласно третьей гипотезе, развитие распространяющейся деполяризации связано с микроэмболией кортикальных артерий. Исследования на животных, проведённые М.А. Moskowitz и соавт. [16] в лаборатории Гарвардского университета, показали, что воздух и агрегаты тромбоцитов, введённые 28 мышам непосредственно в сонные артерии, инициируют распространяющуюся кортикальную депрессию. При введении воздушных микроэмболов (<10 мкм в диаметре), микросфер полистирола (10 мкм) и частиц холестерина (<70 мкм) микроэмболия спровоцировала распространяющуюся корковую депрессию у 16 (57%) животных. У некоторых мышей ишемические изменения были обнаружены в корковых нейронах без очаговых изменений при нейровизуализации. Более мелкие эмболы (<10 мкм в диаметре) вызывали быстрые и преходящие эпизоды распространяющейся корковой депрессии, связанные с существенным снижением кортикальной перфузии. Крупные эм-

болы (<70 мкм) с большей вероятностью вызывали микроинфаркты, однако последние не были обнаружены при визуализации мозга, но верифицированы при гистологическом исследовании. Авторы делают вывод, что большинство эмболов слишком малы и быстро подвергаются спонтанному лизису, вызывая тем самым события деполяризации без возникновения клинически значимой ишемии. Напротив, более крупные эмболы, устойчивые к лизису, могут становиться причиной корковых микроинфарктов [17].

Эндоваскулярное закрытие овального окна с помощью специальных устройств-окклюдеров — основной метод лечения функционально значимого овального окна. В 1992 году впервые было выполнено чрескожное закрытие открытого овального окна пациенту с ишемическим инсультом по механизму парадоксальной эмболии [18]. В 2000 году P.T. Wilmschurst с колл. [19] впервые сообщили о преимуществах закрытия открытого овального окна у пациентов с мигренью. К настоящему времени проведено большое количество обсервационных исследований реальной клинической практики [20–24] и несколько крупных рандомизированных контролируемых исследований, в частности MIST (Migraine Intervention With STARFlex Technology), PRIMA (PRIMA PFO Migraine Trial) и PREMIUM (Prospective, Randomized Investigation to Evaluate Incidence of Headache Reduction in Subjects With Migraine and PFO Using the AMPLATZER PFO Occluder to Medical Management) [20–22], которые продемонстрировали противоречивые результаты относительно влияния закрытия овального окна на течение мигрени.

В России эндоваскулярная установка окклюдера для закрытия овального окна с целью вторичной профилактики ишемического инсульта по механизму парадоксальной эмболии проводится с 2018 года, однако оценки распространённости мигрени среди пациентов с открытым овальным окном и влияния установки окклюдера овального окна на течение цефалгии до настоящего времени не проводилось.

Цель исследования — уточнение распространённости и клинических характеристик мигрени, а также влияния эндоваскулярной установки окклюдера открытого овального окна на течение мигрени в когорте пациентов, перенёсших ишемический инсульт по механизму парадоксальной эмболии вследствие функционально значимого открытого овального окна.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное нерандомизированное открытое исследование по оценке влияния установки окклюдера открытого овального окна на течение мигрени среди российской когорты пациентов.

Критерии соответствия

Критерии включения: в группу I — пациенты, перенёсшие ишемический инсульт по механизму парадоксальной эмболии; в группу II — пациенты, перенёсшие ишемический инсульт по механизму парадоксальной эмболии, прошедшие процедуру закрытия открытого овального окна, с мигренью в анамнезе.

Критерии невключения: пациенты, у которых имелась конкурирующая причина развития инсульта; другое неврологическое или психическое заболевание; сопутствующая тяжёлая соматическая патология; гемиплегическая мигрень или кластерная головная боль в анамнезе; профилактическое лечение мигрени (таблетированными или инъекционными препаратами) за 3 месяца до включения в исследование.

Критерии исключения: приверженность к ведению дневника головной боли менее 80%; отказ от повторного визита к неврологу после установки окклюдера открытого овального окна.

Условия проведения

В исследование включены 97 пациентов в возрасте от 18 до 50 лет (39 женщин и 56 мужчин, средний возраст $32,29 \pm 2,19$ года), проходивших обследование в ФГБНУ «Научный центр неврологии» с января 2018 по октябрь 2023 года. Все пациенты перенесли ишемический инсульт по механизму парадоксальной эмболии, ассоциированный с наличием открытого овального окна с умеренным и выраженным межпредсердным шунтирующим кровотоком.

Описание медицинского вмешательства

Степень шунтирующего кровотока справа на лево определялась с помощью транскраниальной доплерографии с введением контрастного препарата — взболтанной смеси 9 мм 0,9% физиологического раствора и 1 мл воздуха. Степень шунтирования рассчитывалась по количеству регистрируемых микроэмболических сигналов: нет шунта — 0 микроэмболических сигналов; незначительная — от 1 до 20 микроэмболических сигналов; умеренная — более 20 микроэмболических сигналов

без эффекта «занавеса»; выраженная — «занавес» из микроэмболических сигналов, где единичный сигнал не может быть распознан в спектре кровотока [7].

Оценка взаимосвязи перенесённого инсульта с выявленным открытым овальным окном проводилась согласно шкале риска парадоксальной эмболии (Risk of Paradoxal Embolism, RoPE). Среднее значение шкалы RoPE в группе составило $8,3 \pm 1,09$ балла, что подтверждает высокую (84%) вероятность взаимосвязи ишемического инсульта с наличием открытого овального окна [23].

У всех пациентов проводилась оценка состояний, ассоциированных с открытым овальным окном, при наличии мигрени с аурой (МА) и без ауры (МбА). Диагноз мигрени устанавливался в соответствии с Международной классификацией головной боли, бета-версия (3-е издание, 2018, МКГБ 3 бета) [24]. При наличии мигрени пациентов включали в первую исследовательскую группу: ишемический инсульт + открытое овальное окно + мигрень (группа I, ИИ+ООО+Мигрень). Алгоритм отбора пациентов представлен на рис. 1.

После подтверждения парадоксальной эмболии всем пациентам была рекомендована постановка окклюдера открытого овального окна с целью вторичной профилактики инсульта. Эндovasкулярное вмешательство проведено 61 пациенту. После установки окклюдера пациенты в течение 6 месяцев принимали двойную антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота + клопидогрел), а затем, согласно Европейским рекомендациям Общества эндovasкулярных хирургов по ведению пациентов с открытым овальным окном (2019), — только ацетилсалициловую кислоту в дозировке 75–100 мг/сут [25]. Спустя 6 месяцев после закрытия овального окна проводилась повторная встреча с пациентами для оценки соматического и неврологического статуса.

На момент написания статьи получены данные динамического обследования 36 пациентов с ишемическим инсультом и установленным окклюдером открытого овального окна, из них 24 пациента с мигренью, которые составили вторую исследовательскую группу: ишемический инсульт + открытое овальное окно + окклюдер + мигрень (группа II,

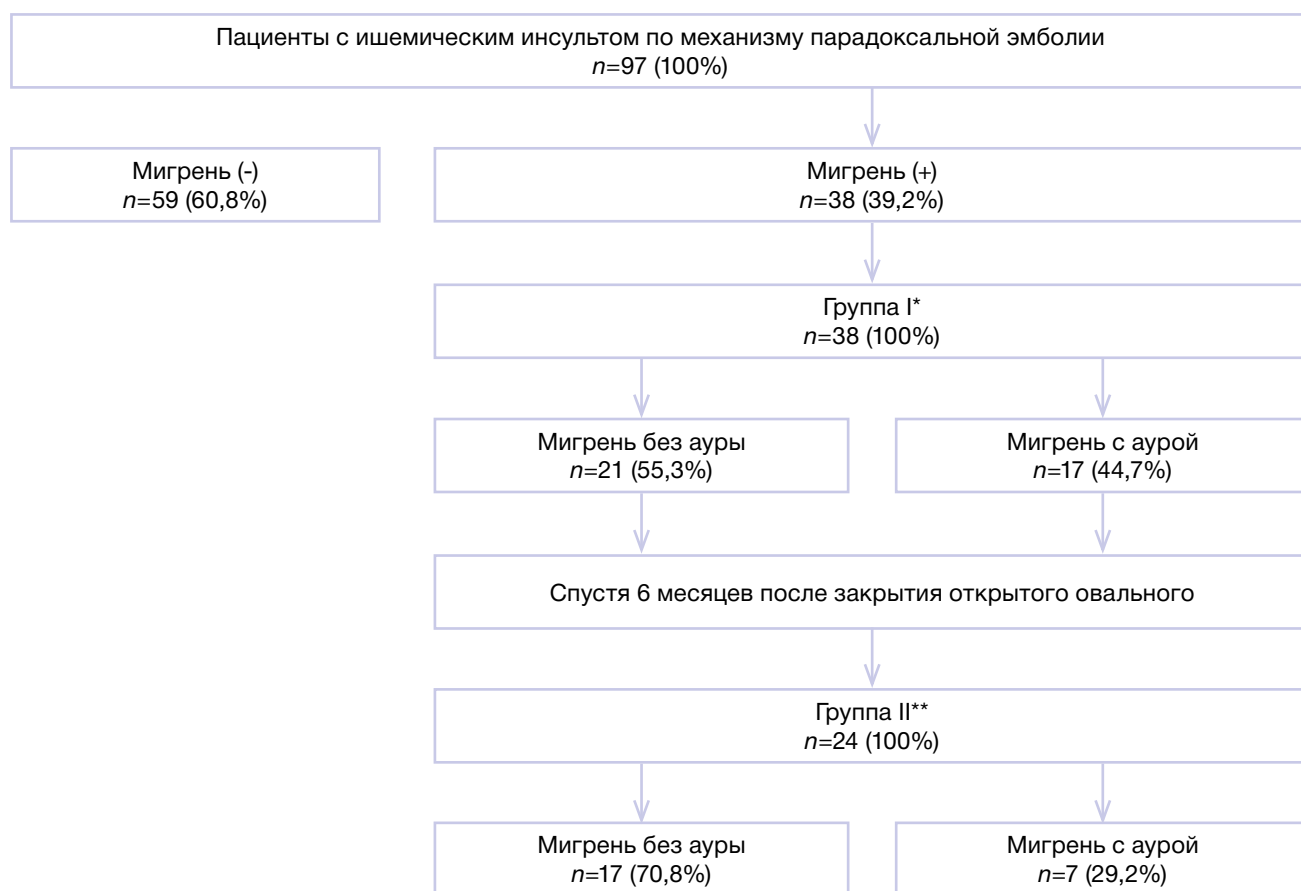


Рис. 1. Блок-схема алгоритма распределения пациентов в исследовательские группы.

Примечание. * Группа I — ишемический инсульт + открытое овальное окно + мигрень. ** Группа II — ишемический инсульт + открытое овальное окно + окклюдер + мигрень.

ИИ+ООО+Окклюдер+Мигрень), где оценивались характеристики цефалгии до и после эндоваскулярного закрытия овального окна.

Методы регистрации исходов

Пациенты основных групп заполняли стандартную анкету с указанием демографических данных, клинических особенностей течения мигрени (длительность заболевания, частота приступов за последний месяц, интенсивность приступов по визуальной аналоговой шкале), сведений о наличии сосудистых факторов риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, приём оральных контрацептивов) и перенесённых или хронических заболеваний.

Частота и клинические характеристики приступов мигрени оценивались с помощью бумажной или электронной версии дневника головной боли, который пациент заполнял в течение 3 месяцев до установки окклюдера открытого овального окна и в течение 3 месяцев после закрытия овального окна. Дневник заполнялся ежедневно и соответствовал минимум 80% приверженности к его ведению.

С целью оценки качества жизни и влияния мигрени на повседневную активность и трудоспособность все пациенты дважды (до и через 6 месяцев после установки окклюдера) заполняли опросник MIDAS (Migraine Disability Assessment). Согласно опроснику, количество набранных баллов от 0 до 5 соответствует малой интенсивности боли, отсутствию или минимальному снижению повседневной активности; 6–10 баллов — умеренной/выраженной боли, незначительному ограничению повседневной активности; 11–20 баллов — сильной боли, выраженному ограничению повседневной активности; от 20 баллов и выше — сильной боли, значительному снижению повседневной активности [26].

Исходы исследования

Конечной точкой исследования было изменение интенсивности, количества дней с головной болью и уровня социальной дезадаптации пациента через 6 месяцев после установки окклюдера открытого овального окна.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол заседания № 1-4/22 от 19.01.2022). Каждый пациент подписал добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23.0. Основной описательной статистикой для категориальных и порядковых переменных были частота и доля (n , %), для нормального распределения количественных переменных — среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$), для данных, распределение которых не соответствовало нормальному, — медиана и 1–3-й квартили (Me [Q25%; Q75%]). Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполнялся с помощью критерия Манна–Уитни. Нулевую гипотезу отклоняли при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Среди 97 пациентов с ишемическим инсультом по механизму парадоксальной эмболии у 38 (39,2%) диагностирована мигрень, из них 21 (55,3%) с МБА и 17 (44,7%) с МА; соотношение женщин и мужчин — 1,9:1. Частота дней с головной болью в месяц составила 4 [1; 7], что соответствует критериям редкой эпизодической мигрени. Основные характеристики головной боли соответствовали средне-популяционным (табл. 1).

В группу II (ИИ+ООО+Окклюдер+Мигрень) вошли 24 пациента с мигренью с/без ауры. При дальнейшем анализе оценки динамики мигрени после установки окклюдера открытого овального окна выделение подгрупп МА и МБА не проводилось из-за недостаточной мощности исследовательской группы (табл. 2).

Основные результаты исследования

По результатам анализа зависимых выборок (до и после установки окклюдера) выявлено достоверное снижение частоты приступов мигрени с 4 [2; 24] до 2 [1; 5] дней в месяц ($p=0,009$); сокращение интенсивности головной боли с 7 [7; 9] до 3 [3; 7] баллов по ВАШ ($p=0,0001$) (рис. 2). Статистически значимо уменьшилась степень влияния мигрени на повседневную активность пациентов с 20 [6; 89] до 17 [2; 26] баллов ($p=0,019$), согласно опроснику MIDAS (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на значительное количество проведённых исследований по изучению взаимосвязи мигрени, наличия открытого овального окна и его эндоваскулярного закрытия, к настоящему вре-

Таблица 1

Клинические характеристики мигрени у пациентов группы I (ИИ+ОО+Мигрень)

Характеристика	Пациенты с мигренью n=38 (100%)	Мигрень без ауры n=21 (55,3%)	Мигрень с аурой n=17 (44,7%)
Средний возраст, лет (M±SD)	35,76±1,41	33,67±1,93	38,50±1,90
Возраст начала головной боли, лет (Me [Q25%; Q75%])	20,06±1,78	21,72±2,43	18,07±2,61
Стаж головной боли, лет (Me [Q25%; Q75%])	16,12±1,85	13,17±2,38	19,67±2,70
Женщины, n (%)	25 (66)	13 (62)	12 (71)
Мужчины, n (%)	13 (34)	8 (38)	5 (29)
Наследственный анамнез, n (%)	22 (57)	13 (62)	9 (53)
Частота дней с мигренью в месяц (Me [Q25%; Q75%])	4 [1; 7]	4 [1; 5]	4 [1; 12]
Интенсивность головной боли (ВАШ), балл (Me [Q25%; Q75%])	6 [5; 7]	6 [6; 7]	6 [5; 6]
MIDAS, балл (Me [Q25%; Q75%])	20 [5; 49]	25 [5; 49]	18 [6; 39]

Таблица 2

Демографические и клинические характеристики пациентов группы II (ИИ+ОО+Окклюдер+Мигрень) до установки окклюдера открытого овального окна

Характеристики n=24		Показатель
Женщины, n (%)		17 (71)
Возраст, лет (Me [Q25%; Q75%])		36 [30; 43]
Мигрень с аурой, n (%)		7 (29)
Количество дней с головной болью в месяц (Me [Q25%; Q75%])		4 [2; 24]
Интенсивность боли по ВАШ, балл (Me [Q25%; Q75%])		7 [7; 9]
Степень дезадаптации по MIDAS (Me [Q25%; Q75%])		20 [6; 89]
Особенности межпредсердной перегородки, n (%)	норма	14 (59)
	гипермобильность	2 (8)
	аневризма	8 (33)
Степень шунтирования по данным транскраниальной доплерографии, n (%)	незначительная	-
	умеренная/выраженная	24 (100)

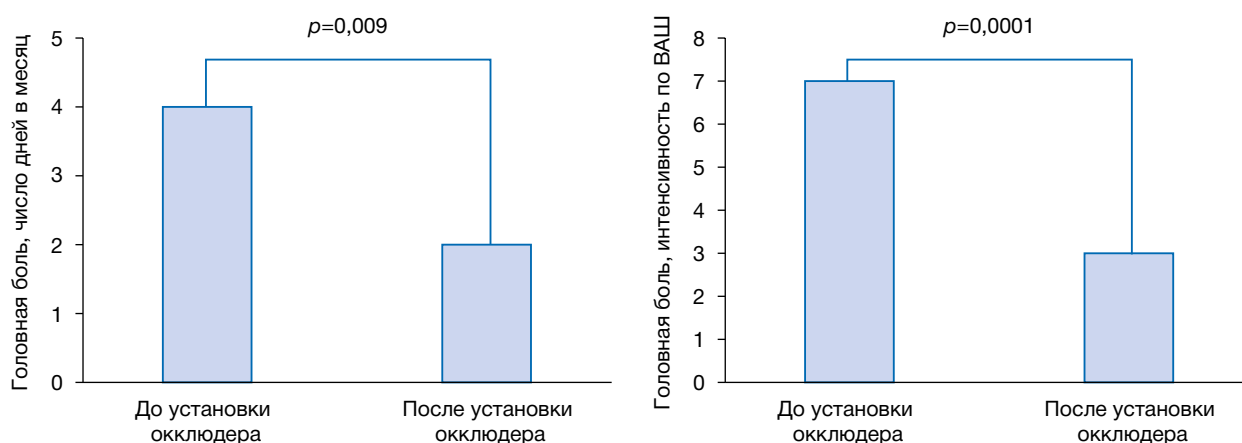


Рис. 2. Динамика частоты и интенсивности головной боли до и после установки окклюдера овального окна.

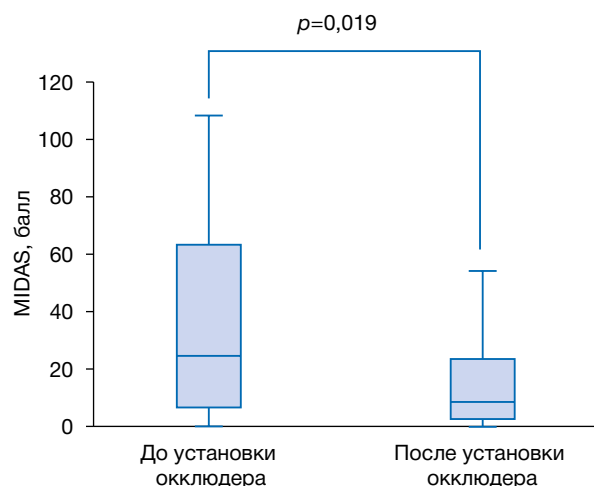


Рис. 3. Динамика уровня социальной дезадаптации пациентов с мигренью до и после установки окклюдера овального окна.

мени не существует однозначного мнения относительно общности патогенеза данных состояний. Учитывая широкую распространённость обеих нозологий, высока вероятность обоих заболеваний (коморбидности) у одного индивидуума.

В нашей работе подтверждён тезис о высокой распространённости мигрени у пациентов с открытым овальным окном: около 40% участников исследования страдали цефалгией, что соответствует данным P.T. Wilmshurst [11], согласно которым частота встречаемости мигрени при открытом овальном окне с умеренным шунтом составила 25%, при выраженном шунте — 53%.

Распространённость пациентов с МА и МБА в нашей выборке составила 45% и 55% соответственно, тогда как открытое овальное окно, по литературным данным, было ассоциировано преимущественно с классической мигренью (распространённость мигрени с аурой среди пациентов с открытым овальным окном в диапазоне 46–88%) [27, 28].

В проведённом исследовании соотношение женщин и мужчин составило 1,9/1, тогда как особенностью мигрени является превалирование в женской популяции с соотношением женщин и мужчин в период пиковой заболеваемости (30–45 лет) 3–4/1 [29].

При оценке клинических характеристик цефалгии особенностей течения заболевания выявить не удалось, что согласуется с результатами проспективного многоцентрового обсервационного исследования SAM (Shunt-Associated Migraine) с участием 460 пациентов, направленного на выявление разницы клинических признаков мигрени в зависимости от наличия право-левого шунтиру-

ющего кровотока. Различий в симптомах заболевания среди пациентов с открытым овальным окном (58%) и без такового (42%) также не выявлено. Авторами сделан вывод, что право-левый шунт, по-видимому, играет роль в инициации приступов мигрени, однако не влияет на их клинические характеристики [30].

Данные реальной клинической практики свидетельствуют о положительном влиянии установки окклюдера овального окна на течение мигрени, подтверждая тем самым общность патогенеза. С начала 2000-х годов проведено более десятка обсервационных исследований, успешно продемонстрировавших уменьшение тяжести и длительности приступов головной боли, количества препаратов, используемых для купирования мигренозных атак, а также улучшение качества жизни по данным шкал HIT-6 и MIDAS у пациентов после установки окклюдера открытого овального окна [31–35]. При этом данные рандомизированных контролируемых исследований не столь однозначны. Целью исследований MIST [20], PRIMA [21] и PREMIUM [22] являлась оценка влияния эндоваскулярной установки окклюдера открытого овального окна на течение мигрени. Хотя в ходе каждого из исследований не удалось достичь первичных конечных точек (устранение мигрени через 6 месяцев в исследовании MIST; снижение ежемесячной частоты мигрени через 9–12 месяцев в исследовании PRIMA; снижение приступов мигрени >50% в течение 1 года в исследовании PREMIUM), при достижении вторичных точек было продемонстрировано преимущество закрытия открытого овального окна, особенно у пациентов с мигренью с аурой.

В нашей работе отмечена положительная динамика цефалгии спустя 6 месяцев после установки окклюдера открытого овального окна, а именно: статистически значимое сокращение частоты дней и снижение интенсивности головной боли; уменьшение степени влияния мигрени на повседневную активность пациентов. Полученные результаты подтверждают эффективность метода аналогично ранее проводимым обсервационным исследованиям. Недостаточная убедительность результатов рандомизированных контролируемых исследований может быть связана с особенностями выборки пациентов с рефрактерной к медикаментозному лечению мигренью, которая часто не поддаётся коррекции, в том числе и немедикаментозными методами. В нашей когорте, как и в других исследованиях реальной клинической практики, преоб-

ладали пациенты с исходно невысокой частотой дней с головной болью, соответствующей эпизодической мигрени.

После установки окклюдера все пациенты получали двойную антитромбоцитарную терапию ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом, таким образом, кроме устранения шунтирующего кровотока проводилась терапия, направленная на уменьшение агрегационных свойств тромбоцитов. Принимая во внимание гиперагрегационную теорию патогенеза мигрени [14], в литературе обсуждается вопрос, с чем связана эффективность эндоваскулярного лечения открытого овального окна — с фактом устранения шунтирующего кровотока, медикаментозным снижением агрегации тромбоцитов в постоперационном периоде либо синергией обоих методов. Так, в исследовании CANOA (клопидогрел для профилактики новой мигрени после транскатетерного закрытия дефекта межпредсердной перегородки) показано, что среди пациентов, перенёсших транскатетерное закрытие дефекта межпредсердной перегородки с помощью устройства Amplatzer, сочетание ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела в течение 3 месяцев после процедуры, по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой, привело к меньшему количеству приступов мигрени в течение 3 месяцев [36]. В ретроспективном исследовании R.J. Sommer и соавт. [37] показано, что успешное ингибирование тииенопиридиновых P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов улучшает течение мигрени у пациентов с открытым овальным окном и является прогностическим маркером эффективности эндоваскулярного закрытия открытого овального окна для профилактики мигрени. Исследователи предлагают использовать чувствительность к тииенопиридиновым антиагрегантам при отборе пациентов с мигренью для будущих исследований по закрытию открытого овального окна.

В январе 2021 года вышли в свет Европейские рекомендации по ведению пациентов с открытым овальным окном и мигренью [38], где регламентировано эндоваскулярное лечение функционально значимого открытого овального окна в случае диагностики у пациента транзиторных ишемических атак или ишемического инсульта по механизму парадоксальной эмболии и сопутствующей мигрени, а также процедура установки окклюдера в качестве «терапии отчаяния» у пациентов с рефрактерной мигренью и выраженным снижением качества жизни. Принимая во внимание изложенные выше

литературные данные, а также собственный клинический опыт в рамках проведённого исследования, выводы коллег представляются обоснованными и рациональными.

Ограничения исследования

Ограничением настоящего исследования стали небольшая выборка пациентов и недостаточный срок динамической оценки течения мигрени после установки окклюдера.

При оценке результатов исследования не были учтены данные о наличии остаточного шунтирующего кровотока. В исследовании E. Ben-Assa с соавт. [8] показана значимость остаточного шунта в течении мигрени. Отсутствие шунта справа налево было связано с уменьшением бремени мигрени более чем на 50% (ОШ 4,60; 95% ДИ 1,30–16,10; $p=0,017$). Кроме того, основная исследовательская группа включала пациентов после ишемического инсульта, поэтому полученные результаты не могут быть проецированы на общепопуляционную когорту пациентов с мигренью и открытым овальным окном.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дальнейшие исследования по изучению влияния эндоваскулярного закрытия овального окна на течение мигрени должны учитывать чувствительность к тииенопиридиновым антиагрегантам, оценивать динамику заболевания в период не менее 12 месяцев после установки окклюдера на фоне приёма и после отмены двойной антиагрегантной терапии. Важным аспектом является оценка безопасности и эффективности процедуры (полное закрытие право-левого шунта или сохранение остаточного шунтирующего кровотока) для лечения этой когорты пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. А.В. Белопасова — разработка концепции, анализ литературы, отбор и обследование пациентов, анализ и интерпретация данных, написание статьи; А.О. Чечеткин — обследование пациентов, сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных, написание

статьи; В.Д. Мережко — анализ литературы, анализ и интерпретация данных, написание статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. A.V. Belopasova — concept development, literature analysis, patient selection and examination, data analysis and interpretation, manuscript writing, data collection; A.O. Chechetkin — examination of patients, data collection, analysis and interpretation of the data obtained, manuscript writing; V.D. Merezko — literature analysis, data analysis and interpretation, manuscript writing. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211–1259. EDN: YGEVZQ doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2
- Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, burden, and comorbidity. *Neurol Clin*. 2019;37(4):631–649. doi: 10.1016/j.ncl.2019.06.001
- Hara H, Virmani R, Ladich E, et al. Patent foramen ovale: Current pathology, pathophysiology, and clinical status. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(9):1768–1776. doi: 10.1016/j.jacc.2005.08.038
- Каршиева А.Р., Чечеткин А.О., Белопасова А.В., Добрынина Л.А. Диагностические критерии определения вида право-левого шунта при контрастной транскраниальной доплерографии у молодых пациентов с ишемическим острым нарушением мозгового кровообращения // *Российский неврологический журнал*. 2023. Т. 28, № 2. С. 38–45. [Karshieva AR, Chechetkin AO, Belopasova AV, Dobrynina LA. Diagnostic criteria for determining the type of the right-to-left shunt using contrast-enhanced transcranial doppler ultrasound in young patients with ischemic stroke/transient ischemic attack. *Russ Neurolog J*. 2023;28(2):38–45]. EDN: IQBLWG doi: 10.30629/2658-7947-2023-28-2-38-45
- Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis*. 2000;10(6):490–496. doi: 10.1159/000016119
- Del SM, Angeli S, Leandri M, et al. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: A case-control study. *Cerebrovasc Dis*. 1998;8:327–330. doi: 10.1159/000015875
- Wammes van der Heijden EA, Tijssen CC, Egberts AC. Right-to-left shunt and migraine: The strength of the relationship. *Cephalalgia*. 2006;26(2):208–213. doi: 10.1111/j.1468-2982.2005.01024.x
- Ben-Assa E, Rengifo-Moreno P, Al-Bawardy R, et al. Effect of residual interatrial shunt on migraine burden after transcatheter closure of patent foramen ovale. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(3):293–302. doi: 10.1016/j.jcin.2019.09.042
- Mas JL, Guillon B, Charles-Nelson A, et al.; CLOSE investigators. Patent foramen ovale closure in stroke patients with migraine in the CLOSE trial. The CLOSE-MIG study. *Eur J Neurol*. 2021;28(8):2700–2707. doi: 10.1111/ene.14892
- Tobis MJ, Azarbal B. Does patent foramen ovale promote cryptogenic stroke and migraine headache? *Tex Heart Inst J*. 2005;32(3):362–365.
- Wilmshurst PT. Migraine with aura and persistent foramen ovale. *Eye (Lond)*. 2018;32(2):184–188. doi: 10.1038/eye.2017.269
- West BH, Nouredin N, Mamzhi Y, et al. Frequency of patent foramen ovale and migraine in patients with cryptogenic stroke. *Stroke*. 2018;49(5):1123–1128. EDN: TJRSYG doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020160
- Sacco S, Harriott AM, Ayata C, et al. Microembolism and other links between migraine and stroke: Clinical and pathophysiologic update. *Neurology*. 2023;100(15):716–726. doi: 10.1212/WNL.000000000000201699
- Borgdorff P, Tangelder GJ. Migraine: Possible role of shear-induced platelet aggregation with serotonin release. *Headache*. 2012;52(8):1298–1318. EDN: RKTMTT doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02162.x
- Takano T, Tian GF, Peng W, et al. Cortical spreading depression causes and coincides with tissue hypoxia. *Nat Neurosci*. 2007;10(6):754–762. doi: 10.1038/nn1902
- Dalkara T, Nozari A, Moskowitz MA. Migraine aura pathophysiology: The role of blood vessels and microembolisation. *Lancet Neurol*. 2010;9(3):309–317. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70358-8
- Nozari A, Dilekoz E, Sukhotinsky I, et al. Microemboli may link spreading depression, migraine aura, and patent foramen ovale. *Ann Neurol*. 2010;67(2):221–229. doi: 10.1002/ana.21871
- Bridges ND, Hellenbrand W, Latson L, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale after presumed paradoxical embolism. *Circulation*. 1992;86(6):1902–1908. doi: 10.1161/01.cir.86.6.1902
- Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, et al. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet*. 2000;356(9242):1648–1651. doi: 10.1016/s0140-6736(00)03160-3
- Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, et al. Migraine intervention with STARFlex Technology (MIST) trial: A prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation*. 2008;117(11):1397–1404. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.727271. Erratum in: *Circulation*. 2009;120(9):e71–72.
- Mirza MR, González-Martín A, Graybill WS, et al. Prospective evaluation of the tolerability and efficacy of niraparib dosing based on baseline body weight and platelet count: Results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. *Cancer*. 2023;129(12):1846–1855. EDN: AVVEJV doi: 10.1002/cncr.34706
- Tobis JM, Charles A, Silberstein SD, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with migraine: The PREMIUM trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(22):2766–2774. EDN: YKCBPL doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1105
- Kent DM, Thaler DE. RoPE study investigators. The risk of paradoxical embolism (RoPE) study: Developing risk models for application to ongoing randomized trials of percutaneous patent foramen ovale closure for cryptogenic stroke. *Trials*. 2011;12:185. EDN: MZWCEU doi: 10.1186/1745-6215-12-185
- Headache classification committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of

- Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211. doi: 10.1177/0333102417738202
25. Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, et al. Evidence Synthesis Team; Eapci Scientific Documents and Initiatives Committee; International Experts. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *Eur Heart J*. 2019;40(38):3182–3195. doi: 10.1093/eurheartj/ehy649
 26. Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, Sawyer J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology*. 2001;56(1):20–28. doi: 10.1212/wnl.56.suppl_1.s20
 27. Kumar P, Kijima Y, West BH, et al. The connection between patent foramen ovale and migraine. *Neuroimaging Clin N Am*. 2019;29(2):261–270. doi: 10.1016/j.nic.2019.01.006
 28. Liboni W, Molinari F, Allais GB, et al. Patent foramen ovale detected by near-infrared spectroscopy in patients suffering from migraine with aura. *Neurol Sci*. 2008;29(Suppl 1):S182–185. doi: 10.1007/s10072-008-0920-7
 29. Buse DC, Loder EW, Gorman JA, et al. Sex differences in the prevalence, symptoms, and associated features of migraine, probable migraine and other severe headache: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Headache*. 2013;53(8):1278–1299. doi: 10.1111/head.12150
 30. Anzola GP, Meneghetti G, Zanferrari C, et al. Is migraine associated with right-to-left shunt a separate disease? Results of the SAM study. *Cephalalgia*. 2008;28(4):360–366. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01539.x
 31. Khessali H, Mojadidi MK, Gevorgyan R, et al. The effect of patent foramen ovale closure on visual aura without headache or typical aura with migraine headache. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(6):682–687. doi: 10.1016/j.jcin.2012.03.013
 32. Vigna C, Marchese N, Inchingolo V, et al. Improvement of migraine after patent foramen ovale percutaneous closure in patients with subclinical brain lesions: A case-control study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(2):107–113. doi: 10.1016/j.jcin.2008.10.011
 33. Rigatelli G, Dell'Avvocata F, Ronco F, et al. Primary transcatheter patent foramen ovale closure is effective in improving migraine in patients with high-risk anatomic and functional characteristics for paradoxical embolism. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(3):282–287. doi: 10.1016/j.jcin.2009.11.019
 34. Kimmelstiel C, Gange C, Thaler D. Is patent foramen ovale closure effective in reducing migraine symptoms? A controlled study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;69(5):740–746. doi: 10.1002/ccd.21025
 35. He Q, Zhang Y, Wang F, et al. Impact of right-to-left shunt and transcatheter closure on the clinical features of migraine. *Int J Neurosci*. 2020;130(3):270–275. EDN: FUAQB doi: 10.1080/00207454.2019.1672681
 36. Wintzer-Wehekind J, Horlick E, Ibrahim R, et al. Effect of clopidogrel and aspirin vs aspirin alone on migraine headaches after transcatheter atrial septal defect closure: One-year results of the CANOA randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2021;6(2):209–213. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4297
 37. Sommer RJ, Nazif T, Privitera L, Robbins BT. Retrospective review of thienopyridine therapy in migraineurs with patent foramen ovale. *Neurology*. 2018;91(22):1002–1009. doi: 10.1212/wnl.00000000000006572
 38. Capodanno D, Valgimigli M, Byrne R, Kunadian V. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. Part II: Decompression sickness, migraine, arterial deoxygenation syndromes and select high-risk clinical conditions. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1545–1553. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1070

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Белопасова Анастасия Владимировна, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 125367, Москва,
Волоколамское ш., д. 80;
ORCID: 0000-0003-3124-2443;
eLibrary SPIN: 3149-3053;
e-mail: belopasova@neurology.ru

Соавторы:

Чечеткин Андрей Олегович, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-8726-8928;
eLibrary SPIN: 9394-6995;
e-mail: chechetkin@neurology.ru

Мережко Виктор Дмитриевич;
ORCID: 0009-0001-7982-8956;
e-mail: merezhko.vitya@yandex.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Anastasia V. Belopasova, MD, PhD;
address: 80 Volokolamskoye shosse,
125367 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0003-3124-2443;
eLibrary SPIN: 3149-3053;
e-mail: belopasova@neurology.ru

Co-authors:

Andrey O. Chechetkin, MD, PhD;
ORCID: 0000-0002-8726-8928;
eLibrary SPIN: 9394-6995;
e-mail: chechetkin@neurology.ru

Viktor D. Merezko;
ORCID: 0009-0001-7982-8956;
e-mail: merezhko.vitya@yandex.ru