

УДК 616.8-009.7

Никитина А.А.,

студент

2 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

Новгородова Е.А.,

студент

2 курс, Медико-биологический факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

ЗРИТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ДЕТСКОЙ МИГРЕНЬЮ

***Аннотация:** Мигрень - сложное неврологическое расстройство с частично неизвестными патофизиологическими механизмами. Распространенность в детском возрасте составляет от 7,7 до 17,8 %, представляя собой наиболее частой первичной головной болью. В половине случаев мигрень сопровождается или предшествует различным неврологическими нарушениями, среди которых наиболее известна зрительная аура. В литературе описаны и другие состояния, такие как синдром Алисы в стране чудес и синдром визуального снега, которые характеризуются визуальными проявлениями и часто ассоциируются с мигренью. Цель данного обзора - описать спектр зрительных нарушений при детской мигрени и их патофизиологические механизмы.*

***Ключевые слова:** мигрень; педиатрия; детство; синдром Алисы в стране чудес; синдром визуального снега; патофизиология*

***Abstract:** Migraine is a complex neurologic disorder with partially unknown*

pathophysiologic mechanisms. The prevalence in childhood ranges from 7.7% to 17.8%, representing the most frequent primary headache. In half of the cases, migraine is accompanied or preceded by various neurological disorders, among which visual aura is the best known. Other conditions such as Alice in Wonderland syndrome and visual snow syndrome have been described in the literature, which are characterized by visual manifestations and are often associated with migraine. The purpose of this review is to describe the spectrum of visual disturbances in pediatric migraine and their pathophysiologic mechanisms.

Keywords: *migraine, pediatric, childhood, alice in wonderland, visual snow syndrome, pathophysiology.*

Введение. Детская мигрень - частое неврологическое расстройство, которое поражает детей и подростков в процентном соотношении, увеличивающемся с возрастом от 7,7 до 17,8 %, с преобладанием женского пола, начиная с пубертатного периода [1]. Мигрени могут предшествовать или сопровождаться преходящими неврологическими симптомами, называемыми аурой, которая встречается у 1,6% детей, страдающих мигренью. В двух третях случаев основным симптомом ауры является визуальный [2]. Зрительная аура представляет собой гетерогенное проявление и в значительной степени изучена как у взрослых, так и у детей [3]. В 1952 году Каро Вольфрам Липпман описал семь случаев со сложной симптоматикой, которые 3 года спустя были определены как синдром Алисы в Стране чудес (САСЧ) в честь персонажа Льюиса Кэрролла психиатром Джоном Тоддом [4]. САСЧ характеризуется преходящими зрительными галлюцинациями и временно-пространственными дисперсиями, а также дереализацией, предшествующей приступу мигрени. Визуальный снежный синдром (ВСС) характеризуется непрерывным и неотступным видением точек по всему полю зрения, похожее на неправильно запрограммированный аналоговый телевизор. В 40 % случаев это расстройство встречается с детства [5].

Цель нашего обзора - описать спектр зрительных нарушений, связанных с детской мигренью, и подчеркнуть, что они имеют общие патофизиологические механизмы с мигренью.

Патофизиология

В 1940-х годах исследования на животных моделях позволили предположить, что механизм, лежащий в основе мигренозной ауры является кортикальная распространяющаяся депрессия (КРД) - волна деполяризации, следующая за гиперактивацией коры, которая идет от задних отделов мозга к передним с первоначальным вовлечением зрительной коры [6]. Однако это никогда не было продемонстрировано на людях, и связь между аурой и КРД является лишь гипотетической.

Скорость волны деполяризации составляла 3 мм/с, а прогрессирующее вовлечение коры головного мозга не объясняет продолжительность ауры 180 мин. Некоторые авторы предположили, что одновременное присутствие различных симптомов ауры может быть связано с различными механизмами, при этом таламус играет ключевую роль [7]. Следует учитывать вклад других областей, таких как энторинальная кора. Олесен и др. изучали зрительную ауру с помощью внутриартериальной инфузии Хе-133 и описали начальную гиперемию, за которой последовало снижение кровотока, начиная с затылочной части по направлению к передним отделам, не связанное с ишемией. Эти данные позволили предположить, что мигренозная аура (МА) является одновременно нейрональным и сосудистым феноменом [8], причем изменения начинаются в центральном поле зрения и распространяются к периферии. Для изучения прогрессирования зрительной ауры в функциональных магнитно-резонансных исследованиях использовалась методика BOLD (зависимость от уровня кислорода в крови) во время зрительных стимулов.

Прогрессирование симптомов зрительной ауры было связано с увеличением и последующим уменьшением BOLD-сигнала, который начинается от экстрастриатной области V3A и переходит в зрительную часть коры головного мозга. Также было замечено, что положительные или отрицательные симптомы ауры коррелируют с изменением BOLD в зрительной коре. Гетерогенность зрительной ауры не объясняется отдельными патофизиологическими механизмами и может быть вызвана различными формами поведения КРД или различными дополнительными вовлечениями зрительной коры [9].

Выдвигались различные гипотезы о патофизиологии САСЧ, такие как дисфункция коры вследствие гипоперфузии головного мозга, энцефалита или эпилептической активности. Основной зоной САСЧ, по-видимому, является ТРО-С (temporo-parietal-occipital carrefour), которая расположена между теменно-затылочной, височно-затылочной и височно-теменной корой, где происходит интеграция зрительной, соматосенсорной и вестибулярной информации. Ключевыми областями ТРО-С являются угловая извилина, которая активируется у всех пациентов с комплексными сенсорными нарушениями, и ТЗУ (теменно-затылочный узел), участвующий в нестандартном пространственном познании [10].

Искажение тела, возможно, связано со стимуляцией задней теменной коры или гипоперфузией задней недоминантной теменной доли. В исследованиях с использованием ОФЭКТ [11] и других методов ядерной медицины сообщалось о гипоперфузии височно-затылочной и перисильвиевой областей, фронтопариетальной и лобной областей при микропсии, а гипоперфузия фронтотемпорального оперкулюма соответствовала макро- и микросоматоагнозии и телеопсии [12]. Недавнее исследование функциональной связности в состоянии покоя продемонстрировало аналогичные изменения связности при САСЧ и мигрени с аурой по сравнению со здоровыми контрольными группами людей. В

частности, функциональная связь снижена в медиальной и латеральной зрительной сети, в областях, которые считаются "генератором ауры" (т.е. в верхнелатеральной затылочной коре и язычной извилине), в то время как она повышена в сети внимания (т.е. в правой островковой доле) и сети режима по умолчанию (т.е. в задней поясной коре).

При сравнении САСЧ с МА были обнаружены более значительные изменения функциональной связи у САСЧ, особенно в областях сети исполнительного контроля и базальных ганглиях [13].

Патофизиология (СВС) в значительной степени неизвестна, однако были выдвинуты гипотезы. Учитывая, что поражается все поле зрения, можно исключить изменения в зрительных путях, таких как первичная зрительная кора или оптическое излучение. Симптомы СВС (т.е. палинопсия и энтопические явления) связаны с обработкой зрительной информации, поэтому в процесс вовлечена дополнительная зрительная кора. Об этом свидетельствует ПЭТ-исследование, показавшее гиперпоглощение фтордезоксиглюкозы язычной извилиной, частью дополнительной зрительной коры, и исследование воксельной морфометрии, показавшее толщину серого вещества в той же области [14].

Область 19 Бродмана, соответствующая экстрастриарной зрительной ассоциативной коре, связана с другими экстрастриарными областями, включая V3A, которые вовлечены в ауру мигрени. Существуют противоречивые данные о повышенной возбудимости зрительной коры, которая, вероятно, обусловлена ошибочным тормозным механизмом. Это подтверждается задержкой ответа P145 в зрительных вызванных потенциалах и более высоким зрительным порогом при различении объектов, что также встречается у пациентов с мигренью [15].

Функциональные магнитно-резонансные исследования продемонстрировали изменение связей между зрительными областями, сетью созерцания, зрительным движением и сетью внимания. Более того, снижение

активности передней части островковой доли после внешних зрительных стимулов может свидетельствовать о вовлечении сети внимания, которая играет роль отбора наиболее значимых стимулов. Маккендрик выдвинул гипотезу об аномальной связи в таламокортикальных сетях, приводящей к ухудшению зрительного контроля внимания с более быстрыми движениями глаз в сторону новых стимулов [17].

Синдром Алисы в Стране чудес

Синдром Алисы в Стране чудес (САСЧ) - редкое состояние, которое может быть связано с нервно-психическими проявлениями, мигренью, интоксикациями, опухолями, эпилепсией, а также лихорадочными состояниями и инфекциями с различными возбудителями, включая вирус Эпштейна Барр, цитомегаловирус, ветряную оспу, коксаки В1. Могут наблюдаться изменения в восприятии времени (медленно-быстро) и искажение звуков. Также характерны зрительные или слуховые галлюцинации и дисхроматопсия. Все симптомы сопровождаются снопоподобным состоянием, дереализацией и деперсонализацией.

Иллюзии и галлюцинации могут присутствовать во время приступа мигрени, и их трудно различить в детском возрасте. Если в анамнезе есть мигрень, положительный семейный анамнез мигрени и отсутствие психотических симптомов, их можно рассматривать как часть мигренозной ауры, обусловленной САСЧ. Хотя САСЧ не классифицирована в МКГБ-3, ее корреляция с мигренью очень сильна, поскольку мигрень является второй причиной (26,8 %) САСЧ у детей. Связь САСЧ с приступами вестибулярной мигрени отмечается у 77 % пациентов с вестибулярной мигренью [18]. Кроме того, во время САСЧ может возникать боль в животе, которая считается эквивалентом мигрени [19].

Valença et al. [20] предложили следующие критерии для диагностики САСЧ, связанного с мигренью: а. один или несколько эпизодов метаморфопсии или иллюзии схемы тела; б. продолжительность менее 30 мин;

с. мигрень в анамнезе или после мигрени; d. нормальные результаты нейровизуализации, ЭЭГ и исследования спинномозговой жидкости.

С патофизиологической точки зрения, связь между мигренью и САСЧ предполагает вовлечение электрической активности в РКД, которая определяет волну деполяризации в нейронах коры в областях ТРО-С [113,114]. Наибольшая частота у детей объясняется незрелостью миелинизации соответствующих корковых структур, что обуславливает большую уязвимость к РКД по сравнению со взрослыми [21].

Синдром визуального снега

Синдром визуального снега (СВС) был впервые описан Liu et al. в 1995 году [22] и заключается в постоянном видении позитивных визуальных феноменов (точек) по всему полю зрения, с восприятием того, что вы видите аналоговый телевизор, который нужно запрограммировать. Он длится не менее 3 месяцев и может сохраняться в течение нескольких лет. Симптомы СВС могут быть ошибочно интерпретированы как стойкие зрительные ауры.

С момента первого описания СВС его корреляция с мигренью стала более тесной, и в настоящее время это состояние включено в приложение к МКГБ-3 как осложнение мигрени. Было показано, что через 6 лет от начала заболевания 94 % пациентов продолжают соответствовать критериям СВС, а 47 % - диагностическим критериям мигрени. В другом исследовании было показано, что 59 % пациентов с СВС также страдают мигренью, а у 27 % наблюдается типичная аура, что свидетельствует об общих патофизиологических механизмах [23].

Как упоминалось выше, при СВС наблюдается вовлечение язычной извилины и области V3A, части дополнительной зрительной коры (область 19 Бродмана), которые, как полагают, связаны с фотофобией - симптомом, общим для СВС и мигрени. Связь между мигренью и СВС может заключаться в микроструктуре коры области 19, которая простирается от язычной извилины

к другим областям, включая область V3A, которая претерпевает начальные функциональные изменения во время ауры мигрени.

Лечение

Исследования на животных показали, что противоэпилептические препараты, такие как карбамазепин, фенитоин и кетамин, блокируют РКД у животных, но эти же препараты не оказывают положительного влияния на профилактику мигрени у людей. Ламотриджин эффективен для профилактики мигрени с аурой, но не для мигрени без ауры [25].

В случае САСЧ необходимо лечить сопутствующие заболевания (т.е. мигрень, эпилепсию, инфекции) [26].

На сегодняшний день нет данных об исследованиях, посвященных лечению СВС. Некоторые исследования продемонстрировали эффективность терапии, применяемой при мигрени, такой как ламотриджин, антидепрессанты и верапамил. Ретроспективные данные о 58 пациентах с СВС показали частичное улучшение при приеме ламотриджина по сравнению с флунаризином, ацетазоламидом и вальпроатом. Проспективное анкетирование 40 пациентов с СВС показало отрицательные результаты при использовании бензодиазепинов, противоэпилептических средств, антидепрессантов и антибиотиков [27]. Сообщается об улучшении состояния при использовании напроксена для купирования острых приступов [28].

Заключение

Зрительные симптомы, связанные с мигренью, хотя и очень распространены, все еще представляют собой патофизиологическую загадку, о чем свидетельствует наличие множества гипотез об их этиологии. Помимо РКД, другие механизмы, вероятно, вносят вклад в атипичные симптомы ауры и зрительные нарушения, наблюдаемые при СВС и САСЧ. Несколько элементов подтверждают гипотезу о связи между мигренью, СВС и САСЧ; таким образом, наиболее перспективным способом расширения наших знаний является изучение функциональных изменений мозга при этих состояниях. В

частности, важно определить патофизиологические механизмы, общие для этих заболеваний, а также особенности каждого состояния, ответственные за различные фенотипы.

Использованные источники:

1. Ursitti F., Valeriani M. Migraine in childhood: Gender differences. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2023;42:122–125. doi: 10.1016/j.ejpn.2023.01.002.
2. Lee L.H., Olness K.N. Clinical and demographic characteristics of migraine in urban children. *Headache J. Head Face Pain.* 1997;37:269–276. doi: 10.1046/j.1526-4610.1997.3705269.x.
3. Gelfand A.A., Fullerton H., Goadsby P.J. Child Neurology: Migraine with aura in children. *Neurology.* 2010;75:e16–e19. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ebdd53.
4. Todd J. The syndrome of Alice in Wonderland. *Can. Med. Assoc. J.* 1955;73:701–704.
5. Puledda F., Schankin C., Goadsby P.J. Visual snow syndrome: A clinical and phenotypical description of 1100 cases. *Neurology.* 2020;94:e564–e574. doi: 10.1212/WNL.00000000000008909.
6. Leao A.A.P. Spreading Depression of Activity in the Cerebral Cortex. *J. Neurophysiol.* 1944;7:359–390. doi: 10.1152/jn.1944.7.6.359.
7. Bolay H., Vuralli D., Goadsby P.J. Aura and Head pain: Relationship and gaps in the translational models. *J. Headache Pain.* 2019;20:94. doi: 10.1186/s10194-019-1042-8
8. Lauritzen M., Olsen T.S., Lassen N.A., Paulson O.B. Changes in regional cerebral blood flow during the course of classic migraine attacks. *Ann. Neurol.* 1983;13:633–641. doi: 10.1002/ana.410130609.

9. Schankin C.J., Viana M., Goadsby P.J. Persistent and Repetitive Visual Disturbances in Migraine: A Review. *Headache J. Head Face Pain*. 2017;57:1–16. doi: 10.1111/head.12946.
10. Blanke O., Landis T., Spinelli L., Seeck M. Out-of-body experience and autoscapy of neurological origin. *Brain*. 2004;127:243–258. doi: 10.1093/brain/awh040.
11. Kuo Y.-T., Chiu N.-C., Shen E.-Y., Ho C.-S., Wu M.-C. Cerebral perfusion in children with Alice in Wonderland syndrome. *Pediatr. Neurol.* 1998;19:105–108. doi: 10.1016/S0887-8994(98)00037-X.
12. Morland D., Wolff V., Dietemann J.L., Marescaux C., Namer I.J. Robin Hood caught in Wonderland: Brain SPECT findings. *Clin. Nucl. Med.* 2013;38:979–981. doi: 10.1097/RLU.0000000000000230.
13. Piervincenzi C., Petsas N., Viganò A., Mancini V., Mastria G., Puma M., Gianni C., Di Piero V., Pantano P. Functional connectivity alterations in migraineurs with Alice in Wonderland syndrome. *Neurol. Sci.* 2023;44:305–317. doi: 10.1007/s10072-022-06404-1.
14. Schankin C.J., Maniyar F.H., Chou D.E., Eller M., Sprenger T., Goadsby P.J. Structural and functional footprint of visual snow syndrome. *Brain*. 2020;143:1106–1113. doi: 10.1093/brain/awaa053.
15. Shepherd A. Visual Contrast Processing in Migraine. *Cephalalgia*. 2000;20:865–880. doi: 10.1046/j.1468-2982.2000.00119.x.
16. Eren O., Rauschel V., Ruscheweyh R., Straube A., Schankin C.J. Evidence of dysfunction in the visual association cortex in visual snow syndrome: VEPs in Visual Snow. *Ann. Neurol.* 2018;84:946–949. doi: 10.1002/ana.25372.
17. Beh S.C., Masrour S., Smith S.V., Friedman D.I. Clinical characteristics of Alice in Wonderland syndrome in a cohort with vestibular migraine. *Neurol. Clin. Pract.* 2018;8:389–396. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000518.

18. Hamed S.A. A migraine variant with abdominal colic and Alice in wonderland syndrome: A case report and review. *BMC Neurol.* 2010;10:2. doi: 10.1186/1471-2377-10-2.
19. Valença M.M., de Oliveira D.A., Martins H.A.D.L. Alice in Wonderland Syndrome, Burning Mouth Syndrome, Cold Stimulus Headache, and HaNDL: Narrative Review. *Headache J. Head Face Pain.* 2015;55:1233–1248. doi: 10.1111/head.12688.
20. Magis D., Vigano A., Sava S., D’Elia T.S., Schoenen J., Coppola G. Pearls and pitfalls: Electrophysiology for primary headaches. *Cephalalgia.* 2013;33:526–539. doi: 10.1177/0333102413477739.
21. Liu G.T., Schatz N.J., Galetta S.L., Volpe N.J., Skobieranda F., Kosmorsky G.S. Persistent positive visual phenomena in migraine. *Neurology.* 1995;45:664–668. doi: 10.1212/WNL.45.4.664.
22. Schankin C.J., Maniyar F.H., Digre K.B., Goadsby P.J. ‘Visual snow’—A disorder distinct from persistent migraine aura. *Brain.* 2014;137:1419–1428. doi: 10.1093/brain/awu050.
23. Pascual J., Caminero A.B., Mateos V., Roig C., Leira R., García-Moncó C., Laínez M.J. Preventing Disturbing Migraine Aura with Lamotrigine: An Open Study. *Headache J. Head Face Pain.* 2004;44:1024–1028. doi: 10.1111/j.1526-4610.2004.04198.x.
24. Lanska D.J., Lanska J.R. The Alice-in-Wonderland Syndrome. *Front. Neurol. Neurosci.* 2018;42:142–150. doi: 10.1159/000475722.
25. Olesen J., Larsen B., Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rcbf in classic migraine. *Ann. Neurol.* 1981;9:344–352. doi: 10.1002/ana.410090406.
26. Petrusic I., Zidverc-Trajkovic J. Cortical spreading depression: Origins and paths as inferred from the sequence of events during migraine aura. *Funct. Neurol.* 2014;29:207–212.

27. Puledda F., Vandenbussche N., Moreno-Ajona D., Eren O., Schankin C., Goadsby P.J. Evaluation of treatment response and symptom progression in 400 patients with visual snow syndrome. *Br. J. Ophthalmol.* 2022;106:1318–1324. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318653.

28. Riffenburgh R.S. Migraine equivalent: The scintillating scotoma. *Ann. Ophthalmol.* 1971;3:787–788.