

**Пожидаев Кирилл Андреевич**

**Когнитивные и эмоциональные расстройства при хронической мигрени**

14.01.11 – Нервные болезни

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Парфенов Владимир Анатольевич**

**Официальные оппоненты:**

**Рачин Андрей Петрович** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел нейрореабилитации и клинической психологии, заведующий отделом; заместитель директора по научной работе; главный научный сотрудник

**Екушева Евгения Викторовна** – доктор медицинских наук, профессор, Академия постдипломного образования Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», кафедра нервных болезней, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «15» июня 2022 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.12 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д.11, стр.1 (Клиника нервных болезней имени А.Я. Кожевникова)

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1, и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета ДСУ 208.001.12  
доктор медицинских наук, профессор



**Зиновьева Ольга Евгеньевна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

В настоящее время мало изучены связь нарушения высших психических функций (ВПФ) при хронической мигрени (ХМ) [Foti M, V Lo Buono, F Corallo, R Palmeri et al., 2017; Латышева Н.В. с соавт, 2018], а также остается открытым вопрос о связи нарушений когнитивных функций при ХМ с изменениями белого вещества головного мозга, часто наблюдаемыми при МРТ [Aradi M. et al., 2013, Ashina S. Et al., 2021] Эмоциональные и когнитивные нарушения негативно влияют на течение хронических болевых синдромов, усугубляя их течение, формируя своеобразный «порочный круг», таким образом коррекция расстройств когнитивного и эмоционального спектра может улучшить течение основного заболевания. Большое значение в клинической практике имеет определение степени расстройств ВПФ при ХМ, а также комбинированная (лекарственная и нелекарственная) коррекция когнитивных и эмоциональных нарушений [Buse D., Silberstein S., Manack A. et al., 2013]. По данным многих исследований отмечается достоверная взаимосвязь между характеристиками болевого синдрома (интенсивностью, частотой) и нарушениями ВПФ (преимущественно эмоционального спектра - тревога, депрессия) [Латышева Н.В. с соавт, 2018, Ferreira K., Oliver G., Thomaz D. et al., 2016]. При ведении пациентов с ХМ и сопутствующими нарушениями ВПФ в настоящее время необходимо использовать методы комбинированной терапии (лекарственной и нелекарственных методов). Актуально изучение эффективности комбинированной терапии (лекарственной и нелекарственных методов) при лечении ХМ у пациентов с когнитивными и эмоциональными расстройствами и признаками поражения белого вещества головного мозга по результатам МРТ.

### **Степень разработанности темы исследования**

В настоящее время собран значительный объем клинических доказательств взаимосвязи мигрени с когнитивными нарушениями [Foti M, V Lo Buono, F Corallo, R Palmeri et al. 2017; Buse D., Silberstein S., Manack A. et al. 2013; Rist PM, Kang JH, Buring JE, et al. 2012], а также рядом авторов отмечена связь мигрени (особенно ХМ) с тревожным и депрессивным расстройствами [Buse D., Silberstein S., Manack A. et al. 2013; Ferreira K., Oliver G., Thomaz D. et al. 2016; Beghi E, Bussone G, D'Amico D, et al. 2010; Lampl C, Thomas H, Tassorelli C, et al. 2016; Andrew Sullivan, Sian Cousins, Leone Ridsdale, 2016].

Несмотря на ряд проведенных исследований посвященных изучению изменений белого вещества головного мозга у пациентов с мигренью по результатам МРТ, все еще сохраняется ряд вопросов о этиологии и патогенезе данных изменений, а также их прогностической роли

[Rocca MA, Ceccarelli A, Falini A et al. 2006; Aradi M. et al., 2013, Ashina S. Et al., 2021, Jin C, Yuan K, Zhao L, Zhao L et al 2013]. Ранее связь ХМ с когнитивными нарушениями и аффективными расстройствами оценивалась в 2-х клинических исследованиях и крупном метаанализе [Латышева Н.В., Филатова Е.Г., Осипова Д.В. 2018, Латышева Н.В., Филатова Е.Г., Осипова Д.В., 2018, Foti M, V Lo Buono, F Corallo, R Palmeri et al., 2017]. В то же время ранее не проводилось исследований, посвященных оценке когнитивных функций и аффективных нарушений у пациентов с хронической мигренью с признаками лейкоэнцефалопатии головного мозга по данным МРТ.

**Цель исследования:** выяснение наличия когнитивных и (или) эмоциональных нарушений, а также их взаимосвязи, сопоставление с нейровизуализационными характеристиками при хронической мигрени.

#### **Задачи исследования**

1. Провести анализ типичной врачебной практики у пациентов с хронической мигренью и поражением белого вещества головного мозга по данным МРТ.
2. Выяснить наличие и характер когнитивных нарушений у пациентов с хронической мигренью и поражением белого вещества головного мозга по данным МРТ.
3. Выяснить наличие и характер эмоциональных нарушений у пациентов с хронической мигренью и поражением белого вещества головного мозга по данным МРТ.
4. Провести сопоставление когнитивных нарушений, эмоциональных расстройств, изменений головного мозга (МРТ) при хронической мигрени.
5. Выяснить влияние профилактической терапии на головную боль, когнитивные нарушения и эмоциональные расстройства в период 6 месяцев наблюдения.

#### **Научная новизна**

1. Впервые проведено комплексное проспективное исследование когнитивных и эмоциональных расстройств у пациентов с хронической мигренью и неспецифическими изменениями белого вещества головного мозга по данным МРТ
2. Проведена оценка взаимосвязи указанных МР-изменений с когнитивными функциями у пациентов с мигренью. Установлено, что изменения белого вещества на МРТ у пациентов с мигренью представлены в легкой степени.
3. По данным нейropsychологического обследования у пациентов с мигренью преобладают легкие (субъективные) или умеренные когнитивные нарушения в виде ухудшения внимания, замедления скорости психических процессов и нарушения памяти вторичного характера, которые не ассоциируются с выраженностью изменений при МРТ.

4. Проведенный анализ типичной врачебной практики ведения пациентов с хронической мигренью и неспецифическими изменениями по данным МРТ показал, что эти изменения у большинства пациентов приводят к ошибочной диагностике сосудистого поражения головного мозга. Вследствие этого пациентам назначается неэффективное лечение, у них формируются ошибочные представления о головной боли и способах её преодоления.

5. Проведено проспективное наблюдение в течение 6 месяцев пациентов с хронической мигренью с оценкой влияния профилактической терапии на головную боль, эмоциональные и когнитивные нарушения. Обнаружено, что комбинированная профилактическая терапия у пациентов с мигренью через 6 месяцев снижает не только частоту и выраженность головной боли, но и существенно уменьшает выраженность эмоциональных и когнитивных нарушений.

6. Показано улучшение когнитивных функций на фоне существенного снижения дней с головной болью, что указывает на ведущую роль хронической боли в генезе когнитивных нарушений у пациентов с мигренью и наличием неспецифических изменений по данным МРТ.

#### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Полученные результаты имеют большое значение для неврологии, поскольку выявление у пациентов с мигренью признаков неспецифических изменений по данным МРТ часто приводит к ошибочной диагностике цереброваскулярного заболевания, развитию эмоциональных нарушений и, как следствие к неэффективному лечению, ухудшению течения мигрени. Результаты исследования демонстрируют, что проведение МРТ не рекомендуется пациентам с мигренью при типичной картине заболевания. В тех случаях, когда оно проводится, необходима правильная интерпретация обнаруженных изменений, которые в большинстве случаев не вызваны ЦВЗ и не свидетельствуют о высоком риске развития инсульта. При обнаружении у пациентов с мигренью среднего и пожилого возраста признаков лейкоэнцефалопатии по данным МРТ необходимо провести анализ факторов риска ЦВЗ, оценить когнитивные и эмоциональные функции. При выявлении когнитивных нарушений следует учитывать, что они могут быть вызваны эмоциональными нарушениями и негативным влиянием хронической боли на когнитивные функции. Коррекция когнитивных нарушений у пациентов с мигренью должна основываться на профилактической терапии мигрени, которая направлена на уменьшение числа и выраженности её приступов, а также на лечение возникающих эмоциональных нарушений, особенно депрессии.

### **Методология и методы исследования**

В настоящей диссертационной работе проведено проспективное когортное наблюдательное исследование, состоящим из трех этапов: первого - кросс-секционного, второго – проспективного когортного, третьего - проспективного когортного. Объектом исследования являлись пациенты 18-65 лет с различными формами мигрени, с признаками бессимптомного поражения белого вещества головного мозга разной степени выраженности по данным МРТ. Предметом исследования было выявление и определение степени выраженности когнитивных и аффективных (тревоги и депрессии) нарушений, определение влияния изменений белого вещества головного мозга на ВПФ. На первом этапе исследования всем пациентам был проведен подробный сбор анамнеза заболевания, учитывающий клинические характеристики ГБ, влияние цефалгии на качество жизни пациента, оценка поставленных ранее диагнозов. Также на первом этапе проводилась оценка степени выраженности когнитивных и аффективных нарушений, и их сопоставление с степенью повреждения белого вещества ГМ по данным МРТ. По итогам первого этапа оценивалось влияние характеристик головной боли (частота и интенсивность приступов), а также степени поражения вещества мозга на ВПФ, а также выполнялся сравнительный анализ КФ у пациентов в исследуемой группе с контрольной группой. На втором этапе пациенты получали комбинированную профилактическую терапию, по результатам второго этапа через 3 и 6 месяцев проводилась оценка динамики состояния пациентов, когнитивных и аффективных нарушений на фоне проводимой терапии.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Неспецифические изменения белого вещества (лейкоэнцефалопатия) по данным МРТ у пациентов с мигренью в большинстве случаев бессимптомны и не оказывают существенного влияния на когнитивные функции. Не выявлено связи между объемом и локализацией изменений при МРТ и степенью когнитивных нарушений.
2. Когнитивные нарушения у пациентов с мигренью ассоциируются с депрессивными расстройствами и могут быть вызваны хронической болью, приводящей к ухудшению когнитивных функций вследствие процессов центральной сенситизации
3. Профилактическое комбинированное лечение мигрени позволяет при длительном проведении (6 месяцев) не только снизить частоту головной боли, но и улучшить когнитивные функции и эмоциональное состояние пациентов.

### **Степень достоверности полученных результатов**

Высокая степень достоверности и обоснованности результатов диссертационной работы обусловлена использованием достаточного клинического материала с применением современных методов лечения пациентов с хронической мигренью. Достоверность полученных данных основывается на адекватной выборке пациентов, с учетом разработанных критериев включения, применении современных методов лечения, использовании современных методов оценки головной боли, эмоционального состояния, а также на применении высокоточной статистической обработки результатов с использованием пакета профессиональных программ статистического анализа.

### **Апробация результатов работы**

Материалы диссертации доложены на научно-практической конференции на XXIII-й Международной научно-практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни» в октябре 2018г., IX-м междисциплинарном международном конгрессе «Manage pain» в 2019 г. Апробация диссертации состоялась 28 апреля 2021 года на конференции кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

### **Внедрение результатов в практику**

Основные положения диссертационной работы внедрены в педагогический процесс и излагаются при проведении лекционных курсов, семинарских и практических занятий с клиническими ординаторами, аспирантами, а также с врачами, которые обучаются на сертификационных циклах повышения квалификации на кафедре нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВПО Минздрава РФ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова и сертификационных циклах региональных школ по головной боли Российского Общества по изучению головной боли (РОИГБ).

### **Личный вклад автора**

Лично автором разработан дизайн и план исследования, проведено клиническое неврологическое обследование всех пациентов участников исследования. Автором выполнен анализ результатов МРТ и историй болезни пациентов в исследуемых группах. Автором проведено развернутое нейропсихологическое обследование пациентов в исследуемых группах. Автором была проведена статистическая обработка и интерпретация результатов

проведенных обследований. Результаты перечисленных выше исследований были обработаны с помощью статистических программ и интерпретированы лично автором.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе:

- научных статей, отражающих основные результаты диссертации – 6 статей, из них:
- в изданиях Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки – 6,
- в журналах, включенных в международные базы Scopus и Web of Science – 5.

### **Объем и структура исследования**

Диссертационная работа изложена на 157 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав, содержащих материалы и методы исследования, результатов собственных исследований, а также заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Диссертационная работа содержит 11 таблиц и иллюстрирована 35 рисунками. Список литературы содержит 208 источников: 40 источников отечественной литературы и 168 - зарубежной.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Пациенты и методы исследования.**

В исследование вошли 50 пациентов (42 женщин и 8 мужчин) 20-64 лет (средний возраст  $41,9 \pm 11,9$  лет) с различными формами мигрени, которые наблюдались в клинике нервных болезней Сеченовского университета. У всех пациентов по данным МРТ выявлены изменения белого вещества головного мозга разной степени выраженности. 40 практически здоровых, сопоставимых по полу и возрасту 20-64 лет (13 мужчин и 27 женщин) (средний возраст  $42,6 \pm 12,0$  лет) составили группу сравнения. У всех 50 пациентов с разными формами мигрени были определены клинические формы головной боли. ХМ страдали 24 (48%) пациентов, ХМ и ХГБН – 4 (8%), мигрень без ауры (ЭМ) и ГБН – 8 (16%). Приступы только мигрени без ауры (ЭМ) наблюдались у 10 (20%) пациентов, сочетание ХМ и ЛИГБ диагностирована у 3 (8%) пациентов (таблица 1). Большинство - 47 (94%) пациентов оценивали интенсивность приступов мигрени в 8-9 баллов по ВАШ.

Цефалгический синдром был основной жалобой пациентов при обращении к неврологу. Всем пациентам назначено комбинированное лечение соответственно форме мигрени. Эффективность лечения в отношении коморбидных когнитивных нарушений оценивалась с



помощью клинико-психологических параметров через 3 и 6 месяцев наблюдения. В течение всего периода наблюдения проводился анализ и корректировка комплаентности пациентов.

### **Методы обследования**

У всех пациентов проводился детальный сбор анамнеза заболевания, включающий описание клинической картины головной боли, факторы провоцирующие и облегчающие головную боль, особенности течения головной боли, наличие головной боли у ближайших родственников, диагнозы, которые выставлялись пациенту ранее в связи с наличием головной боли, результаты обследований, которые проводились ранее по поводу головной боли, лечение, которое проводилось ранее по поводу головной боли, и его эффективность, названия, дозы и частота приема препаратов, которые пациент применял ранее для купирования головной боли, наличие других жалоб, наличие сопутствующих заболеваний и проводимая сопутствующая терапия, наличие болей другой локализации, названия, дозы и частота приема препаратов, которые пациент использовал по поводу болей другой локализации, наследственный анамнез по соматическим, неврологическим и психическим заболеваниям. У всех пациентов были определены параметры социальной и личной жизни на текущий момент: уровень образования: среднее общее, среднее специальное, высшее, несколько высших, трудовая деятельность, семейное положение. Всем пациентам проводились соматическое и неврологическое обследования. Анализ результатов МРТ головного проводился с помощью детального изучения результатов нейровизуализации и сопоставления с клиническими характеристиками пациента.

Для оценки когнитивных функций использовались тест 12 слов (непосредственное и отсроченное воспроизведение) применялся для оценки первичного запоминания, тест литеральных и категориальных ассоциаций, тест Бентона с целью оценки зрительной памяти, тест Мюнстерберга применяемый для определения уровня внимания, МоСА (Монреальская шкала оценки когнитивных функций) Тест ТМТ (части А и В), Символьно-цифровое кодирование, цветовой тест Струпа. Для оценки интенсивности боли применялась визуальная аналоговая шкала (ВАШ) боли. Для оценки эмоционального состояния использовались шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory), шкала оценки депрессии Центра эпидемиологических исследований (CES-D), Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) шкала ситуативной и личностной тревожности Спилбергера-Ханина

Всем пациентам была назначена фармакологическое лечение мигрени, включающее в себя профилактическую терапию и купирование приступов ГБ. В качестве профилактической фармакотерапии пациенты получали трициклические антидепрессанты (амитриптилин 10-100 мг. в день), бета-блокаторы (пропранолол 40–240 мг в день, метопролол 50–200 мг в день),

топирамат (25-100 мг/день). При непереносимости или недостаточной эффективности амитриптилина часть пациентов получала венлафаксин (150 мг в сутки). С целью купирования приступа ГБ пациентам были назначены препараты триптанового ряда – суматриптан и элетриптан. Часть пациентов продолжила принимать в качестве фармакотерапии для купирования приступа НПВС (ибупрофен, ацетилсалициловая кислота).

### **Статистический анализ**

Полученные данные до лечения, через 3 и 6 месяцев от начала лечения обрабатывались методами описательной и сравнительной статистики. Описательная статистика была выполнена для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной: при анализе количественных переменных вычислялись среднее арифметическое, стандартное отклонение, среднеквадратичное отклонение, минимальное и максимальное значение, а при анализе качественных переменных - частота и доля (в %) от общего числа. Ряд полученных данных был представлен в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – среднеквадратичное отклонение, которое описывает характерный разброс величины. Статистический анализ осуществлялся в зависимости от распределения выборочной совокупности при помощи непараметрических критериев Манна-Уитни (для сравнения контрольной и экспериментальной групп), Вилкоксона для парных зависимых групп с использованием пакета статистических программ Statistica 12 для Windows. Также с помощью Statistica12 рассчитывались точные величины соответствующей доверительной вероятности ( $p$ ), достоверные различия средних арифметических. Для выявления значимых факторов, влияющих на когнитивные функции пациентов с мигренью был проведен многофакторный анализ, получены доверительные вероятности ( $p$ ) и проанализированы полученные взаимосвязи между когнитивными функциями и различными факторами (тревогой, депрессией).

### **Результаты исследования и их обсуждение**

До наблюдения в клинике нервных болезней все 50 пациентов обращались в различные медицинские учреждения, проходили стационарное и/или амбулаторное обследование и лечение. В клинике нервных болезней диагноз хроническая мигрень впервые установлен у 43 (86%) пациентов, коморбидные аффективные нарушения впервые выявлены у 48 (96%) пациентов. До обследования пациентам были поставлены ошибочные диагнозы. Наиболее распространенным диагнозом среди пациентов являлась "Дисциркуляторная энцефалопатия" (ДЭП или ХИГМ, Хроническая ишемия головного мозга) - 33 (66%) пациентов. "Синдром вегетативной дистонии" ранее был поставлен 10 (20%) пациентам. Всем 50 пациентам было выполнено МРТ головного мозга, в результате которого обнаружены ранее описанные

изменения. Во всех представленных случаях ранее имела место ошибочная интерпретация выявленных изменений на МРТ, и все пациенты получили неправильную информацию о связи головной боли и органической патологии. Большинство изменений описаны были как «мелкоочаговые изменения вероятнее сосудистого генеза», и были интерпретированы как признаки ишемического поражения головного мозга. Таким образом, у пациентов до обращения в клинику сложилась ложная картина о связи головной боли и ишемического поражения головного мозга.

Пациенты до обращения в клинику получали различное лечение в соответствии с ранее поставленным диагнозом, либо принимали препараты самостоятельно, преимущественно пациенты получали простые анальгетики, НПВС, нейрометаболические, вазоактивные и витаминные препараты. Периодическое, нестабильное улучшение (в течение 1-2 месяцев) отмечали 8 человек (16%), остальные 84% не заметили существенных улучшений в самочувствии. Часть пациентов (13 человек) 26% помимо указанной терапии самостоятельно принимали триптаны, а также получали нерегулярную терапию антидепрессантами, антиконвульсантами или бета-блокаторами, при этом длительного существенного улучшения состояния пациенты не отмечали.

### **Оценка когнитивных функций и эмоциональных нарушений у пациентов с мигренью и признаками лейкоэнцефалопатии по данным МРТ до начала лечения в сравнении с контрольной группой**

Все 50 пациентов в качестве одной из жалоб отмечали ухудшение когнитивных функций в виде снижения памяти на текущие события, трудности запоминания информации, необходимости создавать себе заметки, сложность концентрации на выполнении задачи, снижения скорости обработки информации. Часть пациентов – 16 (32%), предполагали наличие связи между головной болью, изменениями МРТ, и КН. Среди всех пациентов только 24% (12 пациентов) отмечали наличие тех или иных аффективных нарушений, остальные пациенты прямых жалоб на эмоциональные нарушения не предъявляли, однако при более подробном опросе отмечали изменения в аффективных функциях. Коморбидные эмоционально-аффективные нарушения, представленные тревогой и депрессией, были выявлены у всех 50 пациентов. Ранее ни один пациент не получал информацию о природе и причинах головной боли, а также о возможных причинах когнитивных нарушений. Нами был проведен анализ результатов МРТ, согласно которому у большинства пациентов (78%) наблюдалось преимущественное поражение перивентрикулярного белого вещества и белого вещества глубинных отделов, схожее с церебральной гипоперфузией. Признаки церебральной

микроангиопатии соответствующие 1 степени по шкале Fazekas (преимущественное в виде единичных очагов микроангиопатии) выявлены у 94% (47) обследованных. У 6% (3) обнаружены признаки выраженного лейкоареоза с тенденцией к слиянию, что соответствует 2 степени по шкале Fazekas.

Не выявлено статистически значимой связи между частотой и интенсивностью приступов головной боли и степенью повреждения белого вещества головного мозга по данным МРТ ( $p > 0,05$ ). При нейропсихологическом обследовании у большинства пациентов не было выявлено выраженных КН. Исходно, до начала лечения у 26% пациентов отмечены легкие КН, у 18% - умеренные КН (рис.3). Среди наиболее частых нарушений когнитивных функций выявлено нарушение внимания, снижение скорости когнитивных процессов, у большинства (68%) пациентов преобладало снижение уровня внимания, замедление скорости психических процессов (82%). Нарушения памяти вероятнее носили вторичный характер, получена статистически значимая положительная корреляция между уровнем внимания и степенью нарушений запоминания ( $p < 0,05$ ).

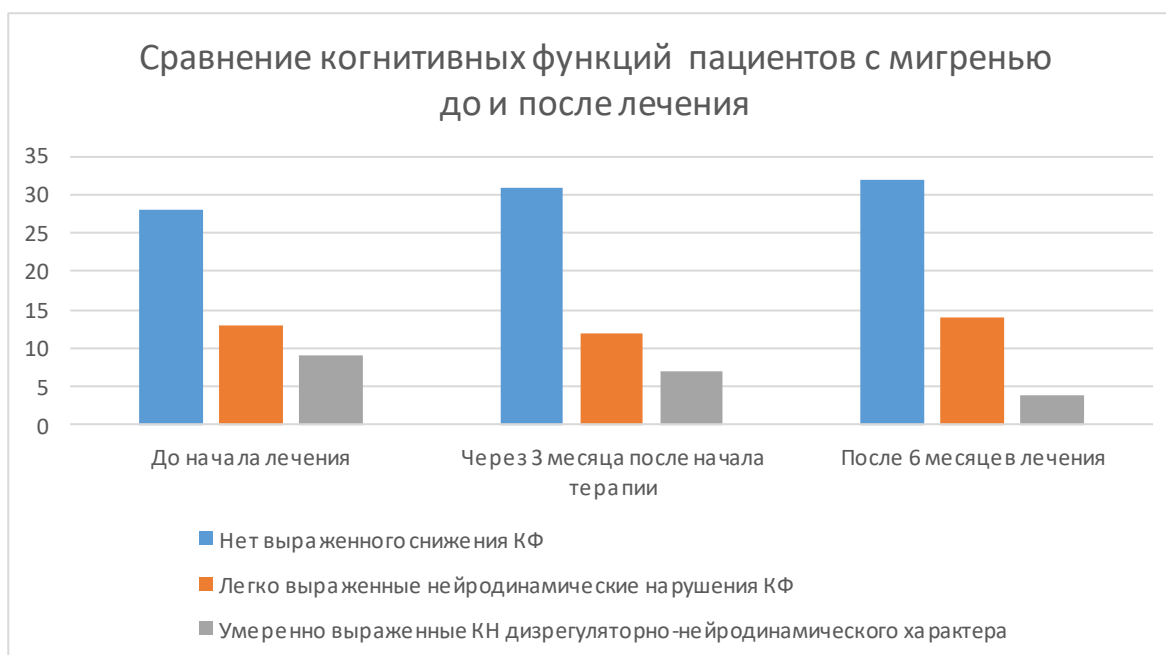


Рисунок 1 - Показатели когнитивных функций пациентов с мигренью до начала лечения и после 3 и 6 месяцев терапии

44% пациентов имели депрессию различной степени выраженности (26% легкой степени, 6% - средней степени, 12% - клинически выраженную депрессию), которая ослабевала в течение 6 месяцев наблюдения (рис. 3). У большинства пациентов преобладало тревожное расстройство (96%), 52% пациентов имели высокую степень тревожности, 44% - умеренную степень тревожности, (рис. 4).

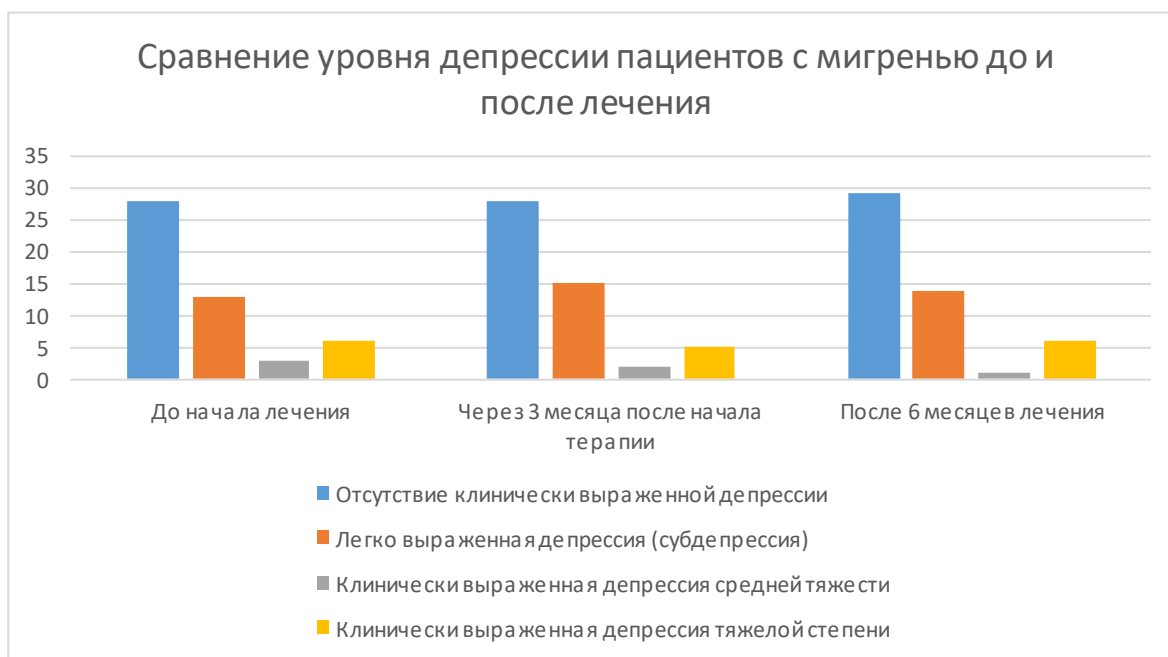


Рисунок 3 - Показатели депрессивного расстройства пациентов с мигренью до начала лечения и после 3 и 6 месяцев терапии

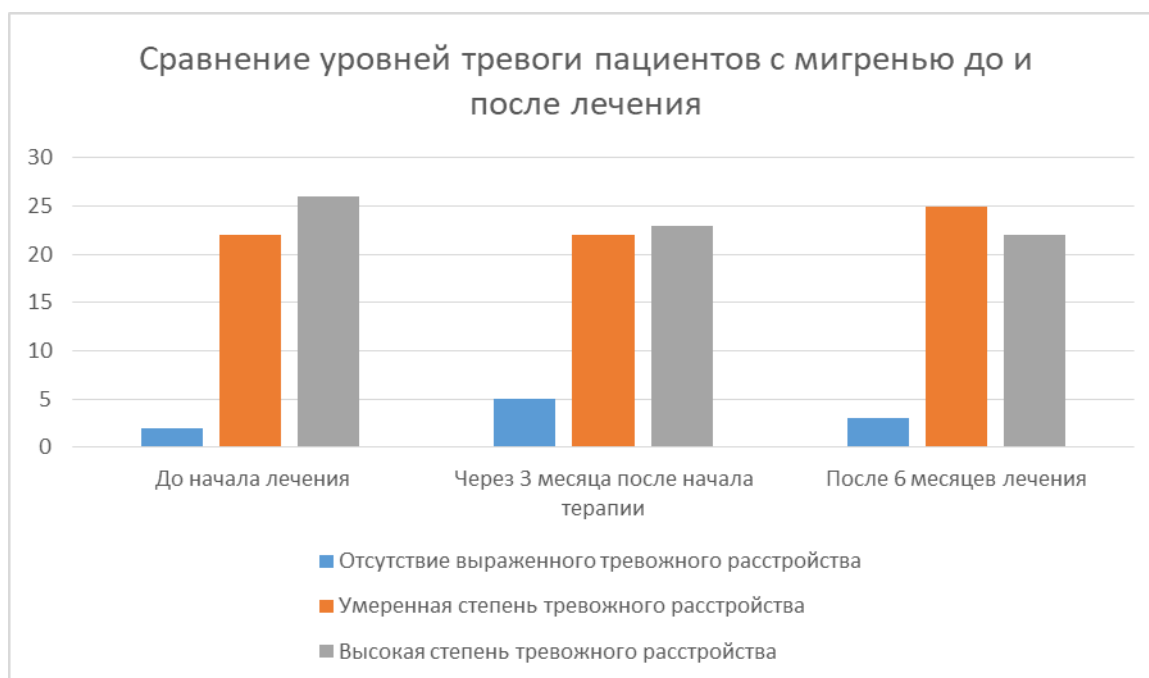


Рисунок 4 - Показатели тревожного расстройства пациентов с мигренью до начала лечения и после 3 и 6 месяцев терапии

При анализе данных представленных на таблицах 1 и 2 видно, что у пациентов с мигренью в сравнении со здоровыми обследуемыми, обнаружены более низкий балл по MoCA, снижение памяти в тесте 12 слов, снижение уровня внимания, ухудшение нарушение управляющих функций, скорости обработки информации. Также пациенты с мигренью в большей степени подвержены эмоционально-аффективным нарушениям и демонстрируют значительно более высокие уровни тревоги депрессии.

Таблица 5 - Показатели когнитивных функций у пациентов с мигренью и контрольной группы

Показатели когнитивных функций	Контрольная группа (здоровые), n=40	Пациенты с мигренью, n=50	p
Баллы по MoCA	27,4±1,6	25,7±2,7	p=0,004
Тест 12 слов			
непосредственное воспроизведение	10,9±1,0	9,7±1,9	p=0,0003
отсроченное воспроизведение	10,9±1,0	9,6±1,9	p=0,0007

Продолжение таблицы 5

Тест Мюнстерберга	23,8±1,0	19,3±4,4	p<0,0001
тест лтеральных ассоциаций	19,5±3,3	17,3±3,7	p=0,001
тест категориальных ассоциаций	21,2±0,9	20,0±2,3	p=0,000271
ТМТ часть А	45,2±11,7	46,0±22,0	p=0,306
ТМТ часть В	95,4±23,6	127,7±26,9	p<0,0001
ТМТ В – ТМТ А	50,2±14,5	81,7±30,6	p<0,0001
Тест Струпа			
Т1	24,9±4,3	26,7±8,7	p=0,939
Т2	27,1±4,1	29,0±9,3	p=0,63
Т3	59,3±10,3	83,6±27,4	p<0,0001
КИ (Т3-Т2)	31,8±8,1	54,3±19,6	p<0,0001

Таблица 6 - Оценка аффективных функций у пациентов с мигренью, в сравнении с контрольной группой

Эмоционально-аффективные функции	Контрольная группа (здоровые), n=40	Пациенты с мигренью, n=50	p
Депрессия			
HADS	4,1±3,1	5,7±4,1	p=0,04
BDI	7,1±3,9	12,9±10,0	p=0,003
CES-D	6,9±4,7	15,3±9,7	p<0,0001
Тревога			
HADS	4,9±2,9	9,2±3,8	p<0,0001
ЛТ	28,6±7,3	45,6±10,3	p<0,0001
СТ	29,5±6,8	43,8±9,1	p<0,0001

Между степенью и объемом повреждения вещества мозга по данным МРТ не было обнаружено статистически значимой связи между МР изменениями и КН ( $p=0,07(>0,05)$ ). При анализе связи количества дней ГБ и когнитивных функций показано достоверное влияние

частоты приступов ГБ на когнитивные функции, получена статистически значимая обратная корреляция средней силы (коэффициент корреляции  $R = -0,41$ ) между количеством дней ГБ в месяц и баллом по МОСА ( $p < 0,05$ ) (рисунок 5). В группе пациентов с мигренью интенсивность ГБ составила в среднем  $8,4 \pm 0,6$  баллов по ВАШ. Анализ связи между интенсивностью ГБ по ВАШ и КН, оцениваемыми по МОСА, не показал значимое нарастание КН при усилении интенсивности приступа ГБ (коэффициент корреляции  $R = 0,04$ ).

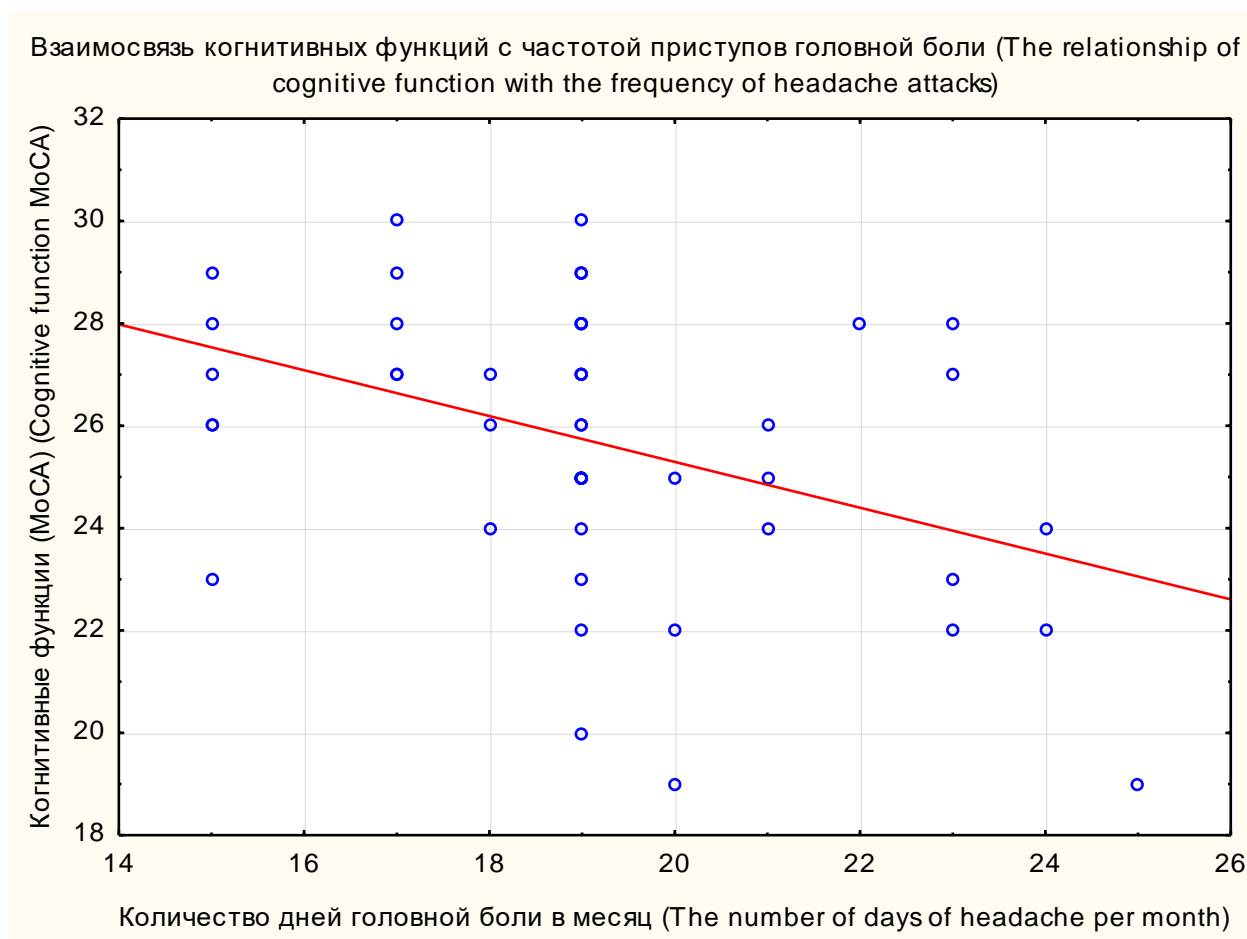


Рисунок 5 - Взаимосвязь когнитивных функций с частотой приступов головной боли

В группе пациентов с мигренью длительность цефалгии составила в среднем  $15,8 \pm 8,2$  лет. Показано отсутствие статистически значимой связи между когнитивными функциями и длительностью течения мигрени, получена статистически незначимая слабая обратная корреляция (коэффициент корреляции  $R = -0,238$ ) между длительностью мигрени (лет) и средним баллом по результатам МОСА ( $p > 0,05$ ). Выявлено влияние выраженных эмоционально-аффективных нарушений на КФ ( $p = 0,007$ ). Наиболее значимое влияние на КФ вероятнее всего оказывает депрессия средней и тяжелой степени, выявлена обратная связь между уровнем депрессии и уровнем КФ (рис.6). При анализе связи между КФ и степенью тревожного расстройства. была получена статистически незначимая слабая обратная связь.



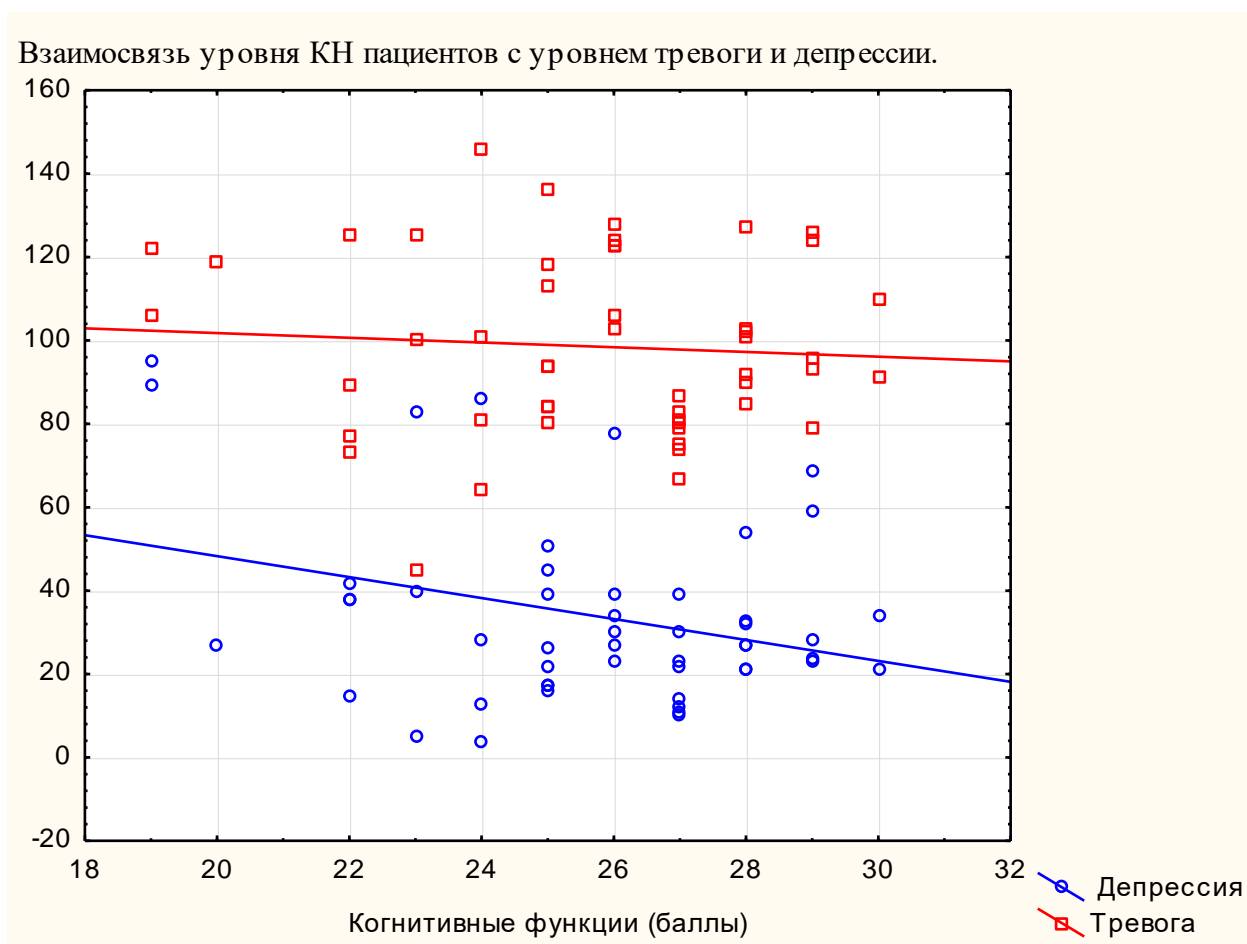


Рисунок 6 - График взаимосвязи уровня КН пациентов с мигренью с тревогой и депрессией

### Динамика состояния пациентов через 3 и 6 месяцев лечения

В период 6 месяцев лечения высокая комплаентность отмечалась у 22 (44%) пациентов, средняя комплаентность – у 10 (20%), низкая комплаентность - у 18 (36%).

Через 3 месяца от начала лечения число дней с ГБ уменьшилось с  $19,4 \pm 2,9$  до  $17,6 \pm 1,5$  в месяц ( $p < 0,01$ ). Через 3 месяца от начала лечения можно выделить две группы пациентов: группа I с положительным ответом на проводимое лечение (уменьшение количества дней головной боли в месяц на  $\geq 25\%$ ) - 34 пациента (68%), группа II с недостаточным положительным результатом проводимой терапии – 16 пациентов (32%). После 3 месяцев терапии отмечается изменение в структуре распределения когнитивных нарушений при мигрени на фоне проводимой терапии (рис.3). Так легко выраженные нейродинамические КН выявлены у 24% пациентов, умеренные КН выявлены у 14% пациентов (рис.3).

Как видно из данных, представленных в таблице 3, незначительное улучшение показателей когнитивных функций отмечено только через 6 месяцев терапии.

Таблица 8 - Показатели нейропсихологических тестов у лиц контрольной группы (n=40) и пациентов с мигренью (n=50) исходно, а также через 3 и 6 мес профилактической терапии, M±σ

Показатели нейропсихологических тестов	Контрольная группа (n=40)	Пациенты с мигренью (n=50)			P
		исходно	через 3 мес	через 6 мес	
Баллы по MoCA	27,4±1,6	25,7±2,7	25,8±2,7	26,1±2,4	*p=0,004 **p<0,01 ***p<0,01
Тест 12 слов:					
непосредственное воспроизведение	10,9±1,0	9,7±1,9	10,0±1,7	10,3±1,2	*p=0,0003 **p<0,01 ***p=0,01
отсроченное воспроизведение	10,9±1,0	9,6±1,9	9,7±2,0	10,1±1,4	*p=0,0007 **p<0,01 ***p=0,01
Тест Мюнстерберга	23,8±1,0	19,3±4,4	19,7±3,9	20,6±3,3	*p<0,0001 **p<0,01 ***p<0,01
TMT:					
часть А	45,2±11,7	46,0±22,0	45,6±20,5	45,4±17,8	*p=0,306 **p<0,05 ***p>0,05
часть В	95,4±23,6	127,7±26,9	124,56±24,2	115,4±13,2	*p<0,0001 **p<0,01 ***p<0,01
TMT В – TMT А	50,2±14,5	81,7±30,6	81,9±30,0	71,4±21,0	*p<0,0001 **p<0,01 ***p<0,01
Тест Струпа:					

Продолжение таблицы 8

T <sub>1</sub>	24,9±4,3	26,7±8,7	26,9±9,4	26,3±8,4	*p=0,939 **p>0,05 ***p>0,05
T <sub>2</sub>	27,1±4,1	29,0±9,3	29,8±9,1	29,7±8,6	*p=0,63 **p>0,05 ***p>0,05
T <sub>3</sub>	59,3±10,3	83,6±27,4	84,4±26,9	83,6±25,4	*p<0,0001 **p>0,05 ***p<0,01

Примечание. Здесь и в табл. 2: \* – сравнение пациентов с мигренью исходно с контрольной группой; \*\* – сравнение пациентов с мигренью исходно и через 6 мес; \*\*\* – сравнение пациентов с мигренью через 6 мес с контрольной группой.

Через 3 месяца отмечается изменение в структуре аффективных показателей пациентов. Так отсутствие клинически выраженной депрессии выявлено у 28 (56%) пациентов, легко выраженная степень депрессии у 15 (30%), клинически выраженная депрессия средней тяжести у 2 (4%), клинически выраженная тяжелая депрессия у 5 (10%) пациентов (рис. 4). После 3 месяцев терапии отмечается уменьшение доли пациентов с высокой степенью тревоги – 23 (46%), пациентов с умеренной степенью тревоги 22 (44%), отсутствие выраженных признаков тревожного расстройства отмечается у 5 (10%) пациентов (рис.4).

Таблица 9 - Показатели эмоционального состояния у лиц контрольной группы (n=40) и пациентов с мигренью (n=50) исходно, а также через 3 и 6 мес профилактической терапии, M±σ

Эмоционально-аффективные функции	Контрольная группа (n=40)	Пациенты с мигренью (n=50)			p
		исходно	через 3 мес наблюдения	через 6 мес наблюдения	
Депрессия:					
HADS	4,1±3,1	5,7±4,1	5,4±3,9	5,3±3,6	*p=0,04 **p<0,01 ***p>0,05
BDI	7,1±3,9	12,9±10,0	12,3±9,5	11,6±9,0	*p=0,003 **p<0,01 ***p=0,03

Продолжение таблицы 9

CES-D	6,9±4,7	15,3±9,7	14,7±8,9	14,2±8,5	*p<0,0001 **p<0,01 ***p<0,01
Тревога:					
HADS	4,9±2,9	9,2±3,8	8,8±3,7	8,4±3,4	*p<0,0001 **p<0,01 ***p<0,01
ЛТ	28,6±7,3	45,6±10,3	44,7±9,9	43,5±9,1	*p<0,0001 **p<0,01 ***p<0,01
СТ	29,5±6,8	43,8±9,1	42,8±9,1	42,2±8,5	*p<0,0001 **p<0,01 ***p<0,01

Примечание. ЛТ – личностная тревожность; СТ – ситуативная тревожность

При анализе эмоционально-аффективных расстройств у пациентов с мигренью после трех месяцев комбинированной терапии отмечается улучшение большинства показателей (табл.9) при использовании различных шкал оценки, по сравнению с данными до начала терапии. Отмечается уменьшение доли пациентов с выраженными эмоциональными нарушениями, представленными тревожным и депрессивным синдромами. Через 6 месяцев от начала лечения высокая комплаентность отмечалась у 27 (54%) пациентов, средняя комплаентность – у 10 (20%), низкая комплаентность - у 13 (26%). Через 6 месяцев от начала лечения отмечается уменьшение среднего количества дней головной боли в месяц до 12,6±4,4 дней головной боли в месяц, по сравнению с данным показателем до лечения – 19,4±2,9 (p<0,01). Через 6 месяцев от начала лечения в группу с положительным ответом на проводимое лечение (уменьшение количества дней головной боли в месяц на ≥ 25%) включено 41 пациента (82%), в группу с недостаточным положительным результатом проводимой терапии – 9 пациентов (18%). Количество пациентов с достигнутым клиническим эффектом в отношении частоты приступов ГБ, увеличилось с 68% (после 3 месяцев терапии) до 82% (после 6 месяцев терапии) (p<0,01). После 6 месяцев терапии отмечается изменение в структуре распределения когнитивных нарушений при мигрени на фоне проводимой терапии. Легко выраженные нейродинамические КН выявлены у 28% пациентов, умеренные КН выявлены у 8% пациентов (рис.3). Повторное динамическое наблюдение в течение шести месяцев демонстрирует улучшение когнитивных

показателей, увеличение среднего балла по МоСА, улучшение показателей теста 12 слов, Мюнстерберга, в тесте литеральных и категориальных ассоциаций, ТМТ А и В. При выполнении цветового теста Струпа статистически значимых различий при сравнении не выявлено. Через 6 месяцев отмечается изменение в структуре аффективных показателей пациентов, отсутствие клинически выраженной депрессии выявлено у 29 (58%) пациентов, легко выраженная степень депрессии у 14 (28%), клинически выраженная депрессия средней тяжести у 1 (2%), клинически выраженная тяжелая депрессия у 6 (12%) пациентов (рис. 4).

После 6 месяцев терапии пациентов с высокой степенью тревоги – 22 (44%), пациентов с умеренной степенью тревоги 25 (50%), отсутствие выраженных признаков тревожного расстройства отмечается у 3 (6%) пациентов (рис.5). При проверке эмоциональных нарушений после шести месяцев динамического наблюдения отмечается общее улучшение всех показателей, снижение уровня тревожного и депрессивного синдрома (табл.4). При анализе эмоционально-аффективных расстройств у пациентов с мигренью после 6 месяцев комбинированной терапии отмечается дальнейшее улучшение большинства показателей (табл.4) при использовании различных шкал оценки, по сравнению с данными до начала терапии. Однако сохраняются высокий уровень эмоциональных нарушений, высокие степени тревоги по данным разных шкал. Отмечается уменьшение доли пациентов с выраженными эмоциональными нарушениями, представленными тревожным и депрессивным синдромами. Сохраняется в целом высокий уровень распространенности тревожного синдрома среди пациентов с мигренью, отмечается увеличение доли умеренного выраженного тревожного расстройства. Также при анализе КН у пациентов с мигренью и признаками лейкоэнцефалопатии после 6 месяцев наблюдения отмечается достоверное улучшение большинства функций по сравнению с КФ после 3 месяцев терапии ( $p < 0,05$ ) (таблица 8). При анализе эмоциональных расстройств, у пациентов с мигренью и признаками лейкоэнцефалопатии после 6 месяцев наблюдения отмечается достоверное уменьшение уровней тревоги и депрессии по сравнению с результатами после 3 месяцев терапии ( $p < 0,05$ ) (таблица 9). Несмотря на положительную динамику показателей КФ пациентов с мигренью через 6 месяцев терапии, они остаются существенно ниже, чем в контрольной группе (более низкий средний балл по МоСА, тесте 12 слов, Мюнстерберга, литеральных и категориальных ассоциациях, ТМТ часть В, цветовом тесте Струпа) (табл.8). Также у пациентов с мигренью сохраняется более высокий уровень тревожности по сравнению с группой здоровых обследуемых (табл.9), а также пониженный фон настроения по шкале депрессии Бека и CES-D.

## **ВЫВОДЫ**

1. Изменения белого вещества на МРТ у пациентов с мигренью представлены в легкой степени (преимущественно 1 степень по шкале Fazekas), их наличие у многих (86%) пациентов приводит к ошибочному диагнозу (преимущественно сосудистое поражение головного мозга) и вследствие этого к неэффективному лечению и формированию у пациентов ошибочных представлений о головной боли и способах её преодоления.
2. У пациентов с мигренью и изменениями на МРТ преобладают легкие (субъективные) или умеренные когнитивные нарушения, которые не ассоциируются с выраженностью неспецифических изменений на МРТ. Наиболее часто у пациентов с мигренью обнаруживаются ухудшение внимания и скорости психических процессов.
3. Эмоциональные нарушения отмечаются у большинства пациентов с мигренью и изменениями на МРТ в виде тревожного расстройства (96% пациентов) или депрессии (44% пациентов), которая преобладает среди пациентов с хронической мигренью. Эмоциональные нарушения в определенной степени могут быть связаны с ошибочно установленными диагнозами, отсутствием эффекта от проводимой «сосудистой» терапии.
4. Когнитивные нарушения при мигрени и лейкоэнцефалопатии на МРТ ассоциируются с депрессией, они также могут быть вызваны хронической болью, приводящей к ухудшению когнитивных функций вследствие процессов центральной сенситизации.
5. Комбинированная терапия (образовательная программа, оптимизация лекарственной терапии, лечебная гимнастика) при длительном (6 месяцев) проведении не только снижает частоту и выраженность головной боли, но и существенно уменьшает выраженность эмоциональных и когнитивных нарушений.
6. Улучшение когнитивных функций, наблюдаемое у пациентов с мигренью на фоне существенного снижения дней с головной болью вследствие профилактической терапии, указывает на ведущую роль хронической боли в генезе когнитивных нарушений у пациентов с мигренью.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При обнаружении у пациентов с мигренью среднего и пожилого возраста КН на фоне инфарктоподобных изменений по данным МРТ необходимо провести анализ факторов риска ЦВЗ и нейропсихологических результатов (характерной картины КН) с целью дифференциальной диагностики. Отсутствие факторов риска ЦВЗ при КН легкой степени выраженности позволяет предположить иную природу когнитивных расстройств.

2. Проведение МРТ не рекомендуется пациентам с мигренью при типичной картине заболевания. Обнаружение у пациентов с мигренью неспецифических изменений по данным МРТ может привести к ошибочной диагностике цереброваскулярного заболевания, развитию эмоциональных нарушений и, как следствие к ухудшению течения мигрени.

3. Основой эффективной коррекции КН у пациентов с мигренью является комбинированная терапия, направленная на уменьшение числа и выраженности приступов мигрени, лечение коморбидных эмоциональных нарушений (особенно депрессии).

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1) Головачева ВА, **Пожидаев КА**, Головачева АА. Когнитивные нарушения у пациентов с мигренью: причины, принципы эффективного предупреждения и лечения. **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика**. 2018;10(3):141–149. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-3-141-149 [ВАК, Scopus]

2) В.А. Парфенов, **К.А. Пожидаев**. Применение вазобрала при хронической ишемии головного мозга и головных болях. **Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова**, 9, 2018. 126-129 [ВАК, Scopus]

3) В.А. Парфенов, **К.А. Пожидаев** Хроническая мигрень в пожилом возрасте. **Клиническая геронтология**, 5-6, 2019. DOI: 10.26347/1607-2499201905-06047-0151 [ВАК, Scopus]

4) **Пожидаев К.А.**, Парфенов В.А. Магнитно-резонансная томография у пациентов с мигренью: результаты необоснованного назначения. **Анналы клинической и экспериментальной неврологии** 2020; 14(3): 31–35. DOI: 10.25692/ACEN.2020.3.4 [ВАК, Scopus]

5) **Пожидаев КА**, Парфенов ВА. Когнитивные и эмоциональные расстройства у пациентов с мигренью и признаками лейкоэнцефалопатии на фоне профилактической терапии. **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика**. 2020;12(6):19–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-1-25 [ВАК, Scopus]

6) **Пожидаев К.А.**, Парфенов В.А. Когнитивные и эмоциональные расстройства у пациентов с мигренью и признаками лейкоэнцефалопатии. **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. 2021;121(3): 7-12. DOI: 10.17116/jnevro20211210317 [ВАК, Scopus]

#### **Список сокращений и условных обозначений**

АГ – артериальная гипертензия

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ВПФ – высшие психические функции

ГБ – головная боль

ГБН – головная боль напряжения

ГМ – головной мозг

ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия

КН – когнитивные нарушения

КФ – когнитивные функции

ЛИГБ – лекарственно-индуцированная головная боль

ЛТ – личностная тревожность

МКГБ – международная классификация головных болей

МКГБ-3 - международная классификация головных болей третьего пересмотра

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

РОИБ - Российское Общество по Изучению Боли

РОИГБ - Российское Общество по Изучению Головной Боли

СТ – ситуативная тревожность

ФП – фибрилляция предсердий

ХГБН – хроническая головная боль напряжения

ХЕГБ – хроническая ежедневная головная боль

ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга

ХМ – хроническая мигрень

ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания

ЭМ – эпизодическая мигрень