

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Ушенин Антон Владимирович



**Головные боли при впервые возникшем ишемическом инсульте:
клинические особенности и оптимизация их диагностики**

3.1.24. Неврология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Лебедева Елена Разумовна

Екатеринбург – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 4 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... | 15 |
| 1.1 Распространенность головных болей при ишемическом инсульте..... | 15 |
| 1.2 Современные подходы к диагностике головных болей при ишемическом инсульте..... | 18 |
| 1.2.1 Сторожевые головные боли..... | 18 |
| 1.2.2 Головные боли, связанные с ишемическим инсультом..... | 22 |
| 1.2.3 Персистирующие головные боли..... | 27 |
| 1.3 Факторы риска развития головных болей во время и после инсульта..... | 31 |
| 1.4 Механизмы развития головных болей при ишемическом инсульте..... | 34 |
| 1.5 Головные боли и прогноз инсульта..... | 40 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 42 |
| 2.1 Общая характеристика собственного исследования..... | 42 |
| 2.2 Материалы клинической части исследования..... | 43 |
| 2.3 Определения и диагностические критерии головных болей, связанных с ишемическим инсультом..... | 53 |
| 2.4 Методология разработки диагностических критериев сторожевых головных болей и головных болей, связанных с инсультом..... | 54 |
| 2.5 Методы статистической обработки данных..... | 54 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 57 |
| 3.1 Сторожевые головные боли..... | 57 |
| 3.1.1 Головная боль в течение года (за исключением последней недели) до инсульта..... | 57 |
| 3.1.2 Головная боль в течение последней недели до ишемического инсульта..... | 59 |
| 3.1.3 Сторожевая головная боль как предвестник ишемического инсульта..... | 62 |
| 3.1.4 Диагностические критерии сторожевой головной боли..... | 65 |
| 3.2 Головная боль при впервые развившемся инсульте..... | 69 |

| | |
|--|-----|
| 3.2.1 Головная боль в течение последнего года до инсульта или до опроса контрольной группы..... | 69 |
| 3.2.2 Головная боль при развитии впервые возникшего ишемического инсульта..... | 70 |
| 3.2.3 Существующие и модифицированные диагностические критерии острой головной боли, связанной с ишемическим инсультом..... | 74 |
| 3.2.4 Предикторы головной боли при развитии впервые возникшего ишемического инсульта..... | 79 |
| 3.3 Персистирующие головные боли при впервые развившемся инсульте..... | 85 |
| 3.3.1 Персистирующие головные боли у пациентов с впервые возникшим ишемическим инсультом..... | 85 |
| 3.3.2 Факторы, связанные с персистирующими головными болями, у пациентов после впервые возникшего ишемического инсульта..... | 92 |
| ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ..... | 97 |
| ВЫВОДЫ..... | 117 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 119 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ..... | 121 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 123 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Инсульт занимает лидирующее место среди причин утраты трудоспособности и инвалидности [11; 14; 15; 32; 35; 39]. Во многих исследованиях указывалось на важное значение головной боли как симптома острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) [21; 25; 28; 29; 51; 54; 55; 60; 94; 114; 141; 143; 150; 151; 156; 168; 177; 184] с разной частотой распространенности.

Головная боль является не только симптомом начала инсульта, но может возникать до его развития, проявляясь сторожевой головной болью, предупреждающей о приближении инсульта, и нередко является единственным симптомом-предиктором ишемического инсульта или кровоизлияния [151]. Сторожевая головная боль до субарахноидального кровоизлияния (САК) описывается как внезапная, интенсивная, постоянная головная боль, характеристики которой отличаются от обычных ранее возникающих головных болей. Она возникает за дни или недели до субарахноидального кровоизлияния и отмечается у 15-60 % пациентов со спонтанным САК [160].

Однако сторожевая головная боль может развиваться не только у пациентов с САК. В течение последних 30 лет не проводилось исследований по изучению сторожевой головной боли при ишемическом инсульте. Ранее Gorelick РВ (1986) с соавторами описали этот феномен, проводя неконтролируемое ретроспективное исследование 150 пациентов с ишемическим инсультом по данным медицинской документации без прямого опроса пациентов [151].

Часто головная боль является первым симптомом начала инсульта. Распространенность головных болей, обусловленных ишемическим инсультом, варьирует от 7,4 % до 34 % [215]. Кроме того, головные боли могут сохраняться длительное время после инсульта, представляя мучительные персистирующие постинсультные головные боли, которые плохо поддаются лечению и значительно снижают качество жизни больных и затрудняют их реабилитацию после инсульта,

а также могут влиять на прогноз инсульта [23; 137; 224; 254]. Пациенты вынуждены принимать анальгетики ежедневно, что приводит к развитию лекарственно-индуцированных головных болей (ЛИГБ) и хронических головных болей, а Россия занимает одно из лидирующих мест в мире по их распространённости [8; 9; 45; 257]. Головные боли могут быть обусловлены факторами, связанными с механизмами развития самого заболевания. Выяснение клинических характеристик головных болей до инсульта, при инсульте и после инсульта, а также факторов, связанных с их развитием, совершенствование диагностических критериев этих головных болей, может не только улучшить диагностику, но и определить в будущем новые возможности их лечения и профилактики.

Степень разработанности темы

В Международной классификации головных болей третьего пересмотра (МКГБ-3) существующие диагностические критерии головных болей, связанных с инсультом, основаны на мнении экспертов, а не на результатах их проспективного исследования у больных с впервые возникшим инсультом [147]. Кроме того, из-за отсутствия сравнения клинических характеристик головных болей с предыдущими головными болями, нет данных о том, является ли возникшая при инсульте головная боль новой, т.е. возникшей впервые, или имеется изменение характеристик предыдущих головных болей (их усиление, учащение, изменение характера боли, отсутствие эффекта от анальгетиков и др.) [65; 138; 143; 215; 254]. В большинстве исследований их описывают как давящие, пульсирующие головные боли, диффузной локализации. Опубликованная распространенность головных болей, связанных с инсультом, варьирует в широких пределах, от 7 % до 65 %, но их вид не определен точно [137]. Среди факторов, связанных с развитием головных болей при инсульте, установлена связь с очагом инфаркта, но в случае включения больных с повторным инсультом и без сравнения характеристик предыдущих головных болей, нельзя быть уверенным в том, что именно свежий инфаркт является причиной головной боли. Кроме того, не изучены другие факторы,

влияющие на развитие головных болей при инсульте. Требуется комплексный анализ факторов, ассоциированных с развитием головных болей при впервые возникшем инсульте для последующего исследования механизмов их развития, что является неизученным. Существующие диагностические критерии могут нуждаться в пересмотре. Кроме того, не существует диагностических критериев сторожевой головной боли перед ишемическим инсультом, которые, возможно, могли бы помочь в прогнозировании и предупреждении инсульта. Настоящее исследование направлено на разработку четких диагностических критериев головной боли, связанной с ишемическим инсультом, и сторожевой головной боли.

Немногочисленные исследования [98; 137], изучающие стойкие персистирующие головные боли после инсульта, включали как впервые возникшие, так и повторные инсульты, в связи с этим невозможно точно определить их продолжительность, кроме того, большинство исследований не анализировали предыдущие головные боли в течение жизни, из-за чего невозможно точно определить их связь с инсультом и выявить отличительные особенности этих болей, факторы, связанные с их развитием, а также оценить результаты их лечения.

Большинство исследований головных болей при инсульте ранее проводилось в Австрии, Германии, Португалии, Бразилии и Тайване, но эти исследования не соответствуют современным требованиям, описанным выше. В России таких исследований не проводилось. Также проспективных исследований головных болей в начале впервые развившегося ишемического инсульта в сравнении с большой параллельной контрольной группой, для оценки взаимосвязи вновь возникшей головной боли с инсультом не было проведено ранее. Кроме того, во многих исследованиях не оценивался анамнез головных болей, в связи с этим невозможно утверждать, что головная боль была вызвана именно инсультом, а не являлась ранее возникающим типом головной боли. Крайне важным является наличие достаточно большой параллельной контрольной группы.

Выяснение клинических характеристик головных болей до инсульта, при инсульте, после инсульта, а также факторов, связанных с их развитием, наряду с

совершенствованием диагностических критериев этих головных болей, будут способствовать улучшению их диагностики.

Цель исследования

Совершенствовать диагностику головных болей при впервые возникшем ишемическом инсульте, а также персистирующих головных болей после инсульта.

Задачи исследования

1. Установить распространенность головных болей до развития впервые возникшего ишемического инсульта, головных болей при развитии инсульта и персистирующих головных болей после инсульта.

2. Определить клинические характеристики этих головных болей: тип, вид, отличительные особенности, время развития, продолжительность и другие характеристики для совершенствования их диагностики.

3. Выявить факторы, связанные с развитием головных болей, в течение недели до развития инсульта, головных болей при развитии впервые возникшего ишемического инсульта и персистирующих головных болей после инсульта для уточнения патогенетических особенностей их развития.

4. Определить чувствительность существующих диагностических критериев головных болей, связанных с ишемическим инсультом в МКГБ-3, путем их тестирования, и в случае недостаточной чувствительности провести их коррекцию в новых диагностических критериях.

Научная новизна

Определена распространенность и клинические характеристики сторожевой головной боли до развития ишемического инсульта, дано ее определение и разработаны диагностические критерии. Показано, что новый тип головной боли и

изменение характеристик предыдущей головной боли за неделю до развития ишемического инсульта представляют сторожевую головную боль. Впервые обнаружено, что у трети пациентов сторожевая головная боль сохраняется в момент развития очаговых симптомов инсульта, а ее триггером является приступ аритмии ($p = 0,04$).

Впервые показано, что к головным болям, связанным с инсультом, относится не только новый тип головной боли, но и головная боль с измененными характеристиками. Установлено, что 70 % головных болей развивались одновременно с началом инсульта.

Впервые проведен анализ существующих диагностических критериев головных болей, связанных с развитием ишемического инсульта, и установлено, что они являются малочувствительными. В результате эти критерии были изменены и разработаны критерии головных болей, связанных с впервые возникшим ишемическим инсультом с высокой чувствительностью и специфичностью. Благодаря точной оценке клинических характеристик головных болей в начале инсульта продемонстрировано, что именно мигреноподобная головная боль как новый тип головной боли превалирует при развитии инсульта.

Показано, что персистирующие головные боли после инсульта характеризуются преобладанием головных болей нового типа и среди них мигреноподобных головных болей, имеющих выраженную интенсивность и частоту приступов.

Обнаружено, что у одной трети пациентов с персистирующими головными болями развиваются лекарственно-индуцированные головные боли, связанные с избыточным использованием анальгетиков, и отмечена неэффективность триптанов для их купирования.

Показано, что головные боли при развитии инсульта статистически значимо связаны с кардиоэмболическим типом инсульта ($p = 0,002$, ОШ 2,4; 95 % ДИ 1,4-4,1) и инфарктами головного мозга с размером очага > 15 мм ($p = 0,03$; 95 % ДИ 1,1-2,7). Подтверждена их связь с инсультами в вертебрально-базилярном бассейне ($p = 0,01$, ОШ 2,0; 95 % ДИ 1,2-3,5), инфарктами мозжечка ($p = 0,02$, ОШ 2,3; 95 %

ДИ 1,1-4,8), неврологическим статусом при поступлении менее 8 баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США ($p = 0,01$, ОШ 2,5; 95 % ДИ 1,2-4,9).

Выявлены факторы, связанные с персистирующей головной болью после впервые перенесенного ишемического инсульта, которые включали неврологический статус меньше 8 баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США при поступлении (90,9 %, $p = 0,007$; ОШ 3,4; 95 % ДИ 1,4-8,6), локализацию инфаркта в мозжечке (18,2 %, $p = 0,003$; ОШ 3,0; 95 % ДИ 1,4-6,6), инсульт неустановленной этиологии (50,9 %, $p = 0,003$; ОШ 2,3; 95 % ДИ 1,3-4,1), недостаточный сон (29,1 %, $p = 0,009$; ОШ 2,3; 95 % ДИ 1,2-4,3).

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Автором лично проведен анализ современной зарубежной и отечественной литературы по изучаемой проблеме. Автор проводил интервью пациентов с головными болями при ишемическом инсульте и пациентов контрольной группы. В дальнейшем осуществлял динамическое наблюдение за пациентами во время выполнения исследования на базе ООО Международный медицинский центр «Европа-Азия» в г. Екатеринбурге и анализ развития персистирующих головных болей после ишемического инсульта, а также выявлял факторы, связанные с развитием этих головных болей. Автором была выполнена обработка первичной медицинской документации, создана персонифицированная база данных обследованных больных с инсультом и пациентов контрольной группы. Автор принимал активное участие в обработке и анализе результатов исследования, а также в подготовке статей и докладов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработанные диагностические критерии сторожевых головных болей способствуют совершенствованию их диагностики у больных с ишемическим инсультом и использованию в качестве одного из предикторов.

Новые диагностические критерии головных болей, связанные с развитием ишемического инсульта, обладающие высокой специфичностью и чувствительностью, повышают точность их диагностики, что имеет важное значение для предотвращения развития персистирующих головных болей.

Выявленные клинические характеристики персистирующих головных болей после инсульта, а также факторы, связанные с их развитием, позволяют улучшить их своевременную диагностику, лечение и предотвратить развитие лекарственно-индуцированных головных болей после инсульта.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования сформирована с учетом результатов проведенного литературного обзора. Объектом исследования являлись 550 пациентов с впервые развившимся инсультом, с очагом инфаркта по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с диффузионно-взвешенными изображениями (ДВИ) или компьютерной томографии (КТ) и 192 пациента контрольной группы. Пациенты исследуемой и контрольной группы включались в исследование проспективно с заполнением стандартных индивидуальных регистрационных опросников (разработаны проф. Лебедевой Е.Р. и проф. Jes Olesen) во время проведения опроса пациента врачом-неврологом при поступлении в приемный покой. Все головные боли диагностировались в соответствии с Международной классификацией головной боли 3-го пересмотра (МКГБ-3). По результатам исследования сформулированы выводы и практические рекомендации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В течение одной недели до развития первого ишемического инсульта у части (14,7%) пациентов возникают сторожевые головные боли, которые включают новый вид головной боли и предыдущую головную боль с измененными характеристиками. Единственным триггером, статистически значимо связанным со сторожевой головной болью, был приступ аритмии в течение 7 дней до инсульта. Впервые разработанные диагностические критерии сторожевых головных болей показали высокую специфичность (98 %) и чувствительность (100 %).

2. У части (14,9 %) пациентов в течение суток первого ишемического инсульта возникают головные боли, связанные с инсультом, к которым относится не только новый тип головной боли, но и головная боль с измененными характеристиками. Следующие факторы связаны с их развитием: кардиоэмболический инсульт, инфаркт головного мозга > 15 мм, инсульт в вертебрально-базилярном бассейне, инфаркт мозжечка, неврологический дефицит менее 8 баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США при поступлении. Существующие диагностические критерии головных болей, связанных с ишемическим инсультом, обладают недостаточной чувствительностью (60 %). Разработанные новые диагностические критерии показали высокую чувствительность (100 %) и специфичность (97 %).

3. После ишемического инсульта у части (10,4 %) пациентов развиваются персистирующие головные боли. Они характеризуются преобладанием головных болей нового типа и среди них мигреноподобных головных болей, при этом у трети пациентов возникают лекарственно-индуцированные головные боли. Факторы, связанные с персистирующей головной болью после первого ишемического инсульта: неврологический дефицит менее 8 баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США при поступлении, локализация инфаркта в мозжечке ($p = 0,003$), инсульт неустановленной этиологии, недостаточный сон.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения и выводы диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология, пунктам 3 (Сосудистые заболевания нервной системы. Эпидемиология (распространенность и заболеваемость). Этиология, патофизиология, патогенез, клиническая картина, феноменология острой и хронической цереброваскулярной патологии. Клинические, лабораторные, инструментальные, нейровизуализационные, нейрофизиологические, ультразвуковые методы диагностики. Медикаментозные и немедикаментозные, физические, психотерапевтические, психологические методы лечения, реабилитация пациентов с различной сосудистой патологией нервной системы), 15 (Неврология болевых синдромов. Этиология, диагностические и терапевтические подходы в лечении и профилактики болевых синдромов), 20 (Лечение неврологических больных. Медикаментозные и немедикаментозные методы лечения, реабилитация при болезнях центральной, периферической и вегетативной нервной системы, и ассоциированных с ними заболеваний (коморбидных пациентов), изучение механизмов действия медикаментозных и немедикаментозных методов лечения заболеваний нервной системы, переносимость и безопасность лечения и реабилитации неврологических больных, исследование качества жизни и социализации неврологических больных, изучение лекарственных взаимодействий при лечении заболеваний нервной системы, организация лечебной и реабилитационной помощи пациентам с заболеваниями нервной системы) [42].

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность представленных результатов обусловлена достаточным размером выборок пациентов, включенных в исследование, выполнением работы согласно цели и задачам, использованием актуальных методов диагностики и лечения, подтверждена проверкой первичной документации. Обработка

полученных результатов исследования произведена в соответствии с рекомендуемыми методами статистического анализа медико-биологических исследований. Используемые методы научного анализа отвечают поставленной цели и задачам. Практические рекомендации и выводы соответствуют цели и задачам диссертационного исследования. Результаты исследования научно обоснованы.

Материалы диссертации доложены на конференциях: 16 Европейском конгрессе по головным болям (г. Вена, Австрия, 7-10 декабря 2022); конференции «Неврологические чтения в Перми 2022» — 3 место (г. Пермь, 27-29 октября 2022); 8 Конгрессе Европейской академии неврологии (г. Вена, Австрия, 25-28 июня 2022); конкурсе молодых учёных в рамках XVIII Междисциплинарной конференции с международным участием «Вейновские чтения» — 1 место (г. Москва, 10-12 февраля 2022 г.); 13 Всемирном конгрессе по инсульту (онлайн, 28-29 октября 2021); XXV Всемирном конгрессе по неврологии (онлайн, 4-7 октября, 2021); 7 конгрессе Европейской академии неврологии (онлайн, 19-22 июня 2021); Международном конгрессе по головным болям (онлайн, 8-12 сентября 2021); 7 Европейской конференции по инсульту (онлайн, 1-3 сентября 2021); Международном симпозиуме по мигрени (онлайн, 3-9 октября 2020); 14 конгрессе Европейской федерации головных болей (онлайн, 29 июня – 02 июля 2020); 6 конгрессе Европейской академии неврологии (онлайн, 23.05-26.05.2020); XVI Междисциплинарной конференции с международным участием «Вейновские чтения» (г. Москва, 27-29 февраля 2020 г.).

Апробация диссертации была проведена на заседании кафедры нервных болезней и нейрохирургии при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 3 от 26.06.2023).

Публикации по теме диссертации

По теме работы опубликовано 7 печатных работ, из них 4 статьи — в журналах, индексируемых в реферативной базе данных «Скопус», 2 статьи включены в перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / перечень ВАК при Минобрнауки России, и 1 тезис.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 151 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 269 источников, из них 62 — отечественные авторы, 207 — зарубежные. Работа иллюстрирована 12 рисунками и 21 таблицей.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Распространенность головных болей при ишемическом инсульте

Головная боль (ГБ) может быть одной из жалоб, предъявляемых пациентами в момент возникновения инсульта. Одним из первых описал клинические характеристики головной боли при инсульте Thomas Willis в 1664 [266], а в 20 веке Symonds [252] и Fisher [125]. Головная боль, связанная с инсультом, в соответствии с определением Международной классификации головных болей определяется как новый тип головной боли, возникшей в очень тесной временной связи с развитием клинических симптомов инсульта, и регрессирует параллельно со стабилизацией или регрессом других клинических симптомов или радиологических признаков инсульта [147].

Частота возникновения головной боли при острых нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК), в целом, колеблется в широком диапазоне от 8 % до 39 % по данным разных авторов. При этом, в ряде случаев наличие головной боли невозможно оценить в связи с речевыми нарушениями или изменением сознания. Частота развития головной боли изменяется в зависимости от типа нарушения мозгового кровообращения. В редких случаях головная боль может отражать развитие мигренозного инсульта [53; 79; 95; 96; 100; 146; 169; 170; 189; 190; 191; 192; 196; 197; 216].

По данным исследования Emre Kumral и соавт., среди 2506 пациентов с ишемическим инсультом головная боль сопровождала развитие ишемического инсульта в 16 % случаев. При этом головная боль в два раза чаще встречалась при нарушении мозгового кровообращения в вертебрально-базилярном бассейне (ВББ), чем в бассейне внутренней сонной артерии ВСА: 29 % и 14 % соответственно [144]. Это также показано и в других исследованиях: встречаемость головных болей при инсульте в ВББ была от 15 до 65 %, от 8 до 46 % в бассейне ВСА и 33 % в бассейне средней мозговой артерии [65; 77; 108; 109; 113; 114; 138; 140; 150; 151; 155; 157; 168; 254; 256]. При этом отмечен интересный факт, что высокая частота развития

головной боли при инсульте в ВББ встречалась при мозжечковых инсультах и в зоне кровоснабжения задней мозговой артерии, но не отмечалась при нарушении кровоснабжения в стволе мозга [141; 143; 254]. В другом исследовании было обнаружено, что несколько чаще головная боль развивалась у пациентов с поражением правого полушария, нежели левого [101]. В исследовании, включавшем 100 человек с инсультом в зоне кровоснабжения средней мозговой артерии, обнаружено, что головная боль чаще встречалась при поражении доминантного полушария [64]. По данным большинства проведенных исследований, существует характерная зависимость наличия головной боли от подтипа ишемического инсульта (атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный и др.). Так, встречаемость головной боли при развитии ОНМК у пациентов с атеросклеротическим типом инсульта колеблется от 12 до 41 %, при кардиоэмболической этиологии ишемического инсульта от 9 до 39 %, и в случаях лакунарных инсультов от 3 до 23 % [76; 77; 100; 110; 123; 150; 151; 152; 180; 183; 254; 256]. По данным Гарвардского объединённого регистра инсульта, головные боли выявлены у 9 % пациентов с эмболией церебральных сосудов, у 12 % пациентов с тромбозом крупных артерий и у 3 % больных с лакунарными инсультами [256]. По данным ретроспективного исследования Airbox и соавт., головная боль значительно чаще сопровождала атеротромботические инсульты (41 %), нежели лакунарные (23 %) [150]. Близкие данные получены и в исследовании Paciaroni M. и соавт. [140]. Loeb с соавт., который обнаружил головную боль только у 4 % из 155 пациентов с лакунарными инсультами [176]. Отсутствие головной боли при лакунарных инсультах Atkinson и Appenzeller объясняют тем, что артериолы слабо иннервированы и поражение этих сосудов не может привести к боли [80]. В это же время Susanne Tentschert и соавт. [143], а также Castillo J. и соавт. [72] не обнаружили связи головной боли с этиологией инсульта. По данным некоторых исследователей, такие подтипы ишемического инсульта, такие как артериальная диссекция и обратимый церебральный вазоконстрикторный синдром чаще сопровождаются головной болью, нежели другие типы ишемического инсульта [16; 60; 174; 179; 185; 206; 250]. Частота головной боли существенно не различалась в

зависимости от клинических проявлений при лакунарном инсульте [150; 215; 251]. Тем не менее появление головной боли наблюдалось несколько чаще при гемигипестезии (в 30 % случаев), и при легком гемипарезе (в 18 % случаев) [150]. В случае наличия дизартрии или отсутствии неврологического дефицита у пациентов с лакунарными инсультами при поступлении, головная боль встречалась реже [251]. По результатам исследования, проведенного Ferro, J. M. и соавт., нарушение полей зрения чаще сопровождалось головной болью [65].

Kropp P и соавт. в ходе проведенного исследования показали, что чем больше размер ишемии при инсульте, тем чаще встречалась головная боль [138]. И в то же время в исследовании Mendel T. и соавт. не было обнаружено взаимосвязи головной боли с размером ишемического инсульта по данным КТ [147].

Размеры инсульта по данным компьютерной томографии (КТ) у пациентов с лакунарными инсультами не различались в группе с головной болью и без, но при этом у пациентов без головной боли лейкоареоз встречался чаще и был более выражен [123]. Авторы предполагают, что это связано с воздействием артериальной гипертензии, которая снижает релаксационные возможности эндотелия церебральных артериол [117]. Дилатация церебральных артериол блокируется эндотелиальным повреждением [131]. В других исследованиях показано, стимуляция Гассерова узла вызывает высвобождение субстанции P и кальцитонин-ген-связанного пептида [128; 242], а артериальная гипертензия может затруднять активацию тригеминоваскулярной системы [203].

Показана зависимость головных болей от локализации инфаркта: наиболее часто они встречались при кортикальных инфарктах (29-56 %), чем при субкортикальных (7-26 %) [65; 150; 168]. По данным других исследований, головная боль чаще встречается при глубокой локализации инсульта [101; 147]. Однако в исследованиях Jorgensen H.S. и соавт., показано, что наличие головной боли не зависит от кортикальной или субкортикальной локализации инсульта [157]. В ряде исследований обнаружено, что головная боль чаще сопровождает лакунарные инсульты, имеющие мезенцефальную локализацию [251].

1.2 Современные подходы к диагностике головных болей при ишемическом инсульте

1.2.1 Сторожевые головные боли

Возникновение такой жалобы как головная боль, тесно связано с развитием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). В некоторых случаях головная боль является первым симптомом развития ОНМК. В 1986 году P.V. Gorelick, D.V. Hier, L.R. Caplan и P. Langenberg исследовали особенности головной боли у пациентов в остром периоде ОНМК [151]. В исследование были включены 272 пациента в остром периоде ОНМК, все пациенты были лично осмотрены врачом неврологом при поступлении, данные о пациентах вносились в идентичные формы анкет. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, удовлетворяли клиническим критериям Гарвардского общего регистра инсульта (HSR). Из 272 пациентов было зафиксировано 51 субарахноидальное кровоизлияние, 61 интрапаранхиматозное кровоизлияние, 58 пациентов с церебральной эмболией, 52 случая окклюзии крупных артерий и 50 случаев лакунарных инфарктов.

Из исследования были исключены больные с ТИА, артериовенозными мальформациями, а также пациенты без инсульта. Дизайн исследования был построен на анализе записей регистра инсультов, для определения характера и локализации головной боли, её частоты и временной связи с развитием ОНМК. При описании головной боли учитывалась её сторонность (одно или двухсторонняя), тяжесть (легкая, умеренная, тяжелая), а также распространённость головной боли (фокальная или диффузная).

Отдельно проанализированы сторожевые головные боли (sentinel headache) и головные боли в начале инсульта [151]. Сторожевая головная боль была определена как любая необычная головная боль, отмеченная пациентом в течение нескольких дней или недель до начала инсульта. Головная боль при начале инсульта была определена как любая головная боль, сообщенная пациентом непосредственно в момент развития инсульта. Сроки появления сторожевой

головной боли, сопровождающие симптомы, а также сочетание с другими симптомами инсульта при различных формах инсульта были обобщены и смоделированы по категориальным данным.

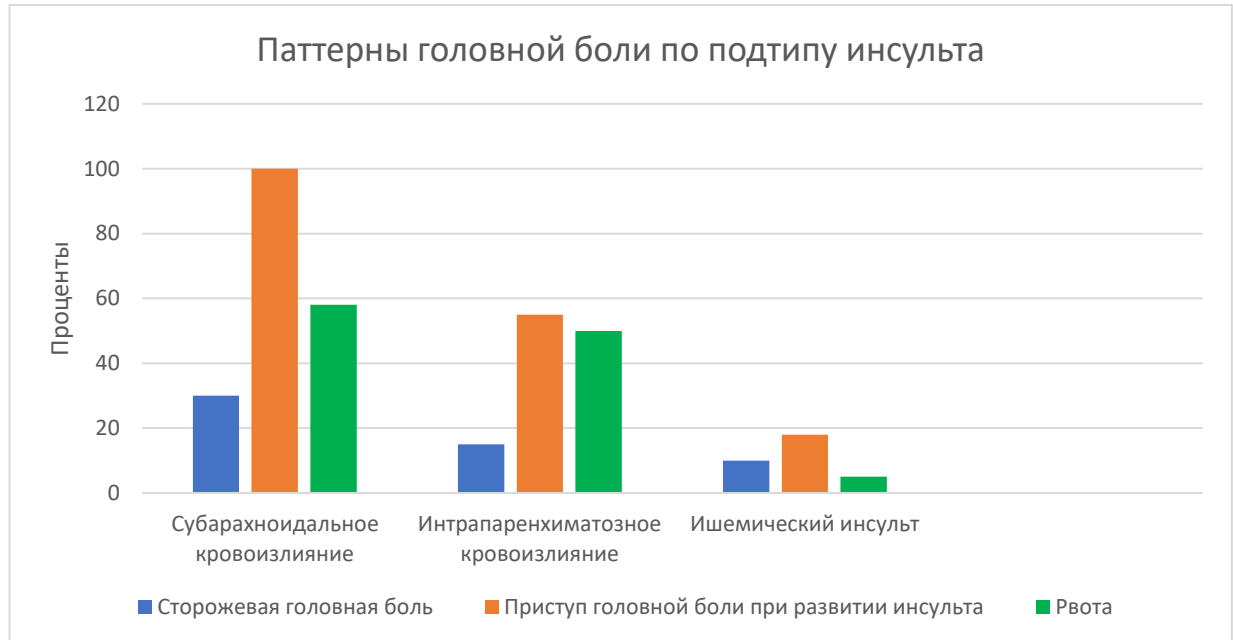


Рисунок 1 — Сводная информация о встречаемости сторожевой головной боли и рвоты при разных типах инсульта (P.V. Gorelick, 1986)

На рисунке 1 представлено графическое распределение встречаемости сторожевой головной боли в зависимости от вида нарушения мозгового кровообращения в исследовании P.V. Gorelick. Было выявлено, что сторожевая головная боль наиболее часто встречалась при САК и интрапаренхиматозном кровоизлиянии, реже при ишемическом инсульте. При САК и интрапаренхиматозном кровоизлиянии головная боль чаще была двухсторонней и продолжалась больше суток. При ишемическом инсульте сторожевая головная боль была преимущественно односторонней и не зависела от подтипа инсульта. Но в сочетании со рвотой была предиктором ишемического инсульта в 86 % случаев. Сторожевая головная боль была отмечена у 17 % пациентов с ишемическим инсультом. При пошаговой логистической регрессии не было выявлено, что сторожевая головная боль может быть использована в определении подтипа ОНМК [151].

При анализе возникновения головной боли при развитии ишемического инсульта выявлены следующие подтипы инсульта: у 14 % (8/59) больных - церебральная эмболия, у 26 % (13/50) окклюзия крупных артерий мозга, у 6 % (3/49) лакунарный инфаркт [151].

В исследовании A. Arboix и соавт., включившим 387 пациентов с лакунарным инсультом, из 43 человек (11,1 %), предъявляющих жалобу на головную боль при развитии инсульта, 94 % отмечали возникновение головной боли одновременно с развитием неврологической симптоматики, у 6 % наблюдалась так называемая сторожевая головная боль [101]. В исследовании Verdelho A. и соав. у большинства пациентов (86 %) головная боль началась в день инсульта, у остальных 14 % начало головной боли отмечалось с 2 по 5 день. При этом количество пациентов с жалобой на головную боль постепенно уменьшалось к восьмому дню от начала инсульта. На 8 день госпитализации только 15 % больных продолжали испытывать головную боль [154].

По данным Vestergaard и соавт., головная боль началась до начала инсульта (временной интервал от нескольких часов до нескольких недель) в 43 % случаев, одновременно с ОНМК у 30 % больных, а после инсульта у 27 % (точное время не указывалось) [155].

Wells С.Е. сообщил о 10 случаях эмболических инсультов, при которых головная боль предшествовала возникновению неврологического дефицита в среднем в течение 24 часов до развития ОНМК [264]. По данным Fisher и Pearlman, головная боль могла появиться за 72 часа до развития эмболического инсульта [125]. Nardi К и соавт. отмечают появление головной боли в большинстве случаев за 24 часа до развития неврологического дефицита при ишемическом инсульте [78].

Fisher С. М. сообщил о головной боли или дискомфорте в 31 % случаев (35/109) у пациентов с окклюзией сонных артерий, у 14 % (5/37) больных при эмболии средней мозговой артерии и у 6 % (4/70) при лакунарном инсульте и синдроме изолированной двигательной гемиплегии [124].

Mohr J.P., Caplan L.R., Melski J.W. et al. выявили наличие головных болей в 9 % случаев при церебральной эмболии, в 3 % при лакунарном инфаркте и в 12 %

случаев при тромбозе крупных артерий мозга [256]. В других исследованиях головная боль была зарегистрирована у 6 % пациентов при тромбозе мозговых артерий [70], у 35 % больных с тромбозом сонной артерии и у 25 % при инфарктах в бассейне сонных артерий [114], у 18 % пациентов с признаками церебральной эмболии [183], у 17 % больных с лакунарным инфарктом [156].

Fisher С.М. отметил, что локализация головной боли предоставляет полезную информацию о бассейне поражения [124]. Головная боль, сопровождающая окклюзию сонной артерии, обычно располагалась в ипсилатеральной лобной области и вовлекала лоб или глаз. Боль при тромбозе артерий ствола головного мозга была очень сильной располагалась позади, внутри и над соответствующим глазом, а что касается эмболии средней мозговой артерии то боль была выше виска.

В исследовании Р. В. Gorelick отмечена связь локализации головной боли и пораженного сосудистого бассейна: при окклюзии внутренней сонной артерии и эмболии средней мозговой артерии боль локализовалась в орбите или лобной области [151]. В исследовании, проведенном Senthil Raghunathan et al [140], отмечено, что сторожевая головная боль, которая обычно возникает перед субарахноидальным кровоизлиянием, не является редким симптомом ишемии головного мозга. Это наблюдается у 10-43 % пациентов с ишемическим инсультом и чаще встречается при кардиоэмболических инфарктах (22 %), чем при лакунарных или тромботических инфарктах, или транзиторных ишемических атаках [108]. При кардиоэмболических инфарктах сторожевая головная боль является односторонней, возникает внезапно и может предшествовать возникновению неврологического дефицита за 24-72 часа [156]. Наиболее часто встречается односторонняя боль легкой или средней интенсивности, однако у многих больных может наблюдаться непрекращающаяся головная боль [155]. В отличие от головной боли при субарахноидальном кровоизлиянии, которая обычно носит взрывной характер и начинается внезапно, качество боли при ишемическом цереброваскулярном заболевании варьируется в широких пределах. Боль чаще всего неспецифична по своему характеру и, как сообщалось, либо пульсирующая, либо непрерывная и не пульсирующая [155; 156]. Она редко ощущается как

колющая или имеющая клинические признаки, сходные с внутричерепной гипертензией. Она часто сопровождается тошнотой (44 %), рвотой (23 %), а также фото- и фонофобией. Головная боль обычно усиливается при наклоне, напряжении или движениях головы. Временное ухудшение также может возникнуть при применении нитроглицерина сублингвально. Пережатие пальцем поверхностной височной артерии на стороне головной боли временно облегчает дискомфорт. Самая продолжительная головная боль наблюдается при кардиоэмболических и атеротромботических инфарктах, средняя продолжительность при лакунарном инфаркте и самая короткая при ТИА [5; 150, 172]. Средняя продолжительность головной боли при ишемическом инсульте составляет 25 часов по сравнению с 65 часами при геморрагическом инсульте [150]. Головные боли ипсилатеральны по отношению к стороне инсульта у 68 % пациентов и контралатеральны у 32 % [157]. Интенсивность головной боли не связана с размером инфаркта, но ощущается более сильной при расположении инфаркта в затылочной части головы, чем при фронтальном расположении [155].

1.2.2 Головные боли, связанные с ишемическим инсультом

Головная боль обычно начинается одновременно с развитием других симптомов ОНМК [26; 226]. Так, по данным Harvard Cooperative Stroke Registry, головная боль появилась вместе с ОНМК у 12 % пациентов с атеротромботическим инсультом, у 3 % – с лакунарным, у 9 % – с кардиоэмболическим, ретроспективно [256]. Локализация, характеристики, продолжительность головной боли, а также точное время ее возникновения по отношению ко времени развития инсульта не анализировались. Portenou и соавт. отмечают появление головной боли одновременно с возникновением неврологического дефицита в четверти случаев [156]. Сходные данные предоставлены Fisher и соавт., Castillo J. и соавт., в исследовании которых головная боль у большинства пациентов совпала с началом ОНМК [124; 210].

Для головной боли, возникающей в момент ишемического инсульта, более характерно постепенное начало. Головная боль при ишемическом инсульте длится в среднем около 3 дней. При этом продолжительность головной боли меньше у пациентов с ишемическим инсультом в ВББ, нежели в зоне кровоснабжения внутренней сонной артерии и средней мозговой артерии [154]. По данным Arboix и соавт., средняя продолжительность головной боли при ишемическом инсульте составляет 25 часов. При этом наибольшая длительность боли при кардиоэмболическом инсульте (среднем около 29,5 часов), при атеротромботическом инсульте составляет в среднем 26,5 часов, при лакунарном 19,5 часов [150; 177].

Клинические характеристики головной боли при ОНМК варьируют в широком диапазоне [231]. По данным Portney и соавт., около 50 % головной боли, сопровождающей ишемический инсульт, имеют пульсирующий характер [156]. В противоположность, Koudstaal и соав. отмечают не пульсирующий, а монотонный характер боли у большинства пациентов с ишемическим инсультом [168]. Также боль описывалась как тупая в 35 % случаев, давящая в 31 %, колющая в 20 %, пульсирующая в 8 %, в 4 % жгучая, в виде обруча в 2 % случаев [143].

Интенсивность головной боли по данным некоторых авторов описывается как слабая или умеренная [150; 151; 155]. В других исследованиях, головная боль при ОНМК чаще встречалась как сильная и умеренная боль. Так, в исследовании Salgado и Ferro, а также в работе Arboix A. и соавт., у пациентов с лакунарным инсультом, головная боль была умеренной или сильной интенсивности и диффузного характера в большинстве случаев [123; 251]. По данным Vestergaard и соавт., среди 238 пациентов с инсультом, 25 человек сообщали о сильной головной боли, 19 испытывали умеренную боль, 12 человек – слабую. При этом выраженность головной боли не была связана с размером и локализацией очага инсульта [155]. Другие авторы также не отмечают взаимосвязи выраженности головной боли с размером инфаркта, локализацией, уровнем артериального давления (АД), сопутствующими сосудистыми факторами риска, приемом нитратов или антагонистов кальция [150; 151]. Одинаковая интенсивность боли

отмечается при кортикальных и субкортикальных инфарктах [154]. В то же время исследователями отмечается большая интенсивность боли при локализации ОНМК в вертебрально-базилярном бассейне (ВББ) [154; 168] и при затылочной локализации инфаркта мозга [155].

По данным некоторых исследований, в момент инсульта превалирует односторонняя боль [150; 151; 155]. Другие же авторы отмечают, что двухсторонняя локализация боли является наиболее распространенной [64; 143; 156]. При этом односторонняя боль одинаково часто встречается справа и слева, и не отмечается существенных различий между лобной и затылочной локализацией при инсульте в каротидном бассейне и ВББ [155]. В исследовании Kropp P. и соавт., у мужчин головная боль при ишемическом инсульте чаще была двухсторонней, а у женщин односторонняя [138].

Edmeads J. в своем исследовании отмечает усиление головной боли у больных с инсультом при поворотах головы и кашле [113]. Менее чем у половины пациентов головная боль при развитии ишемического инсульта сопровождалась тошнотой и/или рвотой, фото и фонофобией [155]. В исследовании Ferro J.M. и соавт. тошнота и рвота чаще встречались у пациентов с головной болью [141]. При этом авторы отмечают 3 возможных механизма развития этих симптомов при ишемическом инсульте: 1) при инсульте в ВББ головокружение и тошнота встречаются достаточно часто; 2) повышенное внутричерепное давление также способствуют их возникновению; 3) воздействие на ядро одиночного пути в продолговатом мозге может вызывать тошноту и рвоту [90].

В исследовании, включавшем пациентов с лакунарным инсультом 86 % пациентов, отмечали умеренную головную боль диффузного характера, соответствующую характеристикам головной боли напряжения, у 14 % головная боль пульсирующего характера сопровождалась тошнотой и/или рвотой и была расценена как мигрень [172; 251]. В исследовании Verdelho A. и соавт. головная боль при ишемическом инсульте в 49 % соответствовала характеристикам головной боли напряжения, и в 37 % мигрени, и в 14 % была определена как не классифицируемая головная боль [154]. Согласно данным исследования Nardi K. и

соавт., головная боль при инсульте в большинстве случаев имела характер мигрени [67].

Остается спорным, может ли локализация головной боли дать информацию о вовлеченном сосудистом бассейне при инсульте. В более ранних работах авторы характеризовали головную боль при ОНМК чаще как ипсилатеральную к пораженному полушарию [64; 114; 116; 124; 155; 184]. Такая закономерность, вероятно, связана с активацией ипсилатеральных ноцицептивных волокон. Данная гипотеза основана на классическом исследовании Ray и Wolff, которые обнаружили появление головной боли при стимуляции одиночного сосуда мягкой мозговой оболочки в основании мозга [238]. В пользу данной гипотезы так же выступают наблюдения J. Olesen и соавт., которые выявили контрлатеральную локализацию боли по соотношению к симптомам ауры [259].

Обширные сведения касательно специфической локализации головной боли в зависимости от сосудистой топографии при ОНМК были получены из исследования Fisher, но по причине отсутствия на тот момент КТ, не было проведено точной дифференциальной диагностики ишемического и геморрагического инсульта, что следует учитывать при анализе данных. Fisher обнаружил, что 31 % пациентов с подтвержденным стенозом или окклюзией каротидного бассейна имели головную боль при развитии ОНМК. При этом головная боль была лобная, односторонняя у 10 человек, лобная двухсторонняя – у 5, лобно-затылочная – у 5, шейно-затылочная – у 3 и неописанная – у 9 человек. При тромбозе средней мозговой артерии боль встречалась в 21 % случаев и чаще локализовалась в области глаза на стороне поражения. При эмболическом поражении средней мозговой артерии пациенты жаловались на головную боль в 14 % случаев и боль чаще обнаруживалась в височной области на стороне инсульта. При инсульте в зоне кровоснабжения задней мозговой артерии 71 % пациентов испытывали головную боль. При этом в 58 % встречалась односторонняя головная боль, которая была ипсилатеральна пораженному сосуду в большинстве случаев. [124].

По данным Tentschert S. и соавт., головная боль при развитии ОНМК была двухсторонней у большинства пациентов (61 %), 18 % имели левостороннюю головную боль и 21 % правостороннюю. При этом среди пациентов с полушарными инсультами и односторонней болью, эта боль достоверно чаще была на стороне инсульта (65 % ипсилатерально, 35 % контралатерально). При локализации инсульта в ВББ двухсторонняя головная боль наблюдалась в 57 % случаев, односторонняя боль практически одинаково часто встречалась как справа, так и слева (47 % и 53 % соответственно) [143].

В исследовании Emre Kumral и соавт. лобная локализация боли встречалась у 51 % пациентов с инфарктом в переднем мозговом бассейне, а локализация боли в затылочной области наблюдалась у 31 % с инсультом в ВББ [144].

В исследовании Silverstein и Hollin 10 из 50 пациентов с окклюзией ВСА имели головную боль, при этом только 5 пациентов с окклюзией средней мозговой артерии жаловались на головную боль при развитии ишемического инсульта [246]. В исследовании Caplan и соавт. 39 % пациентов с окклюзией средней мозговой артерии предъявляли жалобу на головную боль с появлением неврологической симптоматики [212].

Bogousslavsky и Regli отмечают, что только у 1 из 10 пациентов с инфарктом в зоне кровоснабжения передней мозговой артерии, появилась двухсторонняя сильная головная боль, которая предшествовала гемипарезу [87]. В дальнейшем исследовании этих же авторов подобная головная боль встречается у 5 человек из 27 [86].

Стоит отметить, что согласно мнению большинства авторов, по локализации головной боли нельзя с точностью судить о задействованном в патологический процесс сосуде и локализации инфаркта [65; 114; 144; 150; 155; 157]. Так, в исследовании Ferro J.M. и соавт. только у пациентов с головной болью при инсульте в ВББ, 6 человек из 40 отмечали затылочную локализацию боли [65]. Вероятно, сложность определения задействованного сосуда по локализации боли, можно объяснить анатомическими особенностями строения тригеминоваскулярной системы [203]. Известно, что некоторые интракраниальные сосуды имеют

контралатеральную тригеминальную иннервацию и отдельные тригеминальные нервные волокна иннервируют более, чем один сосуд [213].

По данным Verdelho A. и соавт., при сравнении головной боли во время ОНМК и предшествующей головной боли, пациенты с редкими эпизодическими головными болями в анамнезе (менее 1 эпизода в месяц) чаще имели новый тип головной боли во время ОНМК (62 % новый тип, 32 % предшествующая головная боль), в то время как пациенты с частыми предшествующими головными болями, чаще испытывали во время ОНМК боль, сходную по характеристикам с предыдущей. Пациенты без анамнеза головной боли чаще имели головную боли по типу головной боли напряжения в момент развития ОНМК [154]. Предшествующий анамнез пульсирующей головной боли был связан, в первую очередь, с возникновением головной боли пульсирующего характера в момент ОНМК [156].

1.2.3 Персистирующие головные боли

Персистирующая постинсультная головная боль – это заболевание, недавно появившееся в Международной классификации головных болей, 3-е издание (2018) [147]. В отличие от головной боли, связанной с инсультом, эпидемиология, клинические особенности, патофизиология и лечение персистирующей постинсультной головной боли не рассматривались ранее.

Персистирующая головная боль при инсульте, несмотря на то что это распространенный постинсультный болевой синдром, поражающий одного из 5 пациентов с инсультом, недостаточно описана в литературе и недооценена в клинической практике [106; 137; 218]. Это мучительные боли, которые плохо поддаются лечению, значительно снижают качество жизни больных и затрудняют их реабилитацию после инсульта.

В Международной классификации головных болей 2018 года, 3-е издание (МКГБ-3) [147], отмечена важная подгруппа пациентов с новыми головными болями, развившимися в начале инсульта, которые продолжали иметь постоянную

новую головную боль, от нескольких месяцев до нескольких лет после инсульта [147]. Временное окно в 3 месяца используется для определения персистирующей головной боли после инсульта.

В то же время диагностика постинсультных головных болей затруднена, так как противоречивой является подгруппа пациентов без первичной головной боли в анамнезе, у которых развиваются стойкие головные боли с отсроченным началом после инсульта. Это ставит под сомнение, действительно ли эти головные боли связаны с инсультом [198]. Предыдущие исследования не определяли время начала головной боли при инсульте, не анализировали предыдущие головные боли в течение года до инсульта, из-за чего невозможно точно определить их связь с инсультом, и это могло привести к включению пациентов с первичными головными болями, которые существовали до инсульта [106]. Кроме того, из-за отсутствия исключения пациентов с повторными инсультами, невозможно разграничить головные боли, которые пациенты потенциально могли уже иметь после первого инсульта.

Распространенность персистирующей постинсультной головной боли колеблется от 7 до 23 % в исследованиях со сроками наблюдения от 3 месяцев до 3 лет после инсульта [106; 122; 178; 217; 218; 227; 229; 241].

Достаточно полная информация о персистирующей постинсультной головной боли была получена из когорты пациентов в исследовании Hansen et al. [106; 218]. Однако это исследование включало не только ишемические инсульты, но и геморрагические инсульты, которые могут иметь свои особенности в развитии персистирующих головных болей [23].

Пациенты были оценены проспективно в начале инсульта, а также через 3 месяца, 6 месяцев и 3 года после инсульта при вновь развившейся головной боли. В исследование было включено 299 пациентов, 275 из которых завершили шестимесячное наблюдение [218]. Анкета была разослана 256 выжившим пациентам через три года после инсульта. Пятеро были исключены из-за деменции, отсутствия навыков общения и понимания, а 29 пациентов не ответили. Анкета была заполнена и возвращена 216 пациентами, в то время как шесть пациентов

ответили во время телефонного интервью. Среднее время наблюдения составило 1097,5 дней.

Треть пациентов (33,5 %) сообщили о головной боли в начале инсульта. Через 3 и 6 месяцев после инсульта головная боль была у 23 % и у 23,4 % пациентов соответственно. Из них головная боль, которая развилась впервые при инсульте сохранялась у 15,3 % и 13,1 % больных через 3 и 6 месяцев инсульта. Интересно, что небольшое количество таких пациентов сообщили об отсроченном начале головной боли между 3 и 6 месяцами после инсульта. Через 3 года 11,7 % (26/222) подтвердили наличие новой постоянной головной боли. Из этих 26 пациентов 16 также сообщили о головной боли в начале инсульта. Авторы назвали эти головные боли «связанными с инсультом», в то время как у остальных 10 пациентов они были «не связанные с инсультом».

Молодой возраст и женский пол были факторами риска головной боли через 3 и 6 месяцев, но не были значимыми через 3 года. В ходе трёхлетнего наблюдения отмечена связь головной боли с использованием антидепрессантов и правосторонней локализацией очага инсульта. Эти данные свидетельствуют о том, что, хотя большинство головных болей в начале инсульта проходят, постоянная персистирующая головная боль реально существует даже спустя годы после инсульта.

В проспективное исследование M.C. Dias et al. [145] было включено 102 пациента с острым ишемическим инсультом, госпитализированных в инсультное отделение. Пациенты были опрошены в острой и хронической стадии (12 мес. после инсульта). Характеристики головных болей были собраны с использованием ранее утвержденного опросника головной боли, позволяющего классифицировать головную боль в соответствии с критериями Международного общества головной боли. В том же опроснике регистрировали доинсультный анамнез головной боли. Среднее время наблюдения составило 15,6 месяцев.

В хронической стадии 45 из 89 (51 %) больных отмечали головную боль. У большинства пациентов головная боль была эпизодической ($n = 21/43$). Большинство пациентов описали интенсивность головной боли как легкую ($n =$

28/41) и только 6 (7 %) пациентов сообщили о сильной головной боли. Головная боль была односторонней у половины больных ($n = 21/42$) и чаще локализовалась в передней области головы ($n = 24/42$). Девять пациентов (20 %) нуждались в приеме анальгетиков из-за головной боли.

Согласно критериям Международной классификации головной боли, наиболее частой была головная боль по типу напряжения ($n = 23/45$, 51 %), затем следовали пульсирующая ($n = 8/45$, 18 %) и мигренеподобная головная боль ($n = 6/45$, 13 %). У 16 пациентов (18/45 %) головная боль была не классифицируемой.

Среди пациентов, сообщивших о головной боли в хронической стадии инсульта, головная боль имела сходные характеристики с доинсультной головной болью в 33 % случаев ($n = 15/45$), а в 44 % ($n = 20/45$) отличалась от нее, и у 22 % пациентов ($n = 10/45$) впервые возникла новая головная боль. В сравнении с головной болью до инсульта интенсивность боли не изменилась у 73 % ($n = 11/15$) пациентов. В подгруппе пациентов, описывающих головную боль в хронической стадии с различными характеристиками доинсультной головной боли, имелись в прошлом мигренеподобные головные боли у 15 (75 %) пациентов [223]. Это боль чаще всего переходила в головную боль по типу напряжения (35 %) в хронической стадии. Семь (70 %) пациентов с впервые возникшей новой головной болью имели головную боль по типу напряжения в хронической стадии инсульта. Шестнадцать пациентов (18 %) перестали жаловаться на головную боль, имевшуюся до инсульта.

На основании полученных результатов авторы сделали выводы, что головная боль в хронической стадии ишемического инсульта, является достаточно частой и встречается у половины выживших пациентов. Обычно является эпизодической, имеет умеренную интенсивность, давящий характер и напоминает головную боль напряжения. У большинства больных эта головная боль является продолжением доинсультной головной боли. У меньшинства пациентов головная боль возникает впервые и редко имеет те же характеристики, что и головная боль в острой стадии инсульта. Женский пол и наличие доинсультной головной боли являются предикторами головной боли в хронической стадии ишемического инсульта.

Harriott A.M., Karakaya F., Ayata C. в своей работе [137] оценили распространённость головной боли, связанной с ишемическим инсультом в 20 проспективных исследованиях. Количество пациентов варьировало от 80 до 11 523 участников. Женщины составили от 32 % до 54 %, средний возраст колебался от 44,7 до 76,4 лет. Распространенность головной боли, связанной с ишемическим инсультом, была между 0,06 и 0,44.

1.3 Факторы риска развития головных болей во время и после инсульта

Факторы риска развития головной боли [147] при ОНМК во многом схожи с факторами риска развития непосредственно самого нарушения мозгового кровообращения [13; 61]. Факторы риска развития головной боли при разных подтипах ишемического инсульта различаются [118]. Значения представлены в таблице 1.

В исследовании Mitsias P.D. многофакторный анализ показал, что независимыми показателями, ассоциированными с развитием головной боли при ишемическом инсульте, были: инсульт в задней циркуляции, отсутствие в анамнезе гипертонической болезни и лечение варфарином на момент инсульта [120]. Эти данные свидетельствуют о том, что сохранная эластичность сосудистой стенки в сочетании с нарушениями свертывающей системы крови играют роль в патогенезе возникновения головной боли.

В исследовании Tentschert S. при многофакторном анализе было выявлено, что головная боль в начале инсульта была связана с женским полом, мигренью в анамнезе, молодым возрастом, инфарктом мозжечка [143]. Эти данные, включая отношение шансов (ОШ), доверительный интервал (ДИ) и значение p представлены в таблице 2.

Таблица 1 — Факторы риска развития головных болей среди 531 больного с впервые возникшим инсультом в зависимости от его подтипа (P. L. Kolominsky-Rabas, 2001)

| Факторы риска | Атеросклероз больших артерий | | Кардиоэмболия (n=143) | | Окклюзия малых артерий (n=120) | | Другая причина (n=9) | | Неопределенная причина (n=188) | | Всего (n=531) | | P* |
|-----------------------|------------------------------|----|-----------------------|----|--------------------------------|----|----------------------|----|--------------------------------|----|---------------|----|--------|
| | n | % | n | % | N | % | n | % | N | % | n | % | |
| Гипертензия | 37 | 52 | 81 | 57 | 86 | 72 | 1 | 11 | 100 | 53 | 305 | 57 | <0.01 |
| Диабет | 23 | 32 | 33 | 23 | 29 | 24 | 0 | 0 | 45 | 24 | 130 | 25 | NS |
| Курение | 18 | 25 | 12 | 8 | 22 | 18 | 1 | 11 | 18 | 10 | 71 | 13 | <0.05 |
| Сердечные заболевания | 32 | 45 | 116 | 81 | 40 | 33 | 1 | 11 | 96 | 51 | 285 | 54 | <0.001 |

Примечание: * возраст и пол скорректированы.

Таблица 2 — Многофакторный анализ связи между головной болью в начале инсульта и несколькими клиническими переменными (n = 2196), исследование Tentschert S. и соавт. (2005)

| Факторы | ОШ (95 % ДИ) | P |
|-----------------------|---------------|--------|
| Пол | 1.3 (1.1–1.6) | 0.005 |
| История мигрени | 1.3 (1.1–1.6) | 0.005 |
| Диабет | 0.9 (0.7–1.1) | 0.186 |
| Возраст | | |
| <40 | 4.2 (2.6–6.8) | <0.001 |
| 40–49 | 1.9 (1.2–2.9) | 0.005 |
| 50–59 | 1.7 (1.2–2.4) | 0.004 |
| 60–69 | 1.5 (1.1–2.2) | 0.013 |
| 70–79 | 1.3 (0.9–1.8) | 0.106 |
| 80+* | 1.0 | ... |
| Локализация поражения | | |
| Левое полушарие* | 1.0 | ... |
| Правое полушарие | 1.2 (1.0–1.5) | 0.043 |
| Оба полушария | 1.9 (0.6–5.7) | 0.271 |
| Ствол мозга | 1.3 (0.9–1.7) | 0.147 |
| Мозжечок | 3.9 (2.1–7.2) | <0.001 |

Многие исследования обнаружили превалирование головной боли у пациентов с нормальным ($< 120/70$ мм рт. ст.) давлением по сравнению с больными, у которых отмечалось повышенное давление при поступлении [109; 120; 123; 143; 163; 168]. Возможное объяснение может быть в развивающейся вследствие гипертонии эндотелиальной дисфункции, что ведет к снижению синтеза эндотелиальной оксид азота синтетазы. А снижение уровня оксида азота, в свою очередь, ведет к нарушению процессов вазодилатации [67; 158; 159]. Таким образом, хорошая эластичность сосудов и их способность к дилатации – необходимое условие развития головной боли при ОНМК.

Многие исследования показали, что пациенты с мигренью в анамнезе имеют повышенный риск развития головной боли при инсульте по сравнению с пациентами без мигрени [53; 65; 78; 143; 228]. Женщины были также более склонны к развитию головной боли в начале инсульта, чем мужчины. Что касается возраста, пациенты до 40 лет имели риск развития головной боли при ОНМК в 4,2 раза выше (95 % ДИ 2,6 до 6,8), чем пациенты в возрасте 80 лет и старше. Вероятность развития головной боли стабильно уменьшалась с увеличением возраста. Наличие инфаркта в мозжечке повышало риск развития головной боли при инсульте (ОШ 3,9; 95 % ДИ 2,1-7,2) по сравнению с полушарной локализацией [67]. Напротив, локализация инфаркта в стволе мозга не была связана с головной болью в начале инсульта (ОШ, 1,3; 95 % ДИ 0,9-1,7).

Похожие данные были получены и в исследовании Н. S. Jørgensen с соавт., показавшем, что двести сорок один (28 %) из 867 пациентов имели головную боль, связанную с началом инсульта [157]. Независимыми факторами риска были возраст до 40 лет, женский пол, внутримозговое кровоизлияние, инсульт в вертебрально-базиллярном бассейне и ишемическая болезнь сердца. Среди тех пациентов, у которых головная боль была латерализована (46 %), она была на той же стороне, где поражение в 68 % случаев ($p = 0,01$).

Женский пол и молодой возраст пациентов (до 40 лет) при развитии инсульта отмечен как фактор риска в ряде других исследований [65; 138; 143; 157; 251; 254].

Таким образом, факторами риска развития головной боли при остром нарушении мозгового кровообращения являются следующие: пол пациента, возраст, целевые цифры АД, локализация очага инсульта, предшествующий анамнез головных болей. Сопутствующие депрессия, усталость и апноэ во сне могут усугубить или способствовать сохранению персистирующей головной боли после инсульта. Ряд исследований описывают тесную взаимосвязь между постинсультной головной болью и постинсультной депрессией, постинсультной усталостью [75; 229]. Одно исследование показало, что постинсультная усталость была значимым фактором риска головной боли через 6 месяцев после инсульта [227].

1.4 Механизмы развития головных болей при ишемическом инсульте

Потенциальные механизмы развития головной боли, связанной с инсультом, могут различаться в зависимости от подтипа инсульта [119; 199]. Рассмотренные механизмы включают:

- 1) механическую или химическую стимуляцию тригеминоваскулярных афферентов, иннервирующих экстра- и интракраниальные сосуды, особенно в заднем круге кровообращения;
- 2) ишемию ядер ствола мозга или чувствительной к боли твердой мозговой оболочки;
- 3) растяжение твердой мозговой оболочки вследствие массивного инфаркта или кровоизлияния.

Причина головной боли при развитии ОНМК недостаточно ясна. Известно, что, собственно, атероматозный процесс сосудов головного мозга, а также кровоизлияния в атеросклеротическую бляшку не сопровождаются болью [124]. По мнению Mitsias P. и соавт., простое объяснение возникновения головной боли может заключаться в прямом воздействии эмбола или тромба на стенку сосуда, не зависимо от наличия или отсутствия рефлекторной вазодилатации. К сожалению, данная теория не объясняет увеличение частоты встречаемости головной боли в

зависимости от типа и локализации ОНМК [198]. Установлено, что паренхима головного мозга и мозжечка, а также интрапаренхиматозные сосуды нечувствительны к любым формам стимуляции [238].

Вероятно, боль при ОНМК имеет сосудистый характер. Экспериментально удалось установить структуры, чувствительные к боли: это ствол мозга со всеми дуральными артериями, интракраниальный сегмент внутренней сонной артерии, проксимальная часть средней мозговой артерии, передняя мозговая артерия, одна из основных мостовых артерий, задняя нижняя мозжечковая артерия и вертебральная артерия. Пиальные артерии по верхней и боковой поверхностям мозга и мозжечка оказались нечувствительны к боли [52; 166; 202; 204; 219; 238].

Тройничный нерв – основной афферентный путь, передающий болевую импульсацию от сосудов Виллизиевого круга и супратенториальной твердой мозговой оболочки, в то время как сосуды задней черепной ямки иннервируются верхними шейными нервами, а также блуждающим и тройничным нервом [121; 166; 202; 204; 219; 221; 238]. Нервные волокна мягкой мозговой оболочки, периваскулярные нервы содержат вазоактивные нейропептиды (кальцитонин-ген-связанный пептид, субстанция Р, серотонин и др.), высвобождение которых влияет на стенку сосуда, повышая сосудистую проницаемость и вызывая ощущение боли [175; 201; 202; 225; 265].

Таким образом, стимуляция тригеминоваскулярной афферентной системы, вероятно, является ведущим механизмом развития головной боли во время ОНМК [119; 202]. Данная теория объясняет, почему ишемические эпизоды в вертебробазилярном бассейне чаще сопровождаются головной болью, ведь артерии этого бассейна более густо иннервируются тригеминальной системой [155; 214; 219; 243]. Супратенториальные повреждения обычно сопровождаются головной болью во фронтальной части головы, по-видимому, из-за иннервации первой ветвью тройничного нерва, а при субтенториальной локализации боль обычно возникает в задней части головы, где зона иннервации второй ветви [165; 211; 222; 237; 258]. Вероятно, при обширных инфарктах причиной боли может служить отек или кровоизлияние, приводящие к дислокации чувствительных к

боли мозговых структур [198]. Но данная теория не объясняет боль, сопровождающую небольшие инфаркты.

Факторы, активирующие тригеминоваскулярную систему во время ОНМК, не до конца изучены. Одной из гипотез, объясняющих головную боль при ОНМК, является вазодилатация чувствительных к боли коллатеральных сосудов [81; 104]. Friberg и соав. установили, что мигреноподобная головная боль связана с ипсилатеральной дилатацией артерий основания мозга и нормализация диаметра сосуда приводит к купированию боли [195]. Nichols и соавт. исследовали пациентов, подвергшихся баллонному раздуванию дистальных отделов внутренней сонной артерии и средней мозговой артерии в рамках лечебной эмболизации при артериовенозных мальформациях. Авторами было обнаружено, что расширение проксимального отдела средней мозговой артерии ведет к появлению боли в височной области с той же стороны, а при расширении средних отделов этой же артерии возникает ретро-орбитальная боль, при дистальных – боль в области лба [127]. По данным Symonds, головная боль обычно локализуется в местах максимальной коллатеральной циркуляции (в регионе периинфарктной гиперперфузии) [252]. Однако другие исследователи не выявили подобной зависимости [113], а Mathew и соавт, и вовсе пришли к выводу, что головная боль, ассоциированная с цереброваскулярными расстройствами, не связана с интракраниальной вазодилатацией и повышением кровотока по коллатеральным сосудам. Авторы предполагают, что ишемия чувствительных к боли внутричерепных структур может быть возможным объяснением головной боли [182]. Против теории вазодилатации свидетельствуют также данные полученные Pearce, Messert и Black, которые исследовали пациентов после каротидной эндартерэктомии. При этом боль развивалась через 36-72 часа после операции и была сильной интенсивности, на ипсилатеральной стороне операции [187; 220]. Таким образом, авторы предполагают, что воспаление или другие изменения в сосудистой стенке – адекватный стимул для возникновения головной боли. Вероятно, ощущение боли возникает в результате деполяризации тригеминальной

системы, а выброс нейропептидов уже в последующем приводит к вазодилатации [131; 219].

Стимуляция тригеминоваскулярной системы может быть непосредственно за счет ишемии, либо факторов, ассоциированных с ней. Так, возможной причиной активации тригеминоваскулярной системы может быть ишемия ядер тройничного нерва [69], ишемия и дисфункция серотонинэргических ядер ствола головного мозга [89], или ишемия твердой мозговой оболочки, которая частично питается задней мозговой артерией [186]. Отечественные авторы связывают головную боль при закупорке ствола позвоночной артерии с сопутствующей закупоркой мелких ветвей позвоночной артерии, кровоснабжающих твердую мозговую оболочку, что приводит к ее ишемии и поражению рецепторов тройничного и блуждающего нервов, иннервирующих ее [3; 12].

Установлено, что в результате гипоперфузии при ишемическом инсульте, происходит повышение уровня нейротрансмиттерных возбуждающих аминокислот (глутамата и аспартата) [84; 161; 173; 253; 260; 262; 263], вне зависимости от патогенетического варианта его развития [34; 48; 133; 134]. Было показано, что концентрация глутамата в цереброспинальной жидкости ниже при лакунарных инсультах, нежели при обширных церебральных инфарктах, при этом максимальная концентрация наблюдалась при кортикальной локализации повреждения и в этих случаях была выявлена корреляция между уровнем возбуждающих аминокислот и размером инфаркта [72]. Также была выявлена корреляция между концентрацией глутамата в цереброспинальной жидкости и степенью неврологического дефицита [208]. При этом концентрация глутамата в цереброспинальной жидкости и сыворотки крови была значительно выше у пациентов с головной болью в сравнении с пациентами, не предъявляющими данную жалобу [72]. В исследовании, проведенном Castillo J и соавт., помимо глутамата, были найдены такие молекулярные маркеры, как интерлейкин-6 и NO, связанные с возникновением головной боли при развитии ОНМК [28]. Известно, что в зоне пенумбры имеет место «распространяющаяся депрессия» или периинфарктная деполяризация, которая является одной из причин повышения глутамата в этой зоне [30; 136; 207]. «Распространяющаяся депрессия» –

феномен, при котором развивается преходящее нарушение ионного градиента мембран клеток мозга. Это нарушение имеет форму волны, которая движется по тканям мозга согласно их citoархитектонике [30; 162]. Распространяющаяся депрессия - вероятный механизм мигрени с аурой [102]. Распространяющаяся кортикальная депрессия может повышать предрасположенность к инсульту, что было подтверждено в исследовании на мышах с семейной гемиплегической мигренью 1 типа, имеющих мутантный ген *CACNA1A*, кодирующий основную субъединицу нейронных потенциалзависимых кальциевых каналов [130; 194]. N.M. Branston с соавт. первыми показали, что волны депрессии при фокальной ишемии берут начало из периинфарктной области, расположенной между центральным некрозом и зоной пенумбры [30; 91]. Во время «распространяющейся депрессии» отмечается несоответствие между энергетическими затратами деполяризованной ткани и ее энергетическими потребностями, что является фактором, дополнительно повреждающим зону пенумбры и медленно расширяющим центральную некротизированную зону [30; 82; 248]. В то же время «распространяющаяся депрессия» не повреждает здоровые ткани и не увеличивает за счет их зону пенумбры [30; 224]. Остаётся неясным, зависит ли появление кортикальной депрессии от этиологии инсульта и влияет ли она на прогноз инсульта [188]. Вероятно, «распространяющаяся депрессия» – один из факторов, играющий роль в опосредованной стимуляции тригеминоваскулярной системы [99]. Таким образом, головная боль при ОНМК может быть маркером появления кортикальной депрессии, даже у пациентов, не страдающих мигренью [103].

Известно, что в механизмах острой ишемии принимает участие свободнорадикальное соединение оксид азота (NO), который является полифункциональным физиологическим регулятором [30; 92; 200]. Исследования многих авторов показали, что при острой церебральной ишемии NO улучшает кровоснабжение мозга за счет вазодилатации, снижения агрегации тромбоцитов и пристеночной адгезии нейтрофилов, снижает эксайтотоксический эффект глутамата. Однако при реперфузии преобладает повреждающий эффект NO, усугубляющий процессы разрушения умирающих клеток [88; 135; 239; 255; 269].

По мнению некоторых авторов, NO может играть определенную роль в развитии головной боли во время ОНМК [205].

Согласно данным исследований, в момент церебральной ишемии происходит активация тромбоцитов [68; 181; 233; 245; 247]. Агрегация тромбоцитов на стороне инсульта и, возможно, системно, может быть потенциальным активатором тригеминоваскулярной системы. Агрегация тромбоцитов лежит в основе реакции высвобождения биоактивных веществ (серотонин, простагландины), которые, влияя на сосудистую стенку, обуславливают головную боль [104; 111; 113; 129; 245]. Данная гипотеза может объяснить низкую частоту развития головной боли у пациентов с лакунарными инсультами, при которых, согласно данным Shah AB и соавт., тромбоцитарная активация не наблюдается [245].

Интересна гипотеза о взаимосвязи головной боли при ишемическом инсульте с антифосфолипидным синдромом. Исследования, проведенные Mitsias P.D., Ramadan N.M. et.al. (2006) [120], показали, что при ишемическом инсульте головная боль чаще развивается у пациентов, в сыворотке крови которых обнаруживаются антикардиолипидные антитела, которые, вероятно, воздействуя на эндотелиальные клетки, ведут к повышению уровня NO и супероксида азота, обладающего вазодилатирующими свойствами. Антифосфолипидные антитела (АФА) также повышают агрегационную способность тромбоцитов, что приводит к увеличению выброса ими вазоактивных веществ, вызывающих головную боль [71; 74].

Патофизиология, лежащая в основе развития постоянной головной боли после инсульта или ухудшения ранее существовавшей головной боли, носит предполагаемый характер. Инфаркт может нарушить центральную модуляцию боли, особенно в стволе мозга, островке или соматосенсорной коре [153]. Примечательно, что структурные и функциональные изменения в этих областях, а также в поясной извилине и орбитофронтальной коре головного мозга были вовлечены в хроническую мигрень и хроническую головную боль напряжения [132; 147; 240]. Центральная сенсбилизация ноцицептивных путей также может способствовать сохранению головной боли, связанной с инсультом. У пациентов с плохой осанкой или измененной биомеханикой после инсульта, например,

длительная стимуляция перикраниальных миофасциальных структур может вызывать сенсбилизацию спинальных и супраспинальных центральных нейронов второго порядка и способствовать развитию головных болей по типу напряжения [83].

1.5 Головные боли и прогноз инсульта

Головная боль в острый период ишемического инсульта не влияла на исход ОНМК по данным некоторых исследователей [143; 157]. В исследовании Abadie V. и соавт. не обнаружено влияния головной боли в острый период ишемического инсульта на смертность в течение 30 дней [230]. Тяжесть инсульта (по Скандинавской шкале инсульта) не зависела от наличия или отсутствия головной боли в острый период [157].

В исследовании среди 11523 человек с первичным ишемическим инсультом, среди пациентов с головной болью при ОНМК, усугубление неврологического дефицита за время госпитализации наблюдалось реже, достоверно отмечалось большее улучшение по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США на момент выписки, большие значения индекса Бартела, а также меньшие значения по шкале Рэнкина через 1 месяц наблюдения в сравнении с пациентами, не предъявлявшими жалобу на головную боль в момент развития ОНМК. Длительность госпитализации не отличалась среди пациентов с и без головной боли. При наблюдении через 3-6 месяцев, отмечалась тенденция к лучшему функциональному восстановлению [147; 254].

Противоположные результаты были получены в исследовании группы пациентов с лакунарными инсультами, в котором Arboix A. и соавт. обнаружили большее восстановление неврологического дефицита, учитывая шкалу Рэнкина, у пациентов без головной боли при развитии инсульта [101]. В исследовании, включавшем 480 пациентов с кардиоэмболическим инсультом, головная боль при развитии инсульта была связана с большим неврологическим дефицитом и повышенной смертностью [77].

Интересное исследование было проведено в Испании Leira R. и соавт., включавшем 241 пациента с первичными ишемическими инсультами. Было обнаружено, что уровень специфических биохимических маркеров в спинномозговой жидкости и сыворотке крови (глутамат, интерлейкин-6, NO) был значительно выше у пациентов с головной болью в момент развития ишемического инсульта, чем у пациентов, не предъявляющих данную жалобу [139]. Также было выявлено, что количество этих биоактивных веществ выше у пациентов с прогрессирующим инсультом, нежели с не прогрессирующим [97; 139; 210; 235]. Авторы предполагают, что головная боль в момент развития инсульта может быть маркером молекулярных механизмов, вовлеченных в процесс усугубления неврологического дефицита при ишемическом инсульте [139], который наблюдается в 26-34 % пациентов с ишемическим инсультом [85; 93; 97; 105; 116; 209; 234; 268].

Fisher и Zipser обнаружили, что тромбоксан В2 (метаболит тромбоксана А2, продукта тромбоцитарной реакции высвобождения) значительно повышен среди мужчин с ишемическим инсультом. Повышение уровня тромбоксана В2 наблюдалось среди пациентов с тяжелым инсультом, а при умеренной выраженности неврологического дефицита при инсульте данная закономерность не отмечалась [126]. По данным другого исследования, продукт реакции высвобождения тромбоцитов (бета-тромбоглобин) был повышен среди пациентов с тромбоэмболическим, кардиоэмболическим инсультом и инсульте с неустановленной этиологией, в то время как уровень бета-тромбоглобина был нормальным при лакунарных инсультах [245]. Учитывая гипотезу о вовлечении тромбоцитарной агрегации в патогенез головной боли, эти результаты подтверждают данные о зависимости частоты головной боли при ОНМК от тяжести инсульта.

В исследовании Taylan Altiparmak и соавторов (2021) показано, что пациенты, имеющие головные боли при инсульте мозжечка, имели низкий балл по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США (0-5 баллов), при этом все пациенты имели хороший прогноз восстановления [149].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией и было одобрено медицинским этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 2 от 21 февраля 2014 года). Все респонденты были информированы о цели исследования и подписали письменное информированное согласие.

2.1 Общая характеристика собственного исследования

Клиническая часть исследования выполнена на базе медицинского объединения «Новая больница» и Международного медицинского центра «Европа-Азия» г. Екатеринбурга под руководством доктора медицинских наук Лебедевой Елены Разумовны, профессора кафедры госпитальной терапии и скорой медицинской помощи (заведующий кафедрой – д.м.н., проф. Попов А.А.) Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – д.м.н., проф., академик РАН Ковтун О.П.). В руководстве исследований, касающихся диагностических критериев головных болей при инсульте, участвовал основатель Международной классификации головных болей, профессор университета Копенгагена, почетный профессор Уральского государственного медицинского университета Ес Олесен (Jes Olesen). Набор больных осуществлялся с марта 2014 года по декабрь 2016, а в последующем было осуществлено динамическое наблюдение за больными в течение не менее года после инсульта с периодом опроса и осмотра в 3, 6 и 12 месяцев.

2.2 Материалы клинической части исследования

Группа исследования включала 550 пациентов с впервые развившимся инсультом и 192 пациента контрольной группы.

Критериями включения в исследование были:

1. Пациенты в возрасте 18 лет и старше с впервые возникшим ишемическим инсультом с очагом инфаркта по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с диффузионно-взвешенным изображением (ДВИ) или компьютерной томографии (КТ).

2. Пациент согласен на проведение интервью, дополнительных исследований и последующего наблюдения в течение всего времени исследования.

3. Пациент подписал письменное информированное согласие на возможность проведения клинических наблюдений в соответствии с Конституцией Российской Федерации и на основании федерального закона N 323-ФЗ от 21 ноября 2011 года «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Критериями исключения из исследования были:

1. Нарушения сознания, памяти и речи, препятствующие проведению интервью, отсутствие ишемических повреждений на МРТ с ДВИ или КТ головного мозга.

2. Пациент имел в анамнезе транзиторную ишемическую атаку, инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, аневризму мозговых артерий, внутримозговое кровоизлияние, опухоль головного мозга, любое оперативное вмешательство на головном мозге и другие серьезные неврологические заболевания (черепно-мозговые травмы, рассеянный склероз, эпилепсия, энцефалит, менингит и др.).

3. Пациент не может дать четкого описания головных болей в анамнезе и в момент обследования.

4. Пациент имеет противопоказания к дополнительным методам исследования.

5. Отказ от участия в исследовании: пациент на любом этапе может прекратить свое участие по любой причине.

В проспективном исследовании по типу случай-контроль было обследовано 2995 пациентов с ишемическим инсультом и 2445 пациентов были исключены.



Рисунок 2 — Информация о формировании основной группы пациентов, включенных в исследование

Необходимо отметить, что некоторые пациенты ($n = 60$) имели более одного критерия исключения. На основании критериев включения и исключения в исследование было включено 550 пациентов с ишемическим инсультом (298 мужчин и 252 женщины), средний возраст для мужчин: $60,8 \pm 10,6$; для женщин: $65,8 \pm 11,7$, 469 пациентам было проведено магнитно-резонансная томография (МРТ) с диффузионно-взвешенными изображениями и 81 выполнена компьютерная томография.

В таблице 3 представлены клинические характеристики 550 пациентов с инсультом в сравнении с пациентами контрольной группы ($n = 192$). Средний возраст пациентов с инсультом и пациентов контрольной группы статистически значимо не отличался ($63,1$ и $58,7$ лет соответственно), возрастной диапазон пациентов обеих групп был примерно одинаков (25-89 лет в исследуемой группе и 26-87 в контрольной группе).

Таблица 3 — Клинические характеристики пациентов с впервые возникшим инсультом по сравнению с контрольной группой [5; 24]

| Показатели | Пациенты с инсультом (n = 550) | Контрольная группа (n = 192) | p, ОШ, 95 % ДИ |
|---|--------------------------------|------------------------------|-----------------------|
| Средний возраст | 63,1 | 58,7 | 0,1 |
| Мужчины, n (%) | 298 (54,2 %) | 69 (35,9 %) | <0,001; 2,1; 1,5-3,0 |
| Курение, n (%) | 236 (42,9 %) | 45 (23,4 %) | <0,001; 2,5; 1,7-3,6 |
| Слабые алкогольные напитки, n (%) | 45 (8,2 %) | 11 (5,7 %) | 0,3 |
| Крепкие алкогольные напитки, n (%) | 118 (21,5 %) | 18 (9,4 %) | <0,001; 1,5; 0,7-2,9 |
| Артериальная гипертензия, n (%) | 514 (93,5 %) | 108 (56,3 %) | <0,001; 7,1-17,3 |
| Сахарный диабет, n (%) | 84 (15,3 %) | 14 (7,3 %) | 0,007; 2,3; 1,3-4,1 |
| Гипергликемия, n (%) | 206 (37,5 %) | 26 (13,5 %) | <0,001; 3,8; 2,4-6,0 |
| Фибрилляция предсердий в анамнезе, n (%) | 85 (15,5 %) | 7 (3,6 %) | <0,001; 4,8; 2,2-10,6 |
| Индекс массы тела > 25, n (%) | 373 (67,8 %) | 118 (61,5 %) | 0,1 |
| Низкая физическая нагрузка, n (%) | 207 (37,6 %) | 28 (14,6 %) | <0,001; 3,5; 2,3-5,5 |
| Инсульт у родственников первой степени родства, n (%) | 207 (37,6 %) | 48 (15,0 %) | 0,002; 1,8; 1,3-2,6 |
| Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, n (%) | 13 (2,3 %) | 1 (0,5 %) | 0,2 |
| Гиперхолестеринемия, n (%) | 230 (41,8 %) | 55 (28,6 %) | 0,002; 1,8; 1,3-2,6 |
| Стенокардия, n (%) | 149 (27,1 %) | 18 (9,4 %) | <0,001; 3,6; 2,1-6,0 |
| Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) | 53 (9,6 %) | 7 (3,6 %) | 0,01; 2,8; 1,2-6,3 |

Практически половину пациентов обеих групп составили пенсионеры, вторую половину – работающие лица. Все пациенты с инсультом проживали в г. Екатеринбурге, 97 % пациентов контрольной группы также проживали в г. Екатеринбурге. Большинство пациентов обеих групп принадлежали к среднему социальному классу

Распределение пациентов с инсультом в соответствии с классификацией TOAST (Trial of Org in Acute Stroke Treatment – классификация подтипов ишемического инсульта) [34] и шкалой тяжести инсульта национального института здоровья США представлено в таблице 4: 76,5 % пациентов имели менее 8 баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США и большинство пациентов (32,4 %) имели инсульт неустановленной этиологии.

Таблица 4 — Распределение пациентов с инсультом по классификации TOAST и шкале NIHSS

| Распределение пациентов с инсультом | Мужчины (n = 298) | Женщины (n = 252) | P, ОШ, 95 % ДИ | Всего (n = 550) |
|--|--------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|
| По классификации TOAST | | | | |
| Атеротромботический инсульт | 97 (32,5 %) | 57 (22,6 %) | 0,01; 1,7; 1.1-2.4 | 154 (28,0 %) |
| Лакунарный инсульт | 60 (20,1 %) | 61 (24,2 %) | 0,3 | 121 (22,0 %) |
| Кардиоэмболический инсульт | 37 (12,4 %) | 48 (19,0 %) | 0,03; 0,6; 0,4-0,96 | 85 (15,5 %) |
| Инсульт неустановленной этиологии | 96 (32,3 %) | 82 (32,6 %) | 0,9 | 178 (32,4 %) |
| Другие этиологии | 8 (2,7 %) | 4 (1,6 %) | 0,4 | 12 (2,1 %) |
| По шкале NIHSS | | | | |
| Менее 8 баллов | 223 (78,4 %) | 198 (78,6 %) | 0,3 | 421 (76,5 %) |
| 8-16 баллов | 74 (24,8 %) | 53 (21,0 %) | 0,3 | 127 (23,1 %) |
| Более 16 баллов | 1 (0,3 %) | 0 (0 %) | 0,4 | 1 (0,2 %) |

Локализация инсульта определялась как передняя (средняя мозговая артерия и передняя мозговая артерия), задняя (задняя мозговая артерия, мозжечок и ствол мозга) или подкорковая (таламус, поражения внутренней капсулы). Наибольшее количество пациентов 456 (82,9 %) имели инсульт в передней циркуляции, 19 пациентов (17,1 %) – в задней циркуляции.

Распределение пациентов с инсультом по полу и возрасту в зависимости от локализации инсульта в таблице 5.

Таблица 5 — Распределение пациентов с инсультом по полу и возрасту в зависимости от локализации инсульта [5]

| Характеристики | Передняя циркуляция (n = 456) | | | | Задняя циркуляция (n = 94) | Все пациенты (n = 550) |
|-----------------|-------------------------------|----------------|--------------|-----------------|----------------------------|------------------------|
| | ВСА* (n = 293) | СМА* (n = 161) | ПМА* (n = 2) | Всего (n = 456) | | |
| Мужчины | 149 (50,9 %) | 86 (53,4 %) | 2 (100 %) | 237 (52,0 %) | 61 (64,9 %) | 298 (54,2 %) |
| Женщины | 144 (49,1 %) | 75 (46,6) | 0 (0 %) | 219 (48,0 %) | 33 (35,1 %) | 252 (45,8 %) |
| До 45 лет | 11 (3,8 %) | 10 (6,2 %) | 0 (0 %) | 21 (4,6 %) | 9 (9,6 %) | 30 (5,5 %) |
| ≥45 лет | 282 (96,2 %) | 151 (93,8 %) | 2 (100 %) | 435 (95,4 %) | 85 (90,4 %) | 520 (94,5 %) |
| Средний возраст | 63,9 (± 10,7) | 62,6 (± 12,2) | 64,5 (± 0,5) | 63,4 (± 11,2) | 61,5 (± 11,8) | 63,1 (± 11,4) |

Примечание: * ВСА – внутренняя сонная артерия, * СМА – средняя мозговая артерия, *ПМА – передняя мозговая артерия [52].

У всех больных инсульт развился во временном промежутке до 24 часов до поступления в стационар.

Большинство пациентов (75 %) поступило в приемное отделение через 12-24 часа после начала симптомов инсульта, несколько пациентов (15 %) – в течение 3 часов и другие (10 %) – в течение 4-12 часов после инсульта.

Контрольную группу составили пациенты, поступавшие в приемное отделение в неотложном порядке, параллельно основной группе, без острого неврологического дефицита и не имеющие в настоящее время и в анамнезе инсультов, транзиторных ишемических атак, опухоли головного мозга, любого оперативного вмешательства на головном мозге и других серьезных неврологических заболеваний (черепно-мозговые травмы, рассеянный склероз, эпилепсия, энцефалит, менингит и др.). Были включены пациенты без нарушений

речи и памяти, которые могли охарактеризовать головные боли в анамнезе и на момент обследования.

Было обследовано 225 пациента контрольной группы. 33 пациента контрольной группы были исключены. Таким образом, контрольная группа включала 192 пациента (средний возраст 58,7 (\pm 12,4), 64 % женщины). Пациенты контрольной группы поступали в приемный покой со следующими диагнозами: люмбаго или остеохондроз поясничного отдела позвоночника ($n = 99$), панкреатит ($n = 62$), язва желудочно-кишечного тракта ($n = 7$), укус клеща ($n = 14$), синдром раздраженного кишечника ($n = 2$), пароксизмальное доброкачественное позиционное головокружение ($n = 2$), артрит ($n = 5$), аллергическая реакция ($n = 1$).

Все пациенты были проконсультированы неврологом в течение первых суток после поступления, чаще всего в течение 2 часов.

Пациенты исследуемой и контрольной группы включались в исследование проспективно с заполнением стандартных индивидуальных регистрационных опросников (разработаны проф. Лебедевой Е.Р. и проф. Jes Olesen) во время проведения опроса пациента врачом-неврологом при поступлении в приемный покой [172]. Расширенные, послуструктурированные опросники включали всю информацию о пациентах: клинические симптомы ишемического инсульта, точное время (день и час) начала симптомов; информацию о клинических характеристиках предшествующих головных болей в течение последнего года; головных болях в течение недели до инсульта, в начале инсульта и в течение 24 часов после инсульта в исследуемой группе и головных болях при поступлении и в течение 24 часов после поступления в больницу в контрольной группе; данные обследований (МРТ, КТ, лабораторных анализов и т.д.), консультации специалистов (кардиолога, эндокринолога, сосудистого хирурга и т.д.), раннее проводимое лечение и терапию в настоящий момент. Опрос одного пациента занимал 90 минут.

Исследование головных болей до инсульта, при развитии инсульта и после инсульта.

Головная боль в течение 7 дней до инсульта, в день инсульта и головные боли в течение года до инсульта (мигрень с аурой и без ауры, головная боль напряжения,

кластерная головная боль). Пациента спрашивали о наличии и точной дате возникновения каких-либо головных болей в течение 7 дней до инсульта и времени развития головной боли при возникновении инсульта, это сопоставлялось со временем развития инсульта. Семидневный период до развития инсульта был взят в связи с тем, чтобы пациенту было легче вспомнить все характеристики головной боли до инсульта. Пациентов просили охарактеризовать головную боль: локализацию, сторону боли, частоту, наличие головной боли, достигающей максимальной интенсивности в течение 1 минуты, продолжительность головной боли, характер боли (давящая, пульсирующая), интенсивность боли (легкая, средняя, сильная), усиление боли при физической нагрузке, наличие ауры и её характеристики, сопутствующие симптомы, эффект препаратов для купирования головной боли, название препаратов, частоту их применения.

Такой же опрос проводился о головных болях, возникающих в течение одного года до развития инсульта, также головных болей в течение 7 дней до поступления в больницу у пациентов контрольной группы. Во время опроса уточнялась дата и время начала любой головной боли.

После опроса сравнивались характеристики головных болей, возникающих за год до инсульта, с характеристиками головных болей в течение 7 дней до инсульта и во время инсульта и делались выводы об изменении характера головных болей или появлении головной боли нового типа. Аналогичный анализ проведен в контрольной группе, где сравнивались характеристики головных болей за 1 неделю до поступления в приемный покой, день поступления, а также в течение года до этого. При выявлении изменений характеристик головных болей, проводилась детализация возникших изменений в отношении частоты головных болей, интенсивности, возникновения сопровождающих симптомов (тошнота, рвота, фото-и фонофобия), появление усиления боли на фоне обычной физической активности, отсутствие эффекта от обезболивающих и др. Фиксировалась дата и время, когда произошли эти изменения, а также их продолжительность.

Для оценки персистирующих головных болей были использованы стандартные полуструктурированные опросники для проведения интервью

(разработаны проф. Лебедевой Е.Р. и проф. Jes Olesen), через 3 месяца после развития впервые возникшего ишемического инсульта. При этом были включены все пациенты, которые согласились на динамическое наблюдение, включая пациентов без головной боли, вызванной инсультом. В динамическом наблюдении участвовало 529 пациентов из 550 (21 пациент был исключен в связи с отказом от дальнейшего наблюдения, утерянным контактом с пациентом, смертью). Пациентов спрашивали, имеют ли они любую головную боль или нет, имеет ли место та головная боль, которая развилась при развитии инсульта, просили охарактеризовать эту боль и выясняли все ее клинические характеристики. Если головная боль исчезала, записывали дату ее исчезновения [23; 223].

В процессе интервью оценивались следующие характеристики головной через 3 месяца после инсульта:

- 1) количество приступов в месяц в течение первого месяца и через 1, 2 и 3 месяца после инсульта;
- 2) интенсивность головной боли (слабая, умеренная, сильная) в течение первого, второго и третьего месяцев после инсульта;
- 3) характер головной боли (пульсирующая, давящая, другая);
- 4) локализация и сторона головной боли;
- 5) усиление боли при обычной физической активности;
- 6) сопровождающие симптомы (тошнота, рвота, фото- и фонофобия);
- 7) наличие ауры и ее симптомы (зрительные, чувствительные, речевые, моторные, другие);
- 8) использование лекарств для купирования боли, профилактическое лечение головной боли и препараты для вторичной профилактики инсульта, а также другие лекарства, указывалась группа и название препарата, частота приема, эффект.

Характеристики головной боли при возникновении инсульта сравнивались с головной болью, возникающей через 3 месяца [23; 223]. Новый тип головной боли и головная боль с измененными характеристиками и без изменений анализировались по отдельности. Также указывали тип головной боли (мигрень,

головная боль напряжения, кластерная боль, мигреноподобная головная боль, головная боль по типу напряжения, громоподобная головная боль и др.).

Кроме того, в стандартизированные опросники вносили данные обследований (результаты МРТ/КТ головного мозга с детальным описанием инфаркта мозга, данные ультразвукового исследования магистральных артерий головы, сердца, электрокардиограмма (ЭКГ), в том числе суточный мониторинг ЭКГ, лабораторные исследования и др.), консультации специалистов (кардиолога, сосудистого хирурга и др.), предшествующее и текущее лечение.

Исследование факторов, связанных с головными болями до инсульта, при развитии инсульта и после инсульта.

Оценивалось наличие возможных факторов, связанных с развитием головных болей до инсульта, при инсульте и после инсульта, в сравнении с группой сравнения (у пациентов с инсультом, не имеющих головную боль). Факторы были отобраны с учетом проведенных нами предыдущих исследований и имеющихся литературных данных [232]: злоупотребление алкоголем (употребление алкоголя более 40 г (эквивалентное 4 стандартным дозам) или более 150 г (эквивалентное 15 стандартным дозам), тяжелая физическая нагрузка (поднимание тяжестей, спортивные соревнования, необычные активные физические упражнения и т.д.), психологический стресс (стрессовые события в жизни), перегрузка на работе, недостаточный сон (6 и менее часов за ночь не менее трех раз в неделю), гипертонический криз (систолическое АД 180 мм рт. ст. и выше, диастолическое АД 120 мм рт. ст. и выше клинические признаки острой вирусной инфекции, зафиксированный на ЭКГ приступ аритмии, перегревание (баня, сауна), наличие в анамнезе артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперхолестеринемии, фибрилляции предсердий, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, облитерирующего атеросклероза нижних конечностей, мигрени, головной боли напряжения, атеросклероза магистральных артерий головы и других заболеваний.

Также оценивалось наличие факторов риска, которые могли быть связаны с инсультом и головной болью, в течение последнего года: женский пол, курение (курение в настоящий момент), употребление слабых алкогольных напитков (как

минимум 0,5 л в неделю) и крепких алкогольных напитков (150 г в неделю), повышение индекса массы тела (ИМТ > 25), низкая физическая активность (менее 30 минут физ. упражнений в неделю), семейный анамнез инсульта (один или более родственников первой степени родства с инсультом), наличие заболеваний, которые диагностировались до инсульта: артериальная гипертензия, сахарный диабет, фибрилляция предсердий, стенокардия, инфаркт миокарда, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, мигрень, головная боль напряжения, атеросклероз крупных артерий головного мозга (≥ 50 % стеноз или окклюзия артерий шеи, выявленные на триплексном УЗИ или КТ-ангиографии).

Для анализа взаимосвязи между головной болью в начале инсульта и клиническими характеристиками пациентов проводилась оценка следующих факторов: оценка по шкале тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS), тип инсульта (классификация Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment - TOAST), локализация острого симптоматического инфаркта головного мозга, размер инфаркта, пораженный сосудистый бассейн (передние отделы, вертебрально-базиллярный бассейн), сторона головной боли и сторона инфаркта головного мозга.

Возможные факторы, значимо связанные с головной болью, считались предикторами.

Факторы, возможно связанные с персистирующей постинсультной головной болью, сравнивались с их наличием у пациентов без головной боли. Эти факторы включали: средний возраст, пол, недостаток сна, наличие артериальной гипертензии в анамнезе, сахарного диабета, фибрилляции предсердий, стенокардии, инфаркт миокарда в анамнезе, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, атеросклероз крупных артерий мозга (≥ 50 % стеноз или окклюзия артерий на шее по данным ультразвукового исследования или КТ-ангиографии), курение, употребление алкоголя, индекс массы тела >25, случаи инсульта в семье, низкая физическая активность (меньше 30 минут физических упражнений 1 раз в неделю), баллы по шкале тяжести инсульта Национального

института здоровья США, тип инсульта (классификация TOAST), локализация и размер инфаркта [223].

2.3 Определения и диагностические критерии головных болей, связанных с ишемическим инсультом

Все головные боли диагностировались в соответствии с Международной классификацией головной боли 3-го пересмотра (МКГБ-3) [147].

Сторожевая головная боль определялась как головная боль, возникшая впервые в течение 7 дней до инсульта (новый вид головной боли) или головная боль с изменением характеристик (усиление и учащение приступов головной боли, присоединение новых сопровождающих симптомов, которых не было ранее, в том числе фото- и фонофобии, тошноты и рвоты, изменение локализации и стороны боли, а также продолжительности приступов и отсутствие эффекта препаратов для купирования боли).

Головными болями в начале инсульта считались головные боли, возникшие в течение 24 часов с момента начала инсульта. К ним относился новый тип головной боли и головная боль с изменёнными характеристиками. При наличии фенотипических признаков мигрени или головной боли напряжения такая головная боль называлась мигренеподобной или по типу головной боли напряжения в соответствии с общепринятыми критериями МКГБ-3, поскольку они были вторичными по отношению к инсульту.

Персистирующая головная боль после ишемического инсульта определялась согласно МКГБ-3 как головная боль, возникшая вследствие перенесенного ишемического инсульта, которая продолжалась не менее 3-х месяцев [23; 172].

Лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ) диагностировалась при наличии злоупотребления анальгетиками/триптанами: использование простых анальгетиков для купирования боли (≥ 15 дней в месяц) или триптанов и/или комбинированных анальгетиков ≥ 10 дней в месяц в течение >3 месяцев [22].

2.4 Методология разработки диагностических критериев сторожевых головных болей и головных болей, связанных с инсультом

Были фиксированы время и дата начала различных головных болей в течение недели до инсульта, время возникновения головных болей при развитии инсульта и время начала инсульта. Головные боли были разделены на три группы: головная боль нового типа, предыдущая головная боль с измененными характеристиками и предыдущая головная боль без изменения характеристик. То же самое было сделано в отношении головных болей у пациентов контрольной группы в течение одной недели до поступления в стационар и во время поступления.

При сравнительном анализе головных болей было выявлено, что в контрольной группе преобладали предыдущие головные боли без изменения характеристик, не было пациентов с новым типом головных болей и крайне мало пациентов имели головную боль с измененными характеристиками в течение семи дней до поступления и в течение 24 часов после поступления. У больных с инсультом в течение недели до его развития и в день инсульта преобладали головные боли нового типа и головные боли с измененными характеристиками. Оба вида этих головных болей относились к головным болям, связанным с инсультом, и использовались для тестирования существующих диагностических критериев и их модификации, а также для разработки новых диагностических критериев сторожевой головной боли. Наша задача заключалась в том, чтобы критерии точно характеризовали головные боли, возникшие в течение недели до ишемического инсульта и в момент инсульта, и содержали отличительные от контроля характеристики.

2.5 Методы статистической обработки данных

Статистический анализ проводился с помощью программ Stata (версия 14.0) и Microsoft Excel (2014). Основные сравнения проводились между пациентами с ишемическим инсультом и контрольной группой, и между пациентами с головными болями (сторожевой, в день инсульта и персистирующими болями) и

без головной боли. Для количественных переменных были рассчитаны средние значения, а для качественных – проценты (долевое отношение) [23]. Однофакторный анализ проводился с целью выявления статистических различий между исследуемой и контрольной групп с применением соответствующих статистических критериев. Также были рассчитаны отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ) [23]. Для сравнения качественных переменных между группами использовался критерий хи-квадрат Пирсона. Для оценки количественных параметров использовался тест Шапиро-Вилка (когда количество исследуемых было меньше 50) или тест Колмагорова-Смирнова (когда количество исследуемых было больше 50). При вычислении критерия хи-квадрата, если ожидаемое число по крайней мере в одной ячейке было меньше 10, применялась поправка Йейтса, что снижало вероятность ошибки первого типа, т.е обнаружение различий там, где их нет. Также, если ожидаемое число по крайней мере в одной ячейке было меньше 5, то применялся точный критерий Фишера.

Статистически достоверные различия между частотой триггерных и вероятных факторов риска между пациентами с головной болью и без нее оценивались с помощью непарного t- критерия и критерия хи-квадрат. При этом различия считались статистически значимыми, при наблюдаемом значении двухстороннего критерия, меньшего уровня значимости, равного 0,05.

Кроме того, производился многофакторный регрессионный анализ (логит-регрессия) для определения факторов риска в совокупности, то есть при прочих равных условиях. Статистически значимые переменные ($P < 0,05$ и $ОШ > 1$) включались в многофакторные модели для определения их независимой значимости после корректировки на наличие всех других переменных. Эти факторы анализировались у пациентов с инсультом при наличии и отсутствии головной боли.

Тест Хи-квадрат Пирсона или точный тест Фишера проводился для сравнения качественных переменных в зависимости от размеров группы. Т-тест Стьюдента и критерий суммы рангов Вилкоксона применялись для непрерывных переменных [23].

Чувствительность и специфичность диагностических критериев рассчитывалась по следующим формулам.

$$\text{Чувствительность} = \frac{n}{m} * 100 \%, (1)$$

где n – количество пациентов, удовлетворяющих критериям x ;

m – количество пациентов с новой головной болью или головной болью с изменением характеристик в исследуемой популяции.

$$\text{Специфичность} = \frac{n - k}{m} * 100 \%, (2)$$

где k – количество пациентов из контрольной группы, удовлетворяющих критериям x .

Необходимый размер выборки было невозможно подсчитать, т.к. не было известных данных о сторожевой головной боли при ишемическом инсульте. Оказалось, что нашего материала было достаточно для получения достоверных результатов [172].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Сторожевые головные боли

3.1.1 Головная боль в течение года (за исключением последней недели) до инсульта

Встречаемость первичной головной боли у пациентов с инсультом в течение последнего года до инсульта (за исключением последней недели) и пациентов контрольной группы представлена в таблице 6. По видам головной боли преобладают мигрень без ауры и головная боль напряжения (ГБН). Мигрень в анамнезе была у 13,3 % пациентов с ишемическим инсультом и 8,9 % пациентов контрольной группы. Головная боль напряжения в анамнезе была выявлена у 65,2 % пациентов с инсультом и 70,3 % пациентов контрольной группы. Встречаемость мигрени в течение последнего года среди женщин с инсультом была статистически значимо выше, чем в контрольной группе: 23,0 % и 13,0 % соответственно ($p = 0,03$; ОШ = 2,0; 95 % ДИ 1,1-3,7).

Таблица 6 — Распространенность головной боли у пациентов (n = 550) в течение года до инсульта (за исключением последней недели до инсульта) и в течение года до опроса в контрольной группе (за исключением последней недели до опроса) (n = 192) по МКГБ-3 [5; 147]

| Вид головной боли | Мужчины с инсультом (n = 298) | Мужчины, контрольная группа (n = 69) | p, ОШ; 95 % ДИ | Женщины с инсультом (n = 252) | Женщины, контрольная группа (n = 123) | p, ОШ; 95 % ДИ | Все пациенты с инсультом (n = 550) | Все пациенты, контрольная группа (n = 192) | p, ОШ; 95 % ДИ |
|---|-------------------------------|--------------------------------------|---------------------|-------------------------------|---------------------------------------|----------------|------------------------------------|--|---------------------|
| Мигрень без ауры | 9 (3,0 %) | 1 (1,4 %) | 0,8 | 37 (14,7 %) | 14 (11,4 %) | 0,5 | 46 (8,4 %) | 15 (7,8 %) | 0,8 |
| Мигрень с аурой | 3 (1,0 %) | 0 (0 %) | 0,9 | 5 (2,0 %) | 1 (0,8 %) | 0,7 | 8 (1,5 %) | 1 (0,52 %) | 0,5 |
| Хроническая мигрень | 3 (1,0 %) | 0 (0 %) | 0,9 | 16 (6,3 %) | 1 (0,8 %) | 0,03 | 19 (3,5 %) | 1 (0,52 %) | 0,06 |
| Все виды мигрени | 15 (5,3 %) | 1 (1,4 %) | 0,3 | 58 (23,0 %) | 16 (13,0 %) | 0,03 | 73 (13,3 %) | 17 (8,9 %) | 0,1 |
| Эпизодическая ГБН | 151 (50,7 %) | 48 (69,6 %) | 0,5; 0,3-0,8 | 173 (68,7 %) | 84 (68,3 %) | 0,9 | 324 (58,9 %) | 132 (68,7 %) | 0,02 |
| Хроническая ГБН | 8 (2,7 %) | 0 (0 %) | 0,4 | 12 (4,8 %) | 3 (2,4 %) | 0,4 | 20 (3,6 %) | 3 (1,6 %) | 0,7; 0,5-0,9 |
| Все виды ГБН | 159 (53,4) | 48 (69,65 %) | 0,02 | 185 (73,4 %) | 87 (70,7 %) | 0,7 | 344 (62,5 %) | 135 (70,3 %) | 0,06 |
| Кластерная головная боль | 2 (0,7 %) | 0 (0 %) | 0,8 | 0 (0 %) | 1 (0,81 %) | 0,7 | 2 (0,4 %) | 1 (0,52 %) | 0,7 |
| Лекарственно-индуцированная головная боль | 1 (0,3 %) | 0 (0 %) | 0,4 | 6 (2,4 %) | 0 (0 %) | 0,2 | 7 (1,3 %) | 0 (0 %) | 0,3 |
| Отсутствие головной боли | 132 (44,3 %) | 24 (34,7 %) | 0,2 | 48 (19,0 %) | 15 (12,2 %) | 0,1 | 180 (32,7 %) | 39 (20 %) | 0,002 |
| | | | | | | | | | 1,9; 1,3-2,8 |

3.1.2 Головная боль в течение последней недели до ишемического инсульта

Среди 550 пациентов с инсультом 94 пациента (17,1 %) и 12 (6,2 %) пациентов контрольной группы имели головную боль в течение 7 дней до инсульта ($p < 0,001$; ОШ = 3,9; 95 % ДИ 1,7-5,8). Виды головной боли в течение 7 дней до инсульта у пациентов исследуемой группы по сравнению с пациентами контрольной группы представлены в таблице 6. Мы сравнили характеристики головной боли в течении недели до развития ишемического инсульта с предыдущими головными болями и подразделили их на 3 подгруппы [172]:

- 1) новый вид головной боли, возникший впервые;
- 2) головная боль с изменением характеристик (изменение характера боли, частоты, продолжительности, тяжести и наличия новых сопровождающих симптомов);
- 3) головная боль без изменений характеристик.



Рисунок 3 — Виды головных болей в течение 7 дней до ишемического инсульта (значение p рассчитывалось в сравнении с контрольной группой) [5; 22; 23]

Головные боли без изменения характеристик преобладали в контроле (5,2 %), у больных до развития инсульта они выявлены лишь в 2,4 % случаев. Головную боль с изменением характеристик имели 54 (9,8 %) пациентов с инсультом и 2 (1 %) пациента контрольной группы ($p < 0,001$). Среди этого вида головных болей с изменением характеристик только частота головной боли напряжения статистически значимо отличалась у пациентов двух групп: у 41 (7,5 %) пациентов с инсультом и у 2 (1 %) пациентов контрольной группы ($p < 0,001$). Эти головные боли были более сильные, характеризовались большей продолжительностью и частотой и возникновением новых сопровождающих симптомов. Многие пациенты отмечали неэффективность анальгетиков для купирования головной боли. Новый тип головной боли в течение 7 дней до инсульта наблюдался у 27 (4,9 %) пациентов с инсультом и не возникал у пациентов контрольной группы ($p = 0,004$). Мигреноподобная головная боль отмечалась у 20 (3,6 %) пациентов с инсультом и не выявлена у пациентов контрольной группы ($p = 0,02$). У 2 (0,4 %) пациентов с новым видом головной боли отмечалась громоподобная головная боль, чего не было обнаружено у пациентов контрольной группы. Эта головная боль возникала за один день до инсульта, достигала максимума за одну минуту и длилась около 60 минут, была двусторонней, очень сильной интенсивности, у одного пациента боль локализовалась по всей голове, у другого – в затылочной области. Все препараты для облегчения головной боли при этом были неэффективны. Таким образом, новый вид головной боли и повторяющаяся головная боль с измененными характеристиками, возникающая в течение 7 дней до инсульта, встречались чаще у пациентов с инсультом, чем у пациентов контрольной группы, и соответственно имели причинно-следственную связь с инсультом. Эти головные боли представляли сторожевую головную боль.

Таблица 7 — Виды головной боли в течение 7 дней до инсульта и в течение 7 дней до опроса в контрольной группе [5; 52; 244]

| Вид головной боли | Головная боль без изменения характеристик у пациентов с инсультом (n = 550) | Головная боль без изменения характеристик у пациентов контрольной группы (n = 192) | р, ОШ; 95 % ДИ | Головная боль с изменением характеристик у пациентов с инсультом (n = 550) | Головная боль с изменением характеристик у пациентов контрольной группы (n = 192) | р, ОШ; 95 % ДИ | Новый вид головной боли у пациентов с инсультом (n = 550) | Новый вид головной боли у пациентов контрольной группы (n = 192) | р, ОШ; 95 % ДИ |
|-----------------------------|---|--|----------------|--|---|--|---|--|----------------|
| Мигрень без ауры | 1 (0,2 %) | 0 (0 %) | 0,6 | 12 (2,2 %) | 0 (0 %) | 0,08 | 20 (3,6 %) | 0 (0 %) | 0,02 |
| Мигрень с аурой | 0 (0 %) | 0 (0 %) | - | 1 (0,2 %) | 0 (0 %) | 0,6 | 0 (0 %) | 0 (0 %) | |
| Все виды мигрени | 1 (0,2 %) | 0 (0 %) | 0,6 | 13 (2,4 %) | 0 (0 %) | 0,07 | 20 (3,6 %) | 0 (0 %) | 0,02 |
| ГБН ^а | 12 (2,2 %) | 10 (5,2 %) | 0,06 | 41 (7,5 %) | 2 (1,0 %) | <0,001; 8,9; 2,1- 36,9 | 5 (0,9 %) | 0 (0 %) | 0,4 |
| Кластерная головная боль | 0 (0 %) | 0 (0 %) | - | 0 (0 %) | 0 (0 %) | - | 0 (0 %) | 0 (0 %) | |
| Громоподобная головная боль | N/A ^б | N/A | | N/A | N/A | | 2 (0,4 %) | 0 | 0,9 |
| Все виды головной боли | 13 (2,4 %) | 10 (5,2 %) | 0,09 | 54 (9,8 %) | 2 (1,0 %) | <0,001; 10,3; 2,5-42,8 | 27 (4,9 %) | 0 (0 %) | 0,004 |

Примечание: а — мигрень с аурой и без ауры с изменением характеристик и головная боль напряжения с изменением характеристик, а также мигрень с аурой и без ауры и головная боль напряжения нового типа были определены как мигренеподобная головная боль или головная боль по типу напряжения, соответственно, т.к. они являлись вторичными по отношению к инсульту; б — N/A не применимо.

3.1.3 Сторожевая головная боль как предвестник ишемического инсульта

Среди 550 пациентов 81 (14,7 %) имели сторожевую головную боль в течение последней недели до инсульта. Эта группа включала 52 женщины и 29 мужчин, средний возраст – 62,4 года (66,0 – у женщин и 55,9 – у мужчин). 70 пациентов имели инсульт в передней циркуляции 11 пациентов – в задней циркуляции. Среди 81 пациента с сторожевой головной болью 46 пациентов имели головную боль по типу напряжения, 33 – мигреноподобную головную боль и 2 громоподобную головную боль. Головная боль возникала от 60 минут до 10 часов до развития инсульта у 23 (28,4 %) пациентов; за 1-2 дня до инсульта у 26 (32,1 %) пациентов; у всех остальных головная боль возникала за 3-7 дней до инсульта (рисунок 3). У большинства пациентов (56 пациентов, 69,1 %) головная боль прекращалась в течение 24 часов, у 16 (19,7 %) пациентов головная боль продолжалась до 48 часов, у 7 (8,6 %) пациентов – до 4 дней, у 2 (2,5 %) пациентов – до 3 недель. У 25 (30,9 %) пациентов головная боль продолжалась во время начала инсульта [23].

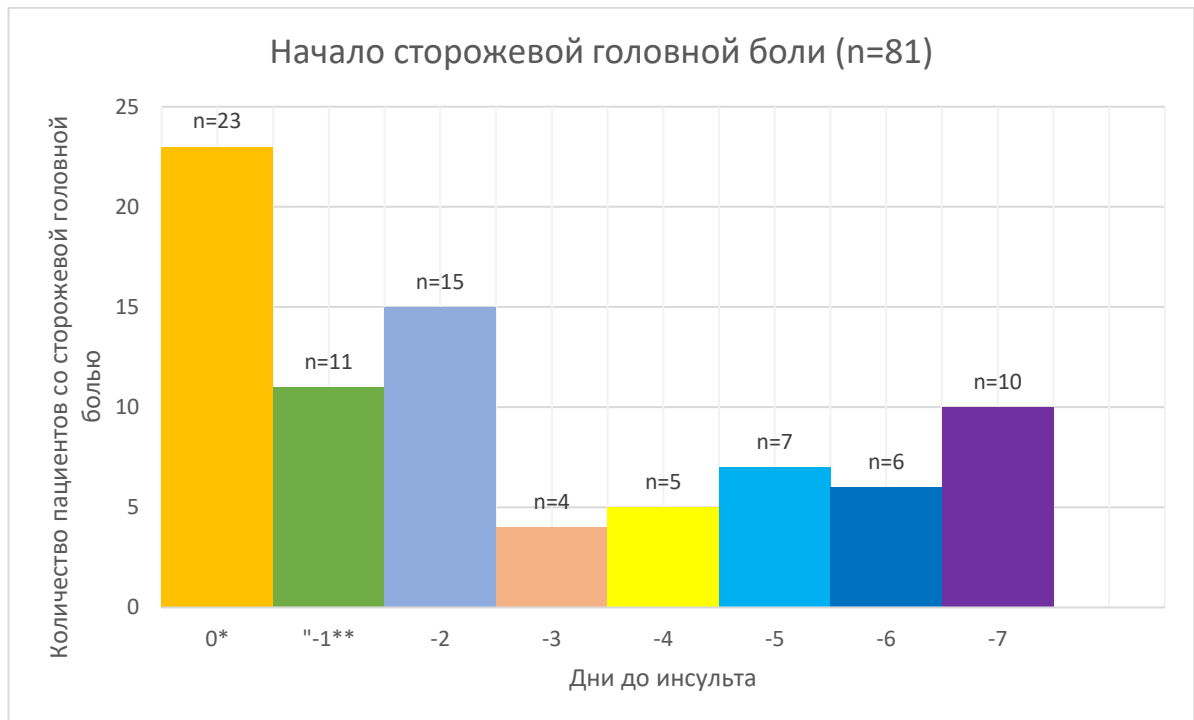


Рисунок 4 — Начало сторожевой головной боли в течение 7 дней до ишемического инсульта (0* – день инсульта; -1, -2 и т.д. – дни до инсульта в течение недели до ишемического инсульта)

Мы сравнивали несколько возможных триггерных факторов и вероятных факторов риска у пациентов со сторожевой головной болью и без нее. Возможные триггерные факторы для сторожевой головной боли в течение 7 дней до инсульта представлены в таблице 8, а факторы риска сторожевой головной боли в таблице 9. Мы обнаружили, что приступ аритмии в течение 7 дней до инсульта ($p = 0,04$; ОШ 2,3; 95 % ДИ 1,1-4,8) был единственным триггером, статистически значимо связанным с сторожевой головной болью по сравнению с пациентами без сторожевой головной боли [244]. Следующие факторы были ассоциированы со сторожевой головной болью: женский пол ($p = 0,001$; ОШ 2,4; 95 % ДИ 1,5-2,9), приступ аритмии ($p = 0,04$; ОШ 1,9; 95 % ДИ 1,05-3,3), стенокардия ($p = 0,01$; ОШ 2,0; 95 % ДИ 1,2-3,2), головная боль в анамнезе ($p < 0,001$; ОШ 4,0; 95 % ДИ 2,0-8,0), включая мигрень и головную боль напряжения [23].

Таблица 8 — Возможные триггерные факторы у пациентов с и без сторожевой головной боли в течение одной недели до инсульта [244]

| Возможные триггерные факторы | Пациенты с сторожевой головной болью до инсульта (n = 81) | Пациенты без сторожевой головной боли до инсульта (n = 469) | p, ОШ; 95 % ДИ |
|--------------------------------|---|---|--------------------|
| Употребление алкоголя | 15 (18,5 %) | 77 (16,4 %) | 0,6 |
| Повышенная физическая нагрузка | 17 (20,9 %) | 69 (14,7 %) | 0,2 |
| Психологический стресс | 17 (20,9 %) | 112 (23,9 %) | 0,7 |
| Повышенная рабочая нагрузка | 17 (20,9 %) | 100 (21,3 %) | 0,9 |
| Недостаток сна | 12 (14,8 %) | 83 (17,7 %) | 0,6 |
| Гипертонический криз | 48 (59,2 %) | 297 (63,3 %) | 0,6 |
| Приступ аритмии | 11 (13,6 %) | 30 (6,4 %) | 0,04; 2,3; 1,1-4,8 |
| Перегревание | 4 (4,9 %) | 23 (4,9 %) | 0,8 |
| Клинические признаки инфекции | 2 (2,5 %) | 27 (5,8 %) | 0,3 |

Таблица 9 — Факторы риска у пациентов с сторожевой головной болью по сравнению с пациентами без сторожевой головной боли в течение одного года до инсульта [5; 244]

| Факторы риска | Пациенты с сторожевой головной болью до инсульта (n = 81) | Пациенты без сторожевой головной боли до инсульта (n = 469) | p, ОШ; 95 % ДИ |
|---|---|---|--------------------------------|
| Средний возраст | 62,4 | 63,2 | 0,99 |
| Женщины, n (%) | 52 (64,2 %) | 200 (42,6 %) | 0,001; 2,4; 1,5-2,9 |
| Курение, n (%) | 25 (30,8 %) | 211 (44,9 %) | 0,02; 0,6; 0,3-0,9 |
| Употребление алкоголя, n (%) | 19 (23,4 %) | 149 (31,7 %) | 0,2 |
| Слабые алкогольные напитки, n (%) | 11 (13,6 %) | 69 (14,7 %) | 0,9 |
| Крепкие алкогольные напитки, n (%) | 12 (14,8 %) | 107 (22,8 %) | 0,1 |
| Сахарный диабет, n (%) | 11 (13,6 %) | 73 (15,5 %) | 0,7 |
| Фибрилляция предсердий, n (%) | 19 (23,4 %) | 66 (14,1 %) | 0,04; 1,9; 1,05-3,3 |
| Индекс массы тела > 25, n (%) | 57 (70,4 %) | 316 (67,4 %) | 0,7 |
| Низкая физическая активность, n (%) | 37 (45,7 %) | 170 (36,2 %) | 0,1 |
| Стенокардия, n (%) | 32 (39,5 %) | 117 (24,9 %) | 0,01; 2,0; 1,2-3,2 |
| Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) | 9 (11,1 %) | 44 (9,4 %) | 0,7 |
| Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%) | 77 (95,0 %) | 437 (93,2 %) | 0,7 |
| Инсульт у родственников первой степени родства n (%) | 30 (37,0 %) | 177 (37,7 %) | 0,5 |
| Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, n (%) | 3 (3,7 %) | 10 (2,1 %) | 0,6 |
| Атеросклероз крупных артерий головного мозга, n (%) | 18 (22,2 %) | 136 (28,9 %) | 0,2 |
| Головная боль в анамнезе, n (%) | 71 (87,7 %) | 299 (63,8 %) | <0,001; 4,0; 2,0-8,0 |
| Средний возраст начала головной боли, n (%) | 37,8 | 42,9 | 0,8 |
| Мигрень в анамнезе, n (%) | 22 (27,2 %) | 62 (13,2 %) | 0,002; 2,5; 1,4-4,3 |
| ГБН в анамнезе, n (%) | 63 (77,8 %) | 281 (59,9 %) | 0,003; 2,3; 1,3-4,1 |

Основные факторы риска, ассоциированные с развитием сторожевой головной боли представлены на рисунке 5.

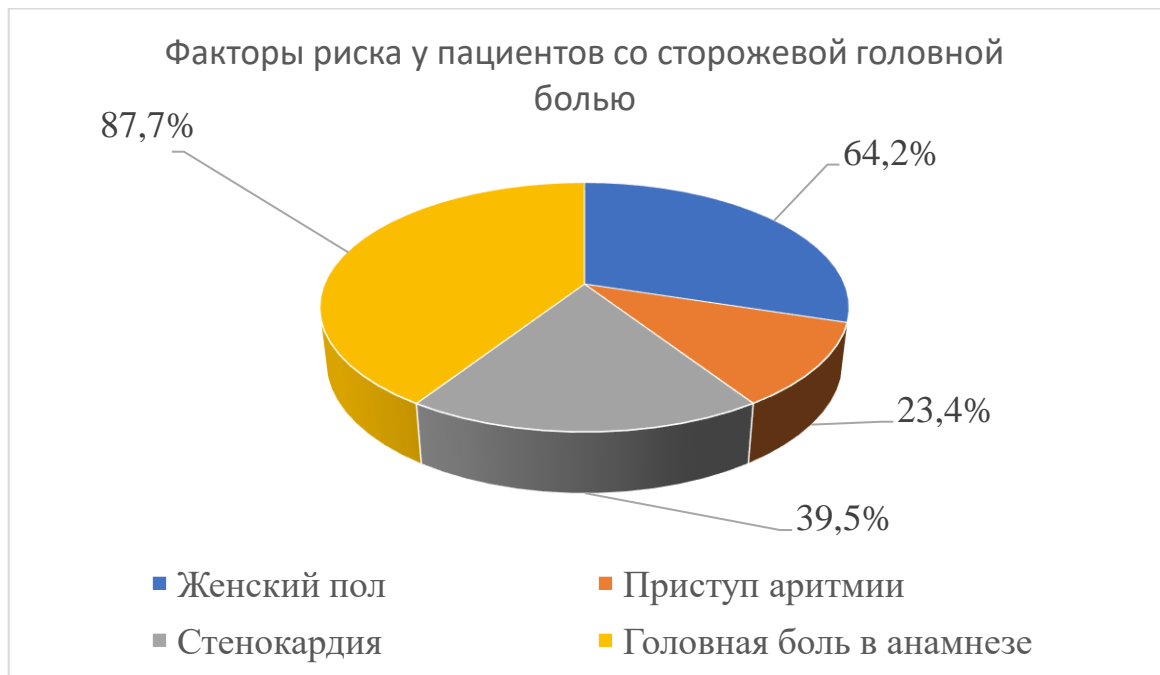


Рисунок 5 — Факторы риска у пациентов со сторожевой головной болью

3.1.4 Диагностические критерии сторожевой головной боли

В МКГБ-3 нет диагностических критериев сторожевой головной боли. Мы впервые разработали эти диагностические критерии сторожевой головной боли. В таблице 10 указаны время и день развития сторожевой головной боли до инсульта.

Таблица 10 — Начало сторожевой головной боли до инсульта по отношению ко времени развития инсульта или начала головных болей в течение семи дней до поступления в контрольной группе

| Время/день развития головной боли | За несколько часов до развития инсульта/поступления контрольной группы | За 1 день до инсульта/поступления контрольной группы | За 2 дня до инсульта/поступления контрольной группы | За 3 дня до инсульта/поступления контрольной группы | За 4 дня до инсульта/поступления контрольной группы | За 5 дней до инсульта/поступления контрольной группы | За 6 дней до инсульта/поступления контрольной группы | За 7 дней до инсульта/поступления контрольной группы | Итого |
|---|--|--|---|---|---|--|--|--|--------|
| Новый тип головной боли (n = 27) | 10 (0) | 5 (0) | 8 (0) | 3 (0) | 1 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 27(0) |
| Головные боли с измененными характеристиками (n = 54) | 13 (0) | 6 (1) | 7 (1) | 1 (0) | 4 (0) | 7 (0) | 6 (0) | 10 (0) | 54(2) |
| Предыдущие головные боли, без изменений (n = 13) | 2 (1) | 5 (3) | 3 (2) | 2 (2) | 1 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 13(10) |

На основании этих данных мы разработали критерии сторожевой головной боли, которые представлены ниже.

Диагностические критерии сторожевой головной боли до ишемического инсульта [172]:

А. Любая головная боль, отвечающая критериям В и С.

В. Диагностирован ишемический инсульт.

С. Доказательства причинно-следственной связи, продемонстрированные хотя бы одним из следующих подкритериев:

1. В течение одной недели до ишемического инсульта развилась головная боль нового типа, которой раньше никогда не было.

2. В течение одной недели до ишемического инсульта возникла предыдущая головная боль с измененными характеристиками (выраженная интенсивность,

большая длительность и интенсивность, развитие новых сопровождающих симптомов, отсутствие эффекта обезболивающих препаратов).

Д. Головная боль не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3.

Таблица 11 показывает выполнение этих новых диагностических критериев для сторожевой головной боли.

Таблица 11 — Тестирование новых критериев для сторожевой головной боли

| Диагностические критерии | Выполнение диагностических критериев (количество пациентов с инсультом) |
|---|---|
| Предлагаемые диагностические критерии сторожевой головной боли | |
| А. Любая головная боль, отвечающая критериям В и С | 81 |
| В. Диагностирован острый ишемический инсульт | 81 |
| С. Доказательства причинно-следственной связи, подтвержденные одним из следующих факторов: | |
| С1. В течение одной недели до ишемического инсульта развилась головная боль нового типа, которой раньше никогда не было | 27 |
| С2. В течение одной недели до ишемического инсульта возникла предыдущая головная боль с измененными характеристиками (выраженная интенсивность, большая длительность и интенсивность, развитие новых сопровождающих симптомов, отсутствие эффекта обезболивающих препаратов) [172]. | 54 |
| Всего | 81 |

Специфичность этих критериев составила $(83-2) \times 100/83 = 98 \%$, чувствительность $(83-0) \times 100/83 = 100 \%$.

Главные результаты проведенного нами исследования: 1) в отличии от контроля, где превалируют головные боли без изменения характеристик в течение

недели до поступления в стационар, только у больных до инсульта встречаются головные боли нового типа значительно чаще встречаются головные боли с измененными характеристиками; 2) к сторожевым головным болям относится новый тип головной боли и головная боль с измененными характеристиками. Встречаемость сторожевой головной боли в течении недели до инсульта составила 14,7%; 3) мигренеподобная головная боль превалировала при новом типе головной боли, а головная боль по типу напряжения чаще встречалась при головных болях с измененными характеристиками; 4) приступ аритмии может быть триггерным фактором сторожевой головной боли до ишемического инсульта; 5) статистически значимыми факторами, связанными с сторожевой головной болью были женский пол, фибрилляция предсердий, стенокардия, мигрень и головная боль напряжения в анамнезе [5; 23; 172].

В МКГБ-3 отсутствуют диагностические критерии сторожевой головной боли. На основании анализа характеристик сторожевой головной боли впервые разработаны ее диагностические критерии, используя принципы создания диагностических критериев для вторичных головных болей МКГБ, основным условием которых является наличие диагностированного заболевания, которое вызывало вторичную головную боль. Поэтому на данном этапе диагноз сторожевой боли может быть поставлен только ретроспективно, но эти данные могут быть использованы для последующего совершенствования критериев и их тестирования в проспективных исследованиях на новых когортах пациентов.

3.2 Головная боль при впервые развившемся инсульте

3.2.1 Головная боль в течение последнего года до инсульта или до опроса контрольной группы

Распространенность всех первичных головных болей у пациентов с инсультом в течение последнего года до инсульта и у пациентов контрольной группы представлена на рисунках 6, 7. Статистически значимых различий по встречаемости мигрени у всех пациентов с инсультом и пациентов контрольной группы (13,3 % против 8,9 %, $p = 0,1$) и головной боли напряжения (65,2 % против 70,3 %, $p = 0,06$) обнаружено не было, но у женщин с инсультом мигрень встречалась чаще, чем в контрольной группе: 23,0 % и 13,0 % соответственно ($p = 0,03$; ОШ = 2,0; 95 % ДИ 1,1-3,7).

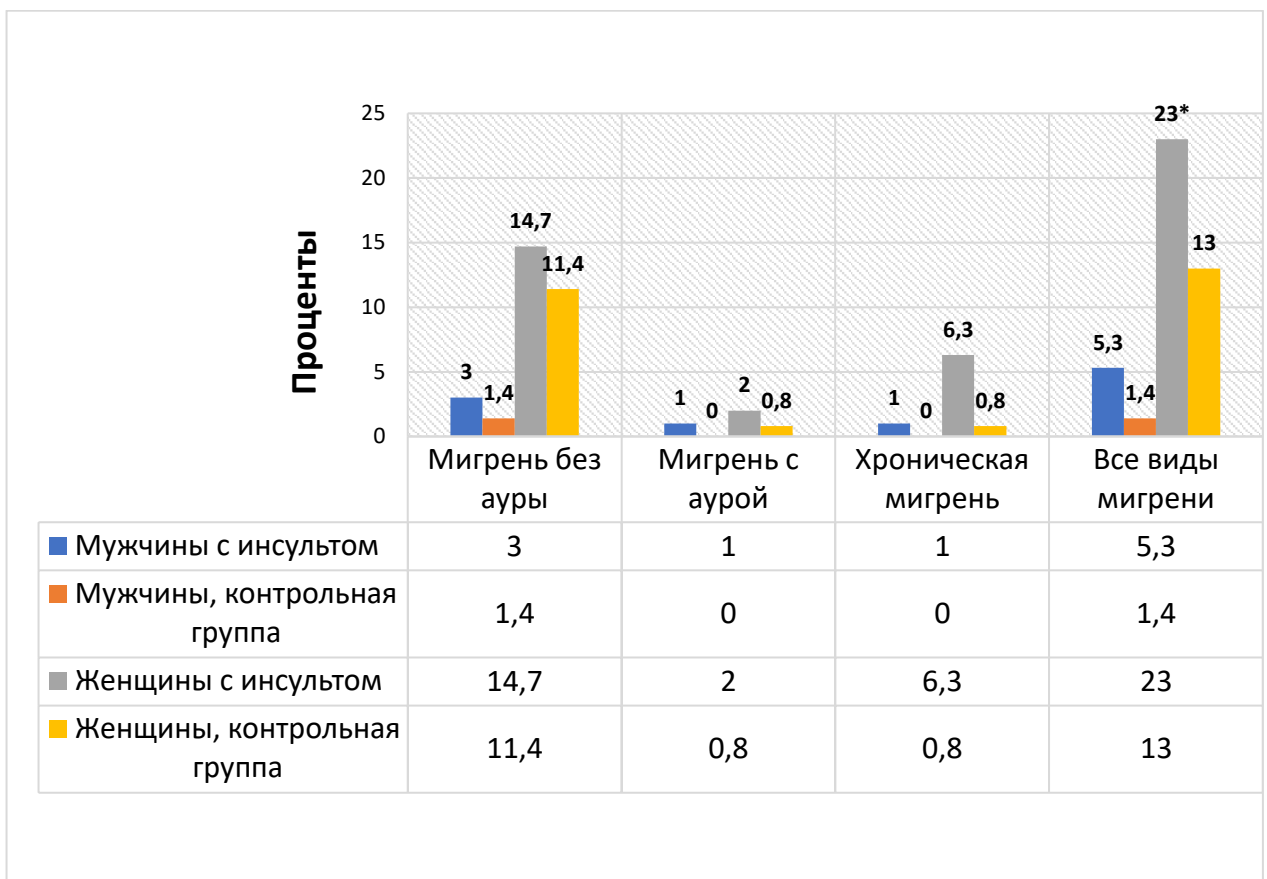


Рисунок 6 — Распространенность мигрени в течение года до инсульта или до опроса контрольной группы (* $p = 0,03$)

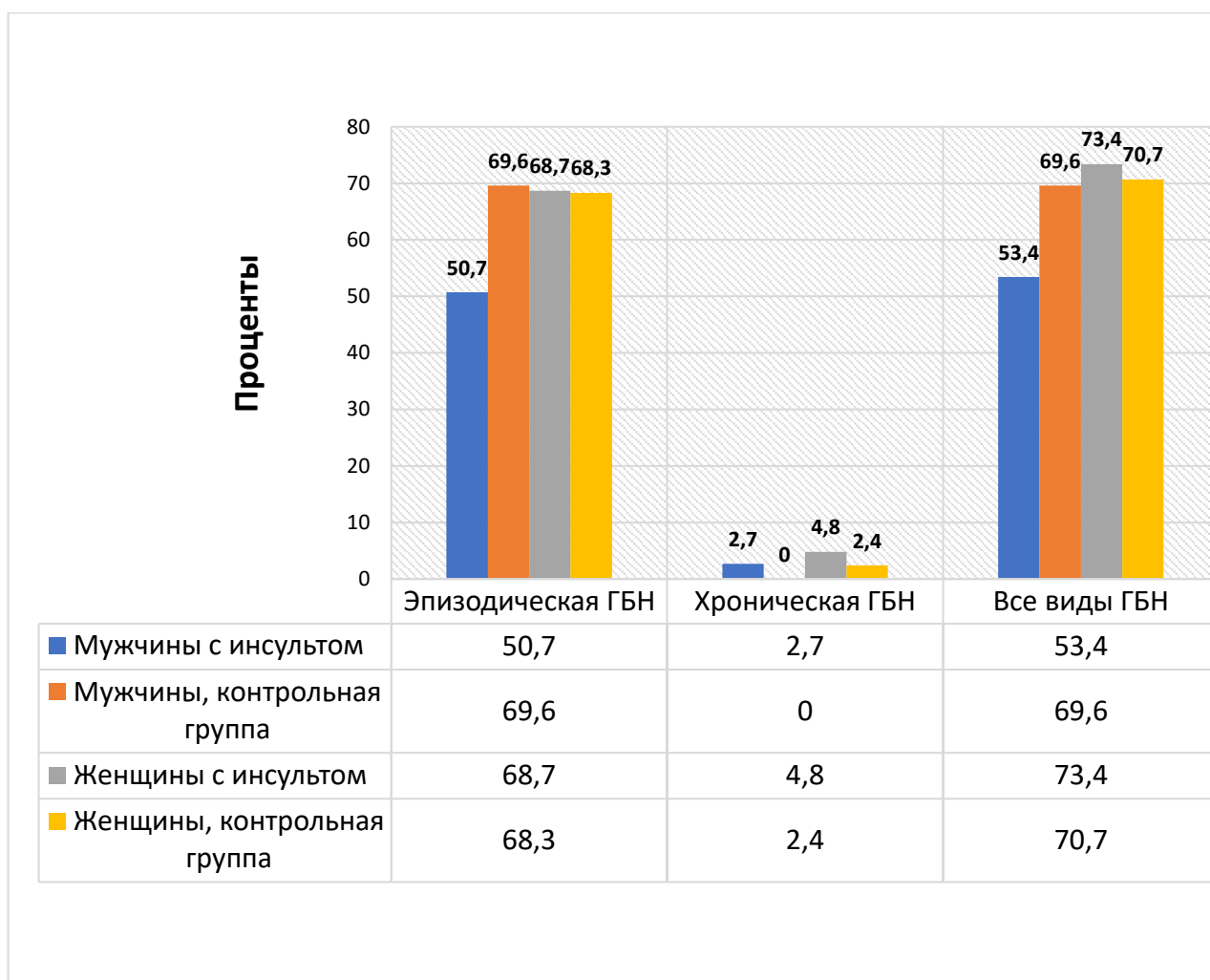


Рисунок 7 — Распространённость головной боли напряжения (ГБН) в течение года до инсульта или до опроса в контрольной группе

3.2.2 Головная боль при развитии впервые возникшего ишемического инсульта

Головная боль в начале ишемического инсульта присутствовала у 82 (14,9 %) из 550 пациентов с инсультом (Таблица 12). У 64 из 82 пациентов (78,0 %) головная боль развилась одновременно с началом инсульта, у 10 пациентов (12,2 %) в течение первого часа после инсульта, у 8 (9,8 %) в период от 1 часа до 24 часов после инсульта. Все головные боли в начале инсульта были подразделены на 3 группы:

- 1) новый тип головной боли;
- 2) головные боли с изменением характеристик;
- 3) обычные головные боли без изменения характеристик;



Рисунок 8 — Различные виды головных болей при впервые возникшем ишемическом инсульте (значение p рассчитывалось в сравнении с контрольной группой) [5; 22; 23]

Головные боли нового типа (преимущественно мигреноподобные) возникали лишь у больных при развитии инсульта ($p < 0,001$) и не обнаружены в контрольной группе (Таблица 12). Двадцать девять из 46 пациентов имели мигреноподобную головную боль, 10 пациентов - головную боль по типу напряжения и 7 пациентов - громоподобную головную боль. Все эти головные боли возникли одновременно с началом инсульта. Головная боль нового типа исчезла в течение 24 часов после начала инсульта у 25 (54,3 %) из 46 пациентов. У остальных пациентов головная боль продолжалась более 24 часов [5; 23; 172].

Предшествующая головная боль с изменением характеристик была обнаружена у 30 из 82 пациентов (36,6 %) и лишь у двух пациентов контрольной группы ($p < 0,009$) (Таблица 12). У 14 пациентов головные боли возникли одновременно с началом инсульта и у 16 пациентов в течение 24 часов с момента начала инсульта. Типичные изменения включали увеличение продолжительности (70 %), изменение локализации (26,7 %), изменение стороны головной боли (20 %), усиление интенсивности (36,7 %), развитие новых сопровождающих симптомов,

таких как тошнота, рвота, фотофобия и фонофобия (36,7 %), увеличение частоты головных болей (13,3 %) и рефрактерность к обычной терапии, т.е. анальгетики или триптаны не купировали боль (30 %). Среди пациентов с головной болью с изменением характеристик 9 пациентов (30 %) имели мигреноподобную головную боль и 21 пациент (70 %) головную боль по типу напряжения. Эти два вида головных болей имеют причинно-следственную связь с инсультом и относятся к головным болям, связанным с инсультом [23; 56].

Шесть из 550 (1,1 %) пациентов исследуемой группы и 9 (4,6 %) пациентов контрольной группы имели обычную головную боль без изменения характеристик. Все 6 пациентов имели инсульт в передней циркуляции. У 4 пациентов головные боли возникли одновременно с началом инсульта и у двух пациентов в течение последующих 24 часов.

Таблица 12 — Виды головной боли при впервые возникшем ишемическом инсульте [23; 52; 172; 244]

| Тип головной боли | Предшествующая головная боль без изменения характеристик у пациентов в начале инсульта (n = 550) | Предшествующая головная боль без изменения характеристик в контрольной группе (n = 192) | P, ОШ*, 95 % ДИ** | Предшествующая головная боль с изменением характеристик у пациентов в начале инсульта (n = 550) | Предшествующая головная боль с изменением характеристик в контрольной группе (n = 192) | P, ОШ, 95 % ДИ | Новый тип головной боли у пациентов в начале инсульта (n = 550) | Новый тип головной боли в контрольной группе (n = 192) | P, ОШ |
|-----------------------------|--|---|---------------------------|---|--|-------------------------------|---|--|--------|
| Мигрень* без ауры | 2 (0,4 %) | 5 (4,1 %) | 0,02 0,1; 0,03-0,7 | 9 (1,6 %) | 0 (0 %) | 0,2 | 28 (5,1 %) | 0 (0 %) | <0,001 |
| Мигрень с аурой | 0 (0 %) | 0 (0 %) | - | 0 (0 %) | 0 (0 %) | - | 1 (0,2 %) | 0 (0 %) | 0,6 |
| Все виды мигрени | 2 (0,4 %) | 5 (4,1 %) | 0,006 7,3; 1,4-38,1 | 9 (1,6 %) | 9 (1,6 %) | 0,08; | 29 (5,3 %) | 0 (0 %) | 0,001 |
| Головная боль напряжения | 4 (0,7 %) | 4 (3,3 %) | 0,3 | 21 (3,8 %) | 2 (1 %) | 0,01, 3,8; 1,0- 16,3 | 10 (1,8 %) | 0 (0 %) | 0,1 |
| Кластерная головная боль | 0 (0 %) | 0 (0 %) | - | 0 (0 %) | 0 (0 %) | - | 0 (0 %) | 0 (0 %) | - |
| Громоподобная головная боль | N/A* | N/A | - | N/A | N/A | - | 7 (1,3 %) | 0 (0 %) | 0,1 |
| Все виды головной боли | 6 (1,1 %) | 9 (4,6 %) | | 30 (5,4 %) | 0 (0 %) | | 46 (8,4 %) | 0 (0 %) | <0,001 |

Примечание: * Мигрень с аурой и без ауры с изменением характеристик и головная боль напряжения с изменением характеристик, а также мигрень с аурой и без ауры и головная боль напряжения в виде головной боли нового типа, описывались как мигренеподобная головная боль и головная боль по типу головной боли напряжения соответственно, поскольку они были связаны с инсультом. * ОШ – отношение шансов, ** ДИ – доверительный интервал; ** N/A – неприменимо.

3.2.3 Существующие и модифицированные диагностические критерии острой головной боли, связанной с ишемическим инсультом

Время развития головной боли в день возникновения инсульта и в день госпитализации пациентов контрольной группы представлены в Таблице 13.

Таблица 13 — Время развития головной боли в день впервые возникшего инсульта или в день госпитализации пациентов контрольной группы [5; 107]

| Тип головной боли | Время развития головной боли | | | | | | | | | Итого |
|--|--|---|--|--|--|---|---|---|--|-------|
| | Одновременно с началом инсульта (при поступлении контрольной группы) | В течение 15 мин после начала инсульта (при поступлении контрольной группы) | Через 15-30 минут после начала инсульта (при поступлении контрольной группы) | Через 30-45 минут после начала инсульта (при поступлении контрольной группы) | Через 45-60 минут после начала инсульта (при поступлении контрольной группы) | Через 1-2 часа после начала инсульта (при поступлении контрольной группы) | Через 2-3 часа после начала инсульта (при поступлении контрольной группы) | Через 3-4 часа после начала инсульта (при поступлении контрольной группы) | Через 4-24 часа после начала инсульта (при поступлении контрольной группы) | |
| Новый тип головной боли | 46 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0(0) | 0 (0) | 0(0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 46(0) |
| Головные боли с измененными характеристиками | 14 (0) | 8 (0) | 1 (0) | 0 (0) | 1 (0) | 0(0) | 4 (0) | 2 (2) | 0 (0) | 30(2) |
| Предыдущие головные боли без изменений | 4 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (2) | 0 (0) | 0(1) | 2 (0) | 0 (0) | 0 (6) | 6 (9) |

Полученные данные позволили апробировать существующие диагностические критерии головных болей, связанных с ишемическим инсультом (шифр 6.1.1.1 в МКГБ-3).

Диагностические критерии головной боли при ишемическом инсульте МКГБ-3:

- А. Любая новая головная боль, отвечающая критериям С и D.
- В. Диагностирован ишемический инсульт.

С. Доказательства причинно-следственной связи, продемонстрированные одним или обоими из следующих подкритериев:

1. головная боль развилась в очень тесной временной связи с другими симптомами и/или клиническими признаками ишемического инсульта или привела к диагнозу ишемический инсульт

2. головная боль значительно уменьшилась параллельно со стабилизацией или улучшением других симптомов, клинических или рентгенологических признаков ишемического инсульта

Д. Любое из следующего:

1. головная боль исчезла в течение 3 месяцев после инсульта

2. головная боль еще не исчезла, но еще 3 месяца еще не прошли

Е. Головная боль не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3.

Существующие критерии постулируют, что только новые головные боли связаны с ишемическим инсультом. Однако в дебюте впервые возникшего ишемического инсульта лишь у 56 % пациентов был новый тип головной боли (преимущественно мигренеподобный), а у 36 % — головная боль с измененными характеристиками (преимущественно головная боль напряжения). Ни у одного из пациентов контроля не было нового типа головной боли, и только у двух пациентов была головная боль с измененными характеристиками при поступлении в стационар (Таблица 13). Поэтому мы считаем необходимым включить головные боли с измененными характеристиками в модифицированные нами критерии.

Кроме того, неясно, что означает «очень тесная временная связь». Мы предлагаем определить это так: «в течение 24 часов с момента возникновения других симптомов и/или клинических признаков ишемического инсульта», так как все головные боли нового типа и 47 % головных болей с измененными характеристиками развились в течение одного часа от начала инсульта, а у остальных больных головные боли с измененными характеристиками возникли в течение 24 часов после инсульта [107].

Фраза подкритерия С1 «головная боль привела к диагнозу ишемический инсульт» не имеет смысла в этих критериях, поскольку такие головные боли относятся к сторожевым головным болям, которые должны иметь отдельные диагностические критерии.

Использование подкритерия С2 МКГБ 3 «головная боль значительно уменьшилась параллельно со стабилизацией или улучшением других симптомов, клинических или рентгенологических признаков ишемического инсульта» является излишним, поскольку все головные боли возникали в течение 24 часов. Кроме того, этот критерий трудно определить. Мы предлагаем исключить подкритерий С2.

Чувствительность существующих диагностических критериев головной боли, связанной с инсультом (МКГБ-3), составляет всего 60 %. Поэтому мы предлагаем новые альтернативные критерии головной боли, связанной с ишемическим инсультом.

Альтернативные диагностические критерии головной боли, связанной с ишемическим инсультом:

А. Любая головная боль, отвечающая критериям В и С.

В. Диагностирован ишемический инсульт.

С. Доказательства причинно-следственной связи, продемонстрированные следующими подкритериями:

1. головная боль нового типа развилась в течение 24 часов после появления других симптомов и/или клинических признаков ишемического инсульта

2. предшествующая головная боль с измененными характеристиками развилась в течение 24 часов после появления других симптомов и/или клинических признаков ишемического инсульта

Д. Любое из следующего:

1. головная боль исчезла в течение трех месяцев после инсульта

2. головная боль еще не исчезла, но три месяца еще не прошли

Е. Головная боль не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 [107].

В таблице 14 показано выполнение диагностических критериев МКГБ-3 и предлагаемых альтернативных критериев для головной боли, связанной с инсультом [107].

Таблица 14 — Выполнение диагностических критериев головной боли, связанной с ишемическим инсультом, согласно международной классификации головных болей 3 (МКГБ-3) и предложенных альтернативных диагностических критериев головной боли, связанной с ишемическим инсультом [23; 107].

| Диагностические критерии головной боли, связанной с ишемическим инсультом | Выполнение диагностических критериев (количество пациентов с инсультом) |
|--|--|
| А. Диагностические критерии МКГБ-3 | |
| А. Любая новая головная боль, отвечающая критериям С и D | 46 |
| В. Диагностирован острый ишемический инсульт | 46 |
| С. Доказательства причинно-следственной связи, продемонстрированные одним или обоими из следующих подкритериев: | |
| С1. Головная боль развилась в очень тесной временной связи с другими симптомами и/или клиническими признаками ишемического инсульта или привела к диагнозу ишемического инсульта | 46 |
| С2. Головная боль значительно уменьшилась параллельно со стабилизацией или улучшением других симптомов, клинических или рентгенологических признаков ишемического инсульта | 25 |
| Д. Любое из следующих действий: | |
| D1. Головная боль исчезла в течение 3 месяцев после инсульта | 25 |
| D2. Головная боль еще не исчезла, но 3 месяца еще не прошли | 21 |
| Полное соответствие критериям МКГБ-3 | 46 |
| В. Альтернативные диагностические критерии для головной боли, связанной с инсультом | |
| А. Любая головная боль, соответствующая В и С | 76 |
| В. Диагностирован острый ишемический инсульт | 76 |
| С. Доказательства причинно-следственной связи подтверждаются следующим: | |
| С1 Головная боль нового типа развилась в течение 24 часов после появления других симптомов и/или клинических признаков ишемического инсульта | 46 |

Продолжение таблицы 14

| | |
|--|----|
| C2 Предшествующая головная боль с измененными характеристиками развилась в течение 24 часов после появления других симптомов и/или клинических признаков ишемического инсульта | 30 |
| D. Любое из следующих действий: | |
| D1. Головная боль исчезла в течение трех месяцев после инсульта | 25 |
| D2. Головная боль еще не исчезла, но три месяца еще не прошли | 51 |
| Полное выполнение предложенных критериев | 76 |

Чувствительность альтернативных диагностических критериев составила 100 % и специфичность 97 %.

В Таблице 15 представлены головные боли, возникшие в период от 2 до 7 дней после инсульта.

Таблица 15 — Начало головной боли в течение семи дней после впервые возникшего ишемического инсульта [22; 107]

| Тип головной боли | День развития головной боли после инсульта | | | | | |
|--|--|-------------------------------|----------------------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | На второй день после инсульта | На третий день после инсульта | На четвертый день после инсульта | На пятый день после инсульта | На шестой день после инсульта | На седьмой день после инсульта |
| Новый тип головной боли | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Головные боли с измененными характеристиками | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Предыдущие головные боли без изменения характеристик | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Итого | 2 | 2 | 0 | 2 | 0 | 1 |

В целом, в период от 2 до 7 дней после инсульта лишь два пациента имели новый тип головной боли и три пациента имели предыдущую головную боль с измененными характеристиками. Хотя существует небольшая вероятность того, что эти боли могли быть связаны с инсультом, мы не можем доказать причинно-следственную связь. Даже в том случае, если они все-таки связаны с инсультом, мы

не можем включить их в диагностические критерии, так как это привело бы к снижению специфичности критериев.

3.2.4 Предикторы головной боли при развитии впервые возникшего ишемического инсульта

В ходе исследования нами обнаружено несколько факторов, ассоциированных с головной болью во время начала инсульта, которые были определены нами как предикторы (Таблица 16). Головные боли в начале инсульта были связаны с кардиоэмболическим инсультом (26,8 %, $p = 0,002$, ОШ 2,4; 95 % ДИ 1,4-4,1) и инсультом в вертебрально-базиллярном бассейне (26,8 %, $p = 0,01$, ОШ 2,0; 95 % ДИ 1,2-3,5). Инфаркт мозжечка был значимо связан с этими головными болями (14,6 %, $p = 0,02$, ОШ 2,3; 95 % ДИ 1,1-4,8). Кроме того, инфаркты головного мозга с размером очага >15 мм были связаны с головной болью ($p = 0,03$; 95 % ДИ 1,1-2,7). Инфаркты меньшего размера 3-15 мм превалировали у пациентов без головной боли в начале инсульта: 31,2 % и 14,6 % соответственно ($p = 0,002$; ОШ 0,4, 95 % ДИ 0,2-0,7). Большинство пациентов (87,8 %) с головными болями имели неврологический статус при поступлении менее 8 баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США по сравнению с пациентами без головной боли ($p = 0,01$, ОШ 2,5; 95 % ДИ 1,2-4,9) [56]. Еще два фактора, связанных с головной болью, выявлены по данным логистического регрессионного анализа: недостаточный сон ($p < 0,05$; 1,85, 95 % ДИ 1,01, 3,38) и низкая физическая активность ($p < 0,01$; 2,4, 95 % ДИ 1,34, 4,31) (Рисунок 9).

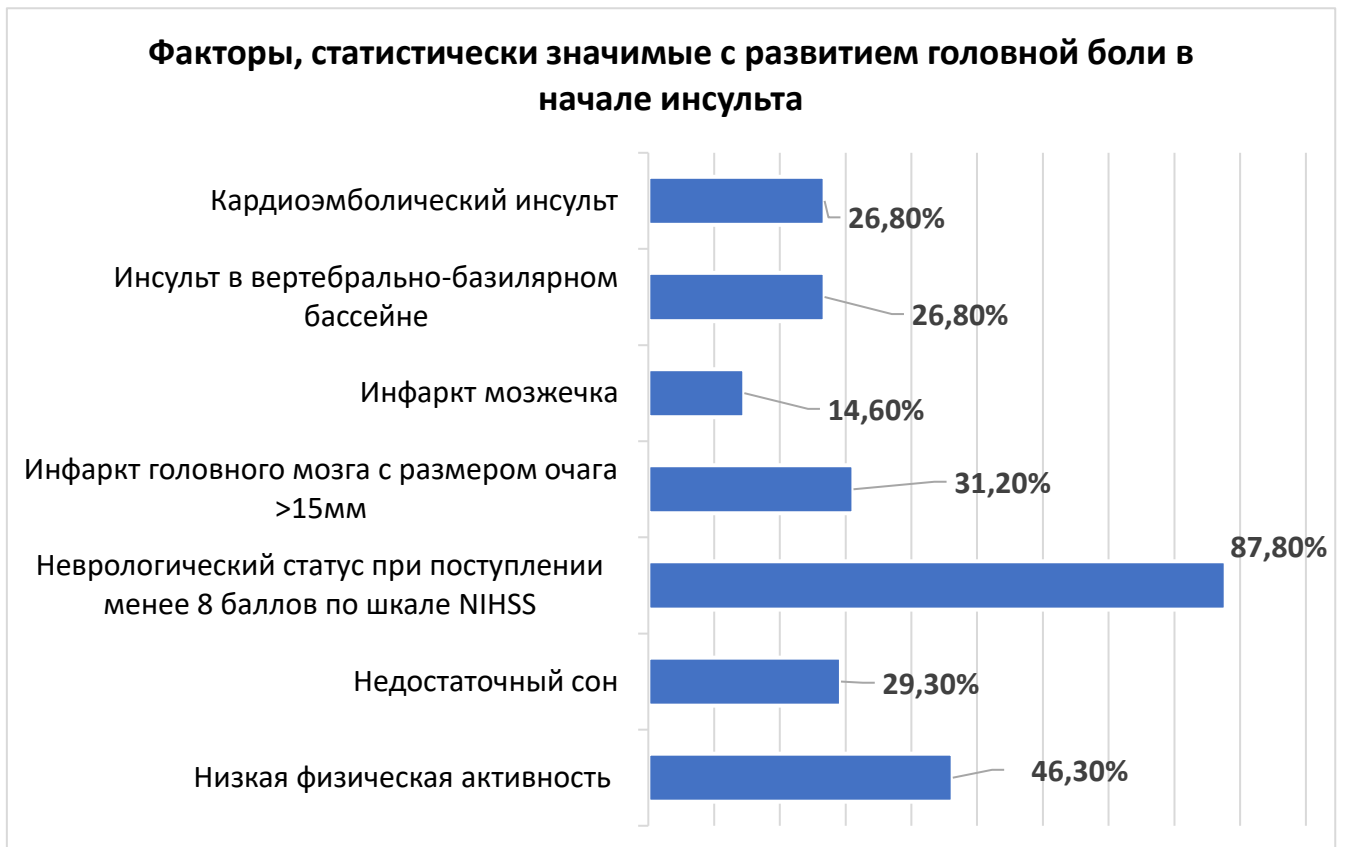


Рисунок 9 — Факторы, статистически значимые с развитием головной боли в начале инсульта

Таблица 16 — Предикторы головной боли в начале инсульта [223]

| Ассоциированные факторы (предикторы) | Пациенты с головной болью в день инсульта (n = 82) | Пациенты без головной боли в день инсульта (n = 468) | P, ОШ, 95 % ДИ | Логистический регрессионный анализ (экспоненциальные коэффициенты; 95 % ДИ) |
|---|--|--|----------------|---|
| Средний возраст | 60,5 | 63,5 | 0,9 | 0,996 [0,967; 1,03] |
| Женщины, n (%) | 42 (51,2 %) | 210 (44,9 %) | 0,3 | 0,821 [0,967; 1,03] |
| Курение, n (%) | 35 (42,7 %) | 201 (42,9 %) | 0,9 | 1,04 [0,51; 2,13] |
| Употребление алкоголя в анамнезе | | | | |
| Слабые алкогольные напитки, n (%) | 17 (20,7 %) | 63 (13,5 %) | 0,1 | 1,17 [0,481; 2,86] |

Продолжение таблицы 16

| | | | | |
|--|------------------------------|-----------------|-----------------------|--|
| Крепкие алкогольные напитки, n (%) | 13 (15,9 %) | 105 (22,4 %) | 0,2 | 0,548 [0,239; 1,25] |
| Диабет в анамнезе, n (%) | 13 (15,9 %) | 71 (15,2 %) | 0,9 | 2,19 [0,796; 6,02] |
| Фибрилляция предсердий в анамнезе, n (%) | 11 (13,4 %) | 74 (15,8 %) | 0,7 | 0,266* [0,0684; 1,03] |
| Индекс массы тела >25, n (%) | 53 (64,6 %) | 320 (68,4 %) | 0,6 | 0,762 [0,407; 1,42] |
| Низкая физическая активность, n (%) | 38 (46,3 %) | 169 (36,1 %) | 0,1 | 2,4*** [1,34; 4,31] |
| Недостаток сна, n (%) | 24 (29,3 %) | 71 (15,2 %) | 0,002 2,3; 1,4-4,0 | 1,85** [1,01; 3,38] |
| Стресс, n (%) | 23 (28,0 %) | 106 (22,6 %) | 0,3 | 1,13 [0,629; 2,02] |
| Переутомление, n (%) | 26 (31,7 %) | 91 (19,4 %) | 0,01 1,9; 1,2-3,2 | 1,33 [0,721; 2,47] |
| Гипергликемия, n (%) | 29 (35,4 %) | 177 (37,8 %) | 0,8 | 1,01 [0,498; 2,04] |
| Гиперхолестеринемия, n (%) | 37 (45,1 %) | 193 (41,2 %) | 0,6 | 1,33 [0,747; 2,37] |
| Стенокардия, n (%) | 18 (22,0 %) | 131 (28,0 %) | 0,3 | 0,903 [0,387; 2,11] |
| Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) | 6 (7,3 %) | 47 (10,0 %) | 0,6 | 0,837 [0,276; 2,54] |
| Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%) | 73 (89,0 %) | 441 (94,2 %) | 0,1 | 0,444 [0,161; 1,23] |
| Недавний гипертонический криз, n (%) | 49 (59,8 %) | 196 (41,9 %) | 0,003 2,1; 1,3-3,3 | 0,853 [0,52; 1,4] |
| Инсульт у родственников первой степени родства n (%) | 29 (35,4 %) | 148 (31,6 %) | 0,6 | 1,28 [0,694; 2,37] |
| Предшествующая головная боль в анамнезе | | | | |
| Мигрень, n (%) | 16 (19,5 %) | 68 (14,5 %) | 0,3 | 1,86 [0,782; 4,41] |
| Головная боль напряжения, n (%) | 58 (70,7 %) | 286 (61,1 %) | 0,1 | 1,12 [0,601; 2,1] |

Продолжение таблицы 16

| | | | | |
|---|------------------------------|-------------------------------|-----------------------|---|
| Атеросклероз крупных артерий головного мозга, n (%) | 11 (13,4 %) | 143 (30,5 %) | 0,004 0,4; 0,2-0,8 | 0,615 [0,281; 1,34] |
| Окклюзия перфорантных артерий (лакунарный инсульт), n (%) | 14 (17,1 %) | 107 (22,8 %) | 0,24 | 0,285** [0,107; 0,762] |
| Кардиоэмболический инсульт | 22 (26,8 %) | 63 (13,5 %) | 0,002 2,4; 1,4-4,1 | 4,61*** [1,6; 13,3] |
| Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, n (%) | 2 (2,4 %) | 11 (2,4 %) | 0,7 | 2,62 [0,482; 14,3] |
| Инсульт в вертебрально-базиллярном бассейне, n (%) | 22 (26,8 %) | 72 (15,4 %) | 0,01 2,0; 1,2-3,5 | 2,07** [1,12; 3,82] |
| Локализация инсульта | | | | |
| Лобная доля | 11 (13,4 %) | 85 (18,2 %) | 0,3 | 0,651 [0,29; 1,47] |
| Теменная доля | 17 (20,7 %) | 82 (17,5 %) | 0,5 | 1,78 [0,847; 3,75] |
| Височная доля | 11 (13,4 %) | 53 (11,3 %) | 0,6 | 1,21 [0,532; 2,77] |
| Затылочная доля | 14 (17,1 %) | 48 (10,3 %) | 0,07 | 1,42 [0,641; 3,15] |
| Субкортикальная область | 14 (17,1 %) | 148 (31,6 %) | 0,008 0,5; 0,2-0,8 | 0,772 [0,359; 1,66] |
| Мозжечок | 12 (14,6 %) | 32 (6,8 %) | 0,02 2,3; 1,1-4,8 | 2,17** [1,03; 4,56] |
| Ствол мозга | 8 (9,8 %) | 52 (11,1 %) | 0,7 | 1,11 [0,414; 2,97] |
| Размер очага инфаркта | | | | |
| 3-15 мм | 12 (14,6 %) | 151 (32,3 %) | 0,002 0,4; 0,2-0,7 | 0,672 [0,459; 1,86] |
| >15 мм | 45 (54,9 %) | 195 (41,7 %) | 0,03 1,7; 1,1-2,7 | 2,08* [0,952; 4,54] |
| Шкала NIHSS | | | | |
| менее 8 баллов | 72 (87,8 %) | 349 (74,6 %) | 0,01 2,5; 1,2-4,9 | 2,9*** [1,31; 6,43] |
| 8 – 16 баллов | 10 (12,2 %) | 118 (25,2 %) | 0,02 0,4; 0,2-0,8 | 1,98 [0,947; 4,75] |
| Более 16 баллов | 0 (0 %) | 1 (0,2 %) | 0,8 | |

Примечание: * $p < 0.1$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$.

При анализе развития различных головных болей в зависимости от пораженного бассейна при инсульте было выявлено (Таблица 17), что только новый тип головных болей был связан с инсультами в вертебрально-базиллярном бассейне (17,0 %, $p = 0,002$; ОШ 2,9; 95 % ДИ 1,5-5,6). При этом только мигреноподобная головная боль была значимо связана с инсультами в задней циркуляции (11,7 %, $p = 0,003$, ОШ 3,4; 95 % ДИ 1,6-7,6).

Таблица 17 — Типы головной боли в день начала инсульта в зависимости от пораженного артериального бассейна головного мозга [22; 23]

| Тип головной боли | Передняя циркуляция (n = 456) | Задняя циркуляция (n = 94) | Всего |
|---|-------------------------------|--|------------|
| Предшествующая головная боль без изменения характеристик | 6 (1,3 %) | 0 (0 %) | 6 (1,1 %) |
| Мигрень без ауры | 2 (0,4 %) | 0 (0 %) | 2 (0,4 %) |
| Мигрень с аурой | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) |
| Головная боль напряжения | 4 (0,9 %) | 0 (0 %) | 4 (0,7 %) |
| Кластерная головная боль | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) |
| Предшествующая головная боль с изменением характеристик | 24 (5,3 %) | 6 (6,4 %) | 30 (5,5 %) |
| Мигреноподобная головная боль без ауры | 7 (1,5 %) | 2 (2,1 %) | 9 (1,6 %) |
| Мигреноподобная головная боль с аурой | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) |
| Головная боль по типу головной боли напряжения | 17 (3,7 %) | 4 (4,3 %) | 21 (3,8 %) |
| Кластероподобная головная боль | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) |
| Новый тип головной боли | 30 (6,6 %) | 16 (17,0 %) 0,002; 2,9; 1,5-5,6 | 46 (8,4 %) |
| Мигреноподобная головная боль с аурой | 1 (0,2 %) | 0 (0 %) | 1 (0,2 %) |
| Мигреноподобная головная боль без ауры | 17 (3,7 %) | 11 (11,7 %) 0,003 3,4; 1,6-7,6 | 28 (5,1 %) |
| Головная боль по типу напряжения | 7 (1,5 %) | 3 (3,2 %) | 10 (1,8 %) |
| Кластероподобная головная боль | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) |
| Громоподобная головная боль | 5 (1,1 %) | 2 (2,1 %) | 7 (1,3 %) |

Подводя итог исследованию головных болей при впервые возникшем ишемическом инсульте, можно отметить следующие основные моменты: головная боль в начале ишемического инсульта присутствовала у 82 (14,9 %) из 550 пациентов с инсультом. У 64 из 82 пациентов (78,0 %) головная боль развилась одновременно с началом инсульта, у 10 пациентов (12,2 %) в течение первого часа после инсульта, у 8 (9,8 %) в период от 1 часа до 24 часов после инсульта, головная боль нового типа исчезла в течение 24 часов после начала инсульта у 25 (54,3 %) из 46 пациентов. У остальных пациентов головная боль продолжалась более 24 часов. Предшествующая головная боль с изменением характеристик была обнаружена у 30 из 82 пациентов (36,6 %) и лишь у двух пациентов контрольной группы ($p < 0,009$). У 14 пациентов головные боли возникли одновременно с началом инсульта и у 16 пациентов в течение 24 часов с момента начала инсульта [22; 23].

Существующие критерии постулируют, что только новые головные боли связаны с ишемическим инсультом. Однако в дебюте впервые возникшего ишемического инсульта лишь у 56 % пациентов был новый тип головной боли (преимущественно мигреноподобный), а у 36 % — головная боль с измененными характеристиками (преимущественно головная боль напряжения). Предлагаемые новые диагностические критерии имеют чувствительность 100 % [172].

Головные боли в начале инсульта значительно чаще развивались при кардиоэмболическом инсульте и инсульте в задней циркуляции (вертебрально-базиллярном бассейне). Инфаркт мозжечка и инфаркты головного мозга с размером очага >15 мм были значимо связаны с головной болью [56]. Кроме того, головная боль в начале инсульта была связана с неврологическим статусом при поступлении менее 8 баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США, еще два фактора, связанных с головной болью, выявлены по данным логистического регрессионного анализа: недостаточный сон и низкая физическая активность.

3.3 Персистирующие головные боли при впервые развившемся инсульте

3.3.1 Персистирующие головные боли у пациентов с впервые возникшим ишемическим инсультом

За время наблюдения за пациентами в течение трёх месяцев после инсульта 61 пациент (30 женщин и 31 мужчина, средний возраст 60.0) из 529 наблюдаемых пациентов (11.6 %) испытывали головные боли. Среди них 34 имели новый тип боли, 21 имели головную боль с изменёнными характеристиками и у шести пациентов головная боль была без каких-либо изменений (Таблица 18). Учитывая, то, что только новый тип головной боли головная боль с изменёнными характеристиками относятся головным болям, связанным с инсультом согласно диагностическим критериям [107], 55 пациентов (10.4 % из 529) испытывали персистирующую головную боль, связанную с инсультом (шифр 6.1.1.2 в МКГБ-3) (Рисунок 10) [23].



Рисунок 10 — Распределение пациентов с персистирующей головной болью [5; 223]

Мигреноподобные головные боли были преобладающим видом при новом типе головных болей, а головные боли по типу напряжения преобладали при головных болях с измененными характеристиками [223].

Таблица 18 — Типы головной боли, продолжающейся ≥ 3 месяцев после впервые перенесенного ишемического инсульта у 529 наблюдаемых пациентов [5; 23]

| Типы головной боли | Количество пациентов |
|--|-----------------------------|
| Предыдущая головная боль без изменений | 6 (1.2 %) |
| Мигрень без ауры | 3 (0.6 %) |
| Мигрень с аурой | 0 (0 %) |
| Головная боль по типу напряжения | 3 (0.6 %) |
| Кластерная головная боль | 0 (0 %) |
| Предыдущая головная боль с изменением характеристик | 21 (4.0 %) |
| Мигреноподобная головная боль | 5 (1,0 %) |
| Головная боль по типу напряжения | 16 (3.0 %) |
| Головная боль по типу кластерной боли | 0 (0 %) |
| Новый тип головной боли | 34 (6.4 %) |
| Мигреноподобная головная боль | 20 (3.8 %) |
| Головная боль по типу напряжения | 9 (1.7 %) |
| Головная боль по типу кластерной | 0 (0 %) |
| Головная боль по типу громоподобной | 5 (0.9 %) |

Изменение характеристик головной боли в течение 3-х месяцев (интенсивность, сопровождающие симптомы, продолжительность, локализация) и использование обезболивающих лекарств по сравнению с характеристиками головных болей вначале инсульта представлено в таблице 19.

Таблица 19 — Изменения характеристик персистирующей головной боли в течение трех месяцев после инсульта в сравнении с первоначальными характеристиками в начале впервые возникшего ишемического инсульта [22; 23]

| Характеристики головной боли | Новый тип головной боли | | p, ОШ, 95 % ДИ | Головная боль с измененными характеристиками | | p, ОШ, 95 % ДИ |
|--|--|--|----------------|--|--|----------------|
| | Головная боль в начале инсульта (n = 46) | Головная боль через 3 месяца после инсульта (n = 34) | | Головная боль в начале инсульта (n = 30) | Головная боль через 3 месяца после инсульта (n = 21) | |
| Частота головной боли в месяц | | | | | | |
| Первый месяц | | | | | | |
| 1-7 день | *N/A | 7 (20.6 %) | | *N/A | 4 (19.0 %) | |
| 8-14 день | *N/A | 14 (41.2 %) | | *N/A | 9 (42.9 %) | |
| ≥ 15 день | *N/A | 13 (38.2 %) | | *N/A | 8 (38.1 %) | |
| Второй месяц | | | | | | |
| 1-7 день | *N/A | 11 (32.4 %) | | *N/A | 5 (23.8 %) | |
| 8-14 день | *N/A | 13 (38.2 %) | | *N/A | 8 (38.1 %) | |
| ≥ 15 день | *N/A | 10 (29.4 %) | | *N/A | 8 (38.1 %) | |
| Третий месяц | | | | | | |
| 1-7 день | *N/A | 13 (38.2 %) | | *N/A | 6 (28.6 %) | |
| 8-14 день | *N/A | 12 (35.3 %) | | *N/A | 7 (33.1 %) | |
| ≥ 15 день | *N/A | 9 (26.5 %) | | *N/A | 8 (38.1 %) | |
| Интенсивность | | | | | | |
| Слабая | 1 (2.2 %) | 0 (0 %) | 0.4 | 2 (6.7 %) | 0 (0 %) | 0.2 |
| Умеренная | 14 (30.4 %) | 13 (38.2 %) | 0.5 | 11 (36.7 %) | 12 (57.1 %) | 0.1 |
| Сильная | 31 (67.4 %) | 21 (61.8 %) | 0.6 | 17 (56.7 %) | 9 (42.9 %) | 0.3 |
| Продолжительность | | | | | | |
| < 1 часа | 4 (8.7 %) | 0 (0 %) | 0.08 | 0 (0 %) | 0 (0 %) | - |
| 1-4 часа | 1 (2.2 %) | 0 (0 %) | 0.4 | 0 (0 %) | 0 (0 %) | - |
| 5-23 часа | 17 (37.0 %) | 13 (38.2 %) | 0.9 | 13 (43.3 %) | 9 (42.9 %) | 0.9 |
| 1-3 дня | 24 (52.2 %) | 21 (61.8 %) | 0.4 | 17 (56.7 %) | 12 (57.1 %) | 0.9 |
| Усиление при обычной физической нагрузке | 31 (67.4 %) | 27 (79.4 %) | 0.2 | 24 (80.0 %) | 15 (71.4 %) | 0.5 |
| Сопровождающие симптомы | | | | | | |

Продолжение таблицы 19

| | | | | | | |
|---------------------------------------|-------------|-------------|--|-------------|-------------|-------------------------------------|
| Тошнота | 22 (47.8 %) | 18 (52.9 %) | 0.7 | 9 (30.0 %) | 10 (47.6 %) | 0.2 |
| Рвота | 13 (28.3 %) | 5 (14.7 %) | 0.2 | 5 (16.7 %) | 0 (0 %) | 0.049 |
| Фотофобия | 15 (32.6 %) | 5 (14.7 %) | 0.07 | 9 (30.0 %) | 1 (4.8 %) | 0.03; 8.0; 1.0-33.7 |
| Фонофобия | 11 (23.9 %) | 2 (5.9 %) | 0.03; 5.0; 1.0- 24.4 | 7 (23.3 %) | 1 (4.8 %) | 0.07 |
| Наличие ауры | 1 (2.2 %) | 1 (2.9 %) | 0.8 | 0 (0 %) | 0 (0 %) | - |
| Локализация головной боли | | | | | | |
| Лобная | 16 (34.8 %) | 10 (29.4 %) | 0.6 | 11 (36.7 %) | 8 (38.1 %) | 0.9 |
| Височная | 21 (45.7 %) | 15 (44.1 %) | 0.9 | 16 (53.3 %) | 9 (42.9 %) | 0.5 |
| лобно-височная | 12 (26.1 %) | 15 (44.1 %) | 0.09 | 9 (30.0 %) | 7 (33.3 %) | 0.8 |
| Затылочная | 18 (39.1 %) | 9 (26.5 %) | 0.2 | 17 (56.7 %) | 4 (19.0 %) | 0.007; 4.4; 1.3-14.6 |
| Теменная | 16 (34.8 %) | 3 (8.8 %) | 0.007; 5.5; 1.5- 20.9 | 7 (23.3 %) | 1 (4.8 %) | 0.07; 5.9; 0.7-50.6 |
| Гемикрания | 10 (21.7 %) | 2 (5.9 %) | 0.05; 4.4; 0.9- 21.8 | 3 (10.0 %) | 1 (4.8 %) | 0.5 |
| Сторона | | | | | | |
| Односторонняя | 23 (50.0 %) | 5 (14.7 %) | 0.001; 5.8; 1.9- 17.6 | 6 (20.0 %) | 4 (19.0 %) | 0.9 |
| Справа | 14 (30.4 %) | 3 (8.8 %) | 0.02; 4.5; 1.2- 17.3 | 2 (6.7 %) | 2 (9.5 %) | 0.7 |
| Слева | 9 (19.6 %) | 2 (5.9 %) | 0.08 | 4 (13.3 %) | 2 (9.5 %) | 0.7 |
| Двусторонняя | 22 (47.8 %) | 27 (79.4 %) | 0.004; 0.2; 0.1-0.7 | 24 (80.0 %) | 16 (76.2 %) | 0.7 |
| Меняется от одного приступа к другому | 1 (2.2 %) | 2 (5.9 %) | 0.4 | 0 (0 %) | 1 (4.8 %) | 0.2 |

Продолжение таблицы 19

| | | | | | | |
|---|------|------------|--|-----------|------------|------------------------------------|
| Простые анальгетики ≥ 15 дней в месяц | *N/A | 8 (23.5 %) | | 2 (6.7 %) | 3 (14.3 %) | 0.4 |
| Комбинированные анальгетики ≥ 10 дней в месяц | *N/A | 4 (11.8 %) | | 1 (3.3 %) | 5 (23.8 %) | 0.03; 0.1; 0.01-1.2 |
| Триптаны ≥ 10 дней в месяц | *N/A | 0 (0 %) | | 1 (3.3 %) | 0 (0 %) | 0.4 |

Примечание: *N/A – неприемлемо.

Интенсивность персистирующей головной боли нового типа была практически без изменений. Персистирующая головная боль с измененными характеристиками стала слабее (56.7 % и 42.9 %). Усиление при обычной физической нагрузке и продолжительность приступов головной боли не изменились в обеих группах. Частота возникновения сопровождающих симптомов (фотофобия, фонофобия, рвота) значительно снизилась за 3 месяца по сравнению с началом инсульта в обеих группах. Наличие односторонних головных болей (гемикрании) также значительно уменьшилось за период 3 месяца, особенно в случаях персистирующей головной боли нового типа. В большинстве случаев персистирующая головная боль нового типа стала двусторонней (79.4 %). Сторона инфаркта и сторона персистирующей головной боли не совпадали.

При сравнении изменений в частоте головной боли в течение периода трёх месяцев, у большинства пациентов наблюдалось постепенное сокращение количества приступов (Таблица 19). Однако у 26 % пациентов с персистирующей головной болью нового типа и 38 % пациентов с персистирующей головной болью с измененными характеристиками развились хронические головные боли ≥ 15 дней в месяц [23].

Большинство пациентов с персистирующей головной болью (41 пациент, 74,5 %) использовали анальгетики для купирования боли и только несколько (3 пациента, 5.4 %) использовали триптаны. 35 % пациентов с персистирующей головной болью нового типа и 38 % пациентов с персистирующей болью с измененными характеристиками использовали простые анальгетики ≥ 15 дней в месяц или комбинированные анальгетики ≥ 10 дней в месяц и, таким образом, у

них возникло избыточное использование анальгетиков (лекарственный абзус). Эти анальгетики в 2,6 раза чаще использовались в течение трёх месяцев пациентами с персистирующей болью с измененными характеристиками [223]. Однако никто не использовал триптаны ≥ 10 дней в месяц. В сравнении с предыдущим применением триптанов до развития персистирующей головной боли их использование значительно сократилось: 13 пациентов использовали их при развитии инсульта и только 4 пациента в период ≥ 3 месяцев и не более 1-2 раз. Это связано с тем, что у большинства пациентов триптаны стали неэффективными (Таблица 20), даже, если их головная боль имела характеристики мигрени, т.е. была мигренеподобной. Лекарственный абзус выявлен у 17 из 55 пациентов (30.9 %), из них 9 пациентов (16.4 %) с персистирующей головной болью нового типа и 8 пациентов (14.5 %) с персистирующей головной болью с измененными характеристиками.

Таблица 20 — Лекарственные препараты для купирования головной боли и их эффект через 3 месяца после впервые перенесенного ишемического инсульта в сравнении с их использованием в начале инсульта [22]

| Препараты для купирования боли | Новый тип головной боли | | p, | Головная боль с измененными характеристиками | | p, ОШ, 95 % ДИ |
|--|--|--|-----|--|--|----------------|
| | Головная боль в начале инсульта (n = 46) | Головная боль через 3 месяца после инсульта (n = 34) | | Головная боль в начале инсульта (n = 30) | Головная боль через 3 месяца после инсульта (n = 21) | |
| Простые анальгетики <15 дней в месяц | 5 (10.9 %) | 3 (8.8 %) | 0.8 | 7 (23.3 %) | 6 (28.6 %) | 0.7 |
| Простые анальгетики ≥ 15 дней в месяц | *N/A | 8 (23.5 %) | - | 2 (6.7 %) | 3 (14.3 %) | 0.4 |

Продолжение таблицы 20

| | | | | | | |
|--|-------------|------------|-----|-------------|------------|---------------------------|
| Действие простых анальгетиков | | | | | | |
| нет эффекта | 2 (4.3 %) | 3 (8.8 %) | 0.4 | 4 (13.3 %) | 5 (23.8 %) | 0.3 |
| незначительный эффект | 2 (4.3 %) | 4 (11.8 %) | 0.2 | 2 (6.7 %) | 1 (4.8 %) | 0.8 |
| средний эффект | 1 (2.2 %) | 3 (8.8 %) | 0.2 | 2 (6.7 %) | 2 (9.5 %) | 0.7 |
| полный эффект | 0 (0 %) | 1 (2.9 %) | 0.2 | 1 (3.3 %) | 1 (4.8 %) | 0.8 |
| Комбинированные анальгетики <10 дней в месяц | 10 (21.7 %) | 6 (17.6 %) | 0.7 | 8 (26.7 %) | 6 (28.6 %) | 0.9 |
| Комбинированные анальгетики ≥ 10 дней в месяц | *N/A | 4 (11.8 %) | - | 1 (3.3 %) | 5 (23.8 %) | 0.03; 0.11; 0.1-1.0 |
| Действие комбинированных анальгетиков | | | | | | |
| Нет эффекта | 2 (4.3 %) | 2 (5.9 %) | 0.8 | 3 (10.0 %) | 3 (14.3 %) | 0.6 |
| незначительный эффект | 3 (6.5 %) | 3 (8.8 %) | 0.7 | 3 (10.0 %) | 5 (23.8 %) | 0.2 |
| средний эффект | 4 (6.2 %) | 4 (11.8 %) | 0.7 | 2 (6.7 %) | 2 (9.5 %) | 0.7 |
| полный эффект | 1 (2.2 %) | 1 (2.9 %) | 0.8 | 1 (3.3 %) | 1 (4.8 %) | 0.8 |
| Триптаны <10 дней в месяц | 2 (4.3 %) | 1 (2.9 %) | 0.7 | 10 (33.3 %) | 3 (14.3 %) | 0.1 |
| Триптаны ≥ 10 дней в месяц | *N/A | 0 (0 %) | - | 1 (3.3 %) | 0 (0 %) | 0.2 |
| Действие триптанов | | | | | | |
| нет эффекта | 1 (2.2 %) | 0 (0 %) | 0.4 | 1 (3.3 %) | 2 (9.5 %) | 0.4 |
| незначительный эффект | 1 (2.2 %) | 1 (2.9 %) | 0.8 | 2 (6.7 %) | 1 (4.8 %) | 0.8 |
| средний эффект | 0 (0 %) | 0 (0 %) | - | 3 (10.0 %) | 0 (0 %) | 0.1 |
| полный эффект | 0 (0 %) | 0 (0 %) | - | 5 (16.7 %) | 0 (0 %) | 0.49 |

Примечание: *N/A — неприемлемо.

3.3.2 Факторы, связанные с персистирующими головными болями, у пациентов после впервые возникшего ишемического инсульта

Анализируемые факторы, связанные с персистирующей головной болью после впервые возникшего ишемического инсульта представлены в таблице 21.

Таблица 21 — Факторы, связанные с персистирующей головной болью после впервые возникшего ишемического инсульта [23]

| Факторы (предикторы) | Пациенты с персистирующей головной болью (n = 55) | Пациенты без головной боли (n = 468) | p, ОШ, 95 % ДИ | Логит-регрессия (коэффициенты; 95 %ДИ) |
|--|---|--------------------------------------|----------------------------|--|
| Средний возраст | 60.9 | 63.5 | 0.2 | |
| < 45 лет | 2 (3.6 %) | 19 (4,1 %) | 0.9 | .201* [.0309,1.31] |
| ≥ 45 лет | 53 (96.4 %) | 449 (95,9 %) | 0.9 | |
| Женщины, n (%) | 28 (50.9 %) | 210 (44.9 %) | 0.4 | .89 [.381,2.08] |
| Курение, n (%) | 20 (36.4 %) | 201 (42.9 %) | 0.4 | .608 [.265,1.39] |
| Употребление алкоголя в анамнезе | | | | |
| Слабоалкогольные напитки, n (%) | 11 (20.0 %) | 63 (13.5 %) | 0.2 | 1.7 [.586,4.9] |
| Крепкие алкогольные напитки, n (%) | 8 (14.5 %) | 105 (22.4 %) | 0.2 | .762 [.297,1.96] |
| Сахарный диабет в анамнезе, n (%) | 13 (23.6 %) | 71 (15.2 %) | 0.1 | 6.81*** [2.13,21.7] |
| Фибрилляция предсердий в анамнезе, n (%) | 5 (9.1 %) | 74 (15.8 %) | 0.2 | |
| Недостаточный сон, n (%) | 16 (29.1 %) | 71 (15.2 %) | 0.009; 2.3; 1.2-4.3 | 2.8*** [1.3,6.02] |
| Индекс массы тела >25, n (%) | 35 (63.6 %) | 320 (68.4 %) | 0.5 | .593 [.293,1.2] |

Продолжение таблицы 21

| | | | | |
|--|--------------------|-------------------------|-------------------------------------|--|
| Гипергликемия, n (%) | 23 (41.8 %) | 177 (37.8 %) | 0.6 | 1.04 [.46,2.35] |
| Гиперхолестеринемия, n (%) | 27 (49.1 %) | 193 (41.2 %) | 0.3 | 1.49 [.757,2.92] |
| Стенокардия, n (%) | 1 (1.8 %) | 131 (28.0 %) | <0.001; 0.05; 0.01-0.3 | .379* [.136,1.06] |
| Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) | 4 (7.3 %) | 47 (10.0 %) | 0.5 | 3.99** [1.18,13.4] |
| Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%) | 50 (90.9 %) | 441 (94.2 %) | 0.3 | .619 [.188,2.04] |
| Инсульт у родственников первой степени родства, n (%) | 10 (18.2 %) | 148 (31.6 %) | 0.04; 0.5; 0.3-0.9 | .857 [.413,1.78] |
| Предыдущие головные боли в анамнезе | | | | |
| Мигрень, n (%) | 5 (9.1 %) | 68 (14.5 %) | 0.3 | 27** [1.73,423] |
| Головная боль напряжения, n (%) | 16 (29.1 %) | 286 (61.1 %) | <0.001; 0.3; 0.1- 0.5 | .0538** [.00379,.764] |
| Тип инсульта по классификации TOAST | | | | |
| Атеросклероз крупных артерий мозга, n (%) | 7 (12.7 %) | 143 (30.5 %) | 0.006; 0.3; 0.2- 0.8 | .638 [.175,2.33] |
| Атеросклероз перфорантных артерий (лакунарный инсульт), n (%) | 7 (12.7 %) | 107 (22.8 %) | 0,09 | .172** [.0451,.66] |
| Кардиоэмболический инсульт, n (%) | 4 (7.3 %) | 63 (13.5 %) | 0.2 | .378 [.0896,1.6] |
| Инсульт неустановленной этиологии, n (%) | 28 (50.9 %) | 144 (30,8 %) | 0.003; 2.3; 1.3- 4.1 | 1.87 [.743,4.7] |
| Другая этиология, n (%) | 9 (16.4 %) | 11 (2.35 %) | <0.001;8.1; 3.2-20.7 | |
| Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, n (%) | 3 (5.5 %) | 11 (2.4 %) | 0.2 | 3.68 [.692,19.6] |

Продолжение таблицы 21

| | | | | |
|--|--------------------|-------------------------|--------------------------------|------------------------|
| Инсульт в вертебрально-базиллярном бассейне, n (%) | 10 (18.2 %) | 72 (15.4 %) | 0.6 | .382 [.0912,1.6] |
| Локализация инфаркта | | | | |
| Лобная, n (%) | 8 (14.5 %) | 85 (18.2 %) | 0.5 | 1.1 [.379,3.18] |
| Теменная, n (%) | 7 (12.7 %) | 82 (17.5 %) | 0.4 | .874 [.315,2.43] |
| Височная, n (%) | 6 (10.9 %) | 53 (11.3 %) | 0.9 | .749 [.242,2.32] |
| Затылочная, n (%) | 6 (10.9 %) | 48 (10.3 %) | 0.9 | 1.25 [.414,3.79] |
| Подкорковая, n (%) | 13 (23.6 %) | 148 (31.6 %) | 0.5 | 1.4 [.55,3.59] |
| Мозжечок, n (%) | 10 (18.2 %) | 32 (6.8 %) | 0.003; 3.0; 1.4-6.6 | 7.07*** [1.81,27.6] |
| Ствол мозга, n (%) | 5 (9.1 %) | 52 (11.1 %) | 0.6 | 1.63 [.502,5.32] |
| Размер инфаркта | | | | |
| 3-15 мм, n (%) | 9 (16.4 %) | 151 (32.3 %) | 0.02; 0.4; 0.2-0.9 | .63 [.191,2.08] |
| >15 мм, n (%) | 27 (49.1 %) | 195 (41.7 %) | 0.3 | .902 [.339,2.4] |
| Шкала NIHSS | | | | |
| Менее 8 баллов, n (%) | 50 (90.9 %) | 349 (74.6 %) | 0.007; 3.4; 1.4-8.6 | 4.21*** [1.52,11.7] |
| 8 – 16 баллов, n (%) | 5 (9.1 %) | 118 (25.2 %) | 0.008; 0.3; 0.1-0.8 | |
| Более 16 баллов, n (%) | 0 (0 %) | 1 (0.2 %) | 0.7 | |

Примечание: NIHSS (Шкала инсульта Национального института здравоохранения); ДИ (доверительный интервал); ОШ (отношение шансов), * $p < 0.1$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$.

Таким образом, факторами, статистически значимо связанными с персистирующими головными болями после инсульта, были следующие: недостаточный сон (29.1 %, $p = 0.009$; ОШ 2.3; 95 % ДИ 1.2-4.3), локализация инфаркта в мозжечке (18.2 %, $p = 0.003$; ОШ 3.0; 95 % ДИ 1.4-6.6), инсульт неустановленной этиологии (50.9 %, $p = 0.003$; ОШ 2.3; 95 % ДИ 1.3-4.1),

неврологический статус меньше 8 баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США (90.9 %, $p = 0.007$; ОШ 3.4; 95 % 1.4-8.6).

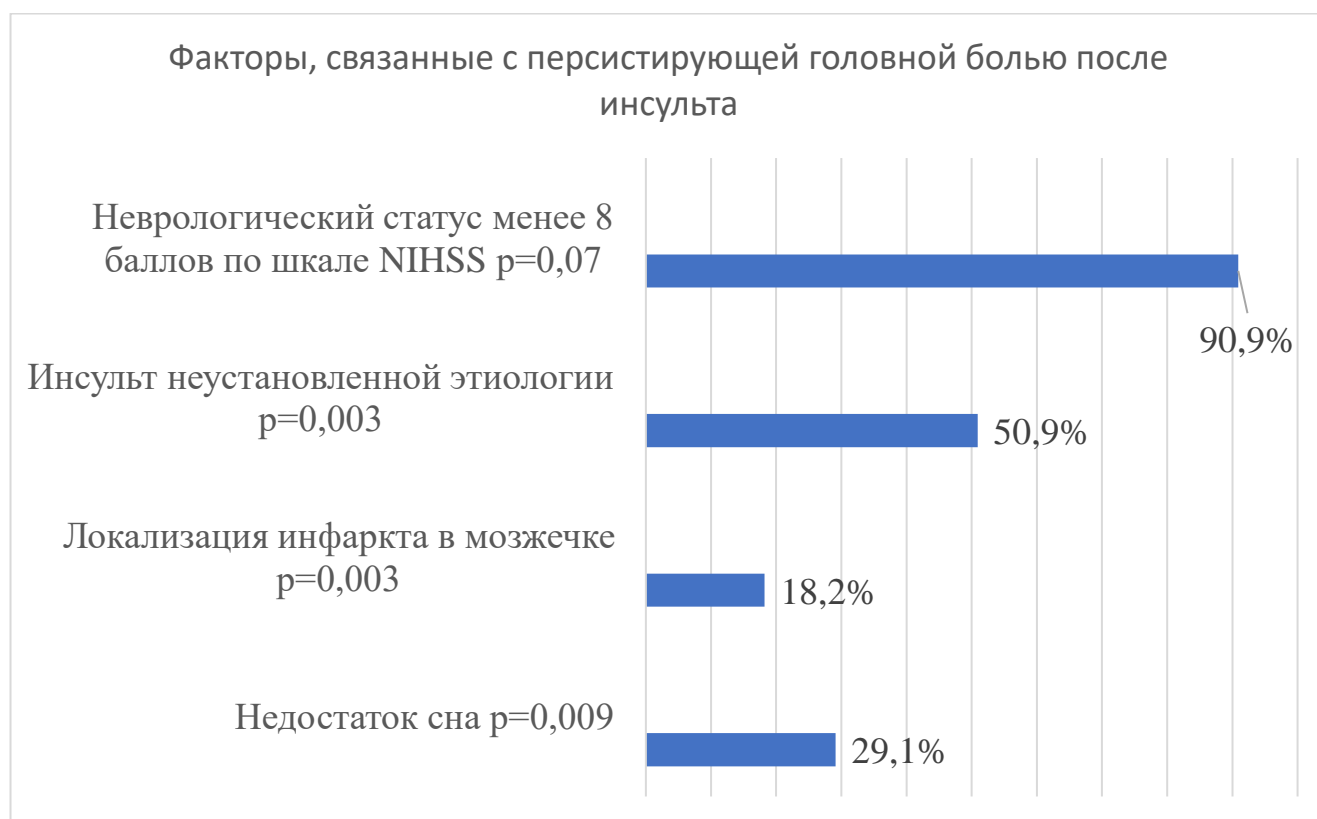


Рисунок 11 — Статически значимые факторы, связанные с развитием персистирующей головной боли после инсульта [23]

Таким образом, основными результатами нашего исследования персистирующих головных болей были следующие:

1) 10.4 % пациентов имели персистирующую головную боль, связанную с инсультом, большинство испытывали новый тип головной боли;

2) персистирующие головные боли включали головные боли нового типа, головные боли с изменёнными характеристиками, при этом мигреноподобные головные боли и головные боли напряжения встречались одинаково часто;

3) персистирующие боли после инсульта характеризовались сохранением высокой интенсивности приступов, постепенным уменьшением количества приступов и сопровождающих симптомов (фотофобия, фонофобия,), односторонняя боль становилась двусторонней;

4) лекарственно-индуцированную головную боль имели 17 из 55 пациентов (30.9 %);

5) выявлена неэффективность триптанов у пациентов с мигреноподобной персистирующей головной болью.

6) факторами, связанными с персистирующей головной боли, были: локализация инфаркта в мозжечке, неврологический статус меньше 8 баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США в начале инсульта, инсульты неустановленной этиологии и недостаточный сон.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Сторожевая головная боль и критерии ее диагностики

Встречаемость головной боли достаточно высока в общей популяции. Примерно 95 % женщин и 91 % мужчин испытывали как минимум один эпизод головной боли за последние 12 месяцев [32]. Сторожевая головная боль была описана более 20 лет назад как предиктор субарахноидального кровоизлияния Gorelick RB et al. [151]. Она считается сигналом приближающегося разрыва аневризмы [236]. Симптомы до разрыва интракраниальных аневризм были изучены Лебедевой Е.Р. и соавт., которые также наблюдали подобные головные боли [193]. Поэтому в последующем мы проанализировали наличие сторожевых головных болей перед ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками (ТИА) [5; 142; 171; 172]. По данным предыдущих исследований, у 18,3 % пациентов с ТИА в течение последней недели перед ТИА отмечалась сторожевая головная боль [5; 171; 172], а до ишемического инсульта в этот же период – у 14,7 % [142; 172].

Сторожевая головная боль может быть настораживающим симптомом и при многих других заболеваниях (диссекциях, тромбозе церебральных венозных синусов и др.). Поэтому необходимо дальнейшее изучение этой головной боли с использованием диагностических критериев. Однако они не были разработаны ранее. Почему? Во-первых, в большинстве исследований это было невозможно, потому что они использовали простое описание головных болей по данным регистра инсульта. В частности, в единственном проведенном ранее исследовании, Gorelick RB и соавт. [151] описали эту головную боль до инсульта по данным историй болезни без профессионального личного опроса о предшествующих головных болях. Кроме того, для разработки критериев необходима большая контрольная группа, обследованная параллельно с основной группой. При этом важно выделить статистически значимые различия между этими группами в отношении встречаемости различных видов головных болей в определенный

временной промежуток, чтобы выявить причинно-следственную связь между головной болью и инсультом.

Для выявления отличий между настоящей и существовавшей ранее головной болью мы подразделили головные боли на новый вид головной боли, который никогда не возникал ранее; предыдущую головную боль, которую пациент уже испытывал ранее, но с изменением характеристик (мигреноподобная головная боль, головная боль по типу напряжения) и обычную предыдущую головную боль без изменения характеристик [5; 172]. Первые два вида достаточно редко наблюдались у пациентов контрольной группы в течение 7 дней до поступления в приемное отделение по сравнению с группой больных с инсультом, у которых впервые в жизни возникал новый тип головных болей и резко изменялся характер предыдущих головных болей в течение 7 дней до инсульта, когда даже анальгетики не купировали боль. Таким образом, к сторожевой головной боли был отнесён новый вид головной боли и головная боль с изменением характеристик. Такая головная боль крайне редко встречается в общей популяции.

Согласно Международной классификации головных болей 3 пересмотра (2018) [147], наличие тесной временной связи между головной болью и другими неврологическими симптомами ишемического инсульта является доказательством причинно-следственной связи между головной болью и инсультом и одним из критериев диагностики вторичной головной боли при инсульте. Однако нет точного определения, что предусматривает «тесная временная связь». На основании нашего исследования головных болей у больных с транзиторными ишемическими атаками (ТИА), мы обнаружили, что сторожевые головные боли возникают наиболее часто в течение недели до ТИА [5; 171; 172]. Кроме того, в период, наиболее близкий ко времени развития инсульта, у пациентов существует наибольший риск максимальной выраженности факторов, приводящих к инульту, таких как гипертонические кризы, фибрилляция предсердий, эмболии другой этиологии и других факторов, включающих инфекции. Кроме того, риск инсульта после ТИА является максимальным в течение первых 48 часов. В этот период могут также возникать другие клинические симптомы (острые вестибулярные симптомы,

зрительные нарушения и др.), которые могут быть предвестниками инсульта. Однако анализ этих симптомов не входил в задачи данной работы. Таким образом, анализ головных болей в течение семидневного периода до развития инсульта позволяет сконцентрироваться на самых существенных факторах, имеющих причинно-следственную связь с инсультом. В этот период вероятность развития вторичных головных болей значительно выше, чем существования обычных головных болей. Но чем дальше период до развития инсульта, тем выше вероятность наличия головных болей, не связанных с инсультом. На это также влияет способность пациента, находящегося в острейшем периоде инсульта, вспомнить характеристики головных болей, которые возникли в тесной временной связи с инсультом, а не в отдаленный период, например, за несколько недель до инсульта. Однако пациенты с инсультом хорошо помнят предыдущие головные боли без изменений, существовавшие в течение года до инсульта, и могут хорошо отличить новый вид головной боли от предыдущей или указать ее изменения.

Возможные механизмы сторожевой головной боли до инсульта

Точные механизмы сторожевой головной боли при ишемическом инсульте не установлены, однако наиболее вероятна роль эмболии мозговых сосудов. Нами обнаружено увеличение частоты приступов аритмии и фибрилляции предсердий у пациентов со сторожевой головной болью в течение недели до инсульта по сравнению с пациентами без сторожевой головной боли. Эмболы влияют на эндотелий мозговых артерий: они высвобождают цитокины, расширяющие сосуды, а также обладают провоспалительным эффектом. Это в свою очередь может влиять на периваскулярные нервные окончания и приводить к ноцицепции.

В литературе практически нет точных данных о возможных механизмах головной боли при ишемическом инсульте. В описании некоторых клинических случаев указывается наличие интенсивных головных болей при наличии ипсилатерального эмбола в проксимальном отделе средней мозговой артерии, т.е. с той же стороны, где была головная боль [81]. В данном наблюдении было сделано

предположение, что головная боль вызвана проксимальной локализацией эмбола в чувствительном к боли участке артерии. Другие авторы сделали предположение о том, что головная боль связана с расширением мозговых артерий, вызванным раздражением эмболом или тромбом чувствительной к боли стенки артерии, а также веществами, высвобождающимися тромбоцитами, такими как серотонин и простагландины, участвующими в патогенезе мигрени [151].

Практическое применение полученных результатов о сторожевой головной боли

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что сторожевые головные боли встречаются достаточно часто и разработанные нами диагностические критерии сторожевых головных болей очень точно дифференцируют их от предыдущих головных болей. Диагноз «сторожевая головная боль» требует того, чтобы врач обращал более тщательное внимание на сбор подробного анамнеза головной боли. Это особенно относится к работе приемного отделения, куда пациенты поступают с новой или необычной головной болью.

На сегодняшний день не существует утвержденного протокола исследования при подозрении на сторожевую головную боль. Нами предложен следующий алгоритм: у пациента с необычной интенсивной головной болью необходимо проанализировать все характеристики настоящей головной боли с головной болью, которая наблюдалась в течение года, т.е. проанализировать интенсивность, продолжительность, характер, сопутствующие симптомы, факторы, провоцирующие головную боль, а также эффект препаратов для купирования боли. Если при этом выявлен новый вид головной боли или головная боль с изменением характеристик у человека старше 50 лет, необходимо исключить вторичную головную боль. Эти признаки служат так называемыми «красными флагами». При такой головной боли врач должен в срочном порядке провести неврологический осмотр и нейровизуализацию. Программа обследования зависит от интенсивности

и наличия новых характеристик головной боли, но как минимум необходимо провести МРТ/КТ головного мозга, УЗИ магистральных артерий головы и ЭКГ. По возможности необходимо сделать суточный мониторинг ЭКГ, магнитно-резонансную или компьютерную ангиографию артерий шеи и мозговых артерий.

В настоящем исследовании мы предложили впервые разработанные диагностические критерии сторожевой головной боли. Всего в течение последней недели перед инсультом головные боли возникли у 94 пациентов, в контрольной группе – у 12. У 81 (14,7 %) пациентов до инсульта была головная боль нового типа и головная боль с изменением характеристик. Лишь у двух человек из контрольной группы (1,0 %) были головные боли с изменением характеристик [172]. Таким образом, эти два вида головных болей относятся к сторожевым головным болям. Специфичность разработанных нами критериев составила 98 %, чувствительность 100 %.

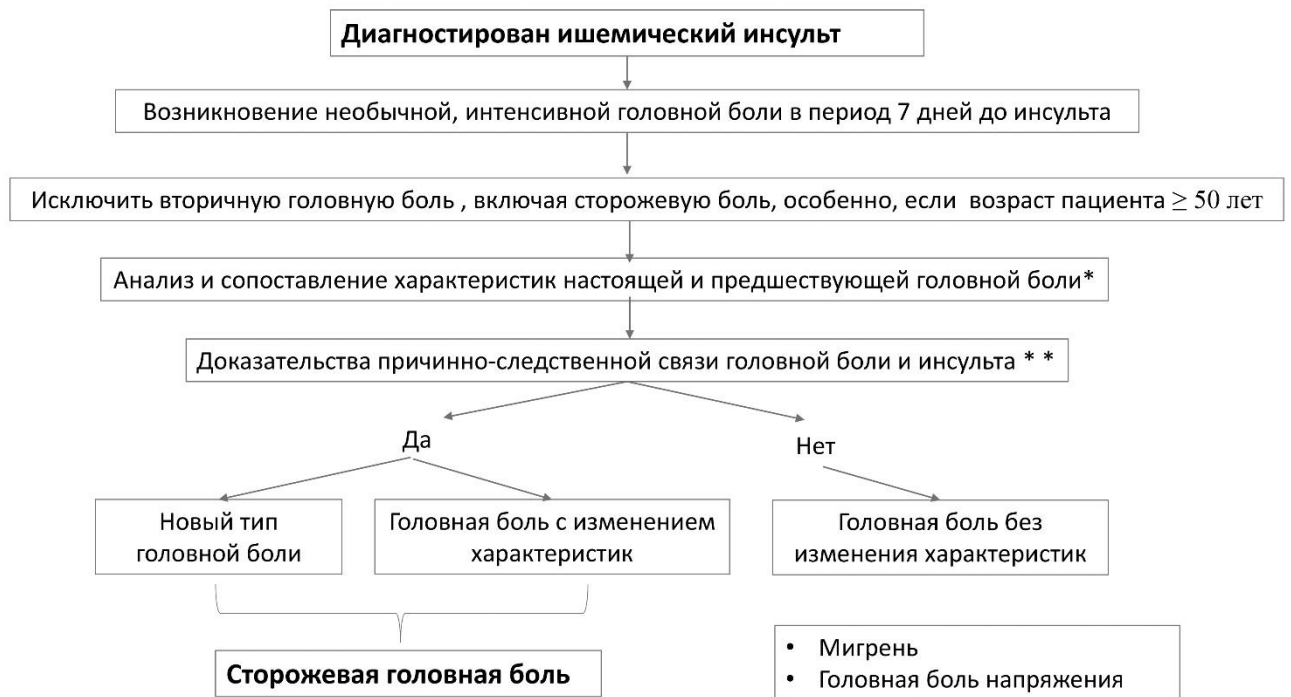


Рисунок 12 — Алгоритм диагностики сторожевой головной боли при впервые возникшем ишемическом инсульте

Примечание: * необходимо проанализировать все характеристики настоящей головной боли и головной боли, которая наблюдалась в течение года, включая интенсивность, продолжительность, характер, сопровождающие симптомы, факторы, провоцирующие головную боль, а также эффект препаратов для

купирования боли; ** 1) в течение одной недели до ишемического инсульта развилась головная боль нового типа, которой раньше никогда не было; 2) в течение одной недели до ишемического инсульта возникла предыдущая головная боль с измененными характеристиками (учащение и усиление приступов, большая длительность, появление новых сопровождающих симптомов, отсутствие эффекта от обезболивающих препаратов) [172]

Головная боль, связанная с впервые возникшим ишемическим инсультом и модифицированные критерии ее диагностики

Распространенность головных болей в начале инсульта в нашем исследовании соответствовала литературным данным [215] и составила 15 %. Однако в проведенных ранее исследованиях не анализировалось точное время развития и исчезновения головных болей и не было параллельного анализа головных болей в контрольной группе. Наши данные показали, что 70 % головных болей развивались одновременно с началом инсульта и исчезали у половины пациентов в течение 24 часов после инсульта. Необходимо отметить, что головные боли нового типа не возникали у пациентов контрольной группы, а головные боли с изменением характеристик по сравнению с предшествующими головными болями наблюдались значительно чаще у пациентов с инсультом по сравнению с контрольной группой. Чем короче период между началом такой боли и началом инсульта, тем выше вероятность их причинно-следственной связи. В Международной классификации головных болей (МКГБ-3) [147] они называются «связанные с ишемическим инсультом».

Взаимосвязь головных болей в начале инсульта с подтипом ишемического инсульта и размером инфаркта головного мозга

Было обнаружено, что головные боли в начале инсульта чаще встречаются при кардиоэмболическом подтипе ишемического инсульта ($p = 0,002$). Это было обнаружено впервые. Предыдущие исследования показали, что кардиоэмболия играет важную роль в развитии инсульта в вертебрально-базиллярном бассейне

[164]. Результаты нашего исследования показали, что у пациентов с головной болью чаще имеется инсульт в этом бассейне и неврологический статус у них менее 8 баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США. Мы предполагаем, что кардиоэмболия могла служить триггером этих головных болей. Подтверждением этого являются результаты нашего исследования о сторожевой головной боли, в котором было показано, что кардиоэмболия является одним из факторов, значимо связанных с развитием этих головных ($p = 0.04$) [244].

Эмболы могут провоцировать асептическое воспаление эндотелия сосудов, связанное с высвобождением цитокинов, которые могут влиять на расширение артерий. Это, в свою очередь, может приводить к раздражению периваскулярных нервных окончаний и провоцировать ноцицепцию. Мониторирование сердечного ритма при ишемическом инсульте (не менее трех дней) имеет первостепенное значение в диагностике фибрилляции предсердий, особенно при наличии головных болей.

Пациенты с головными болями в начале инсульта не имели выраженного атеросклероза магистральных артерий головного мозга ($p = 0,004$), в отличие от пациентов без головных болей, у которых стенозы $\geq 50\%$ встречались в 2 раза чаще (30,5 % и 13,4 % соответственно). Возможно, это связано с сохранной эластичностью и способностью к вазодилатации мозговых артерий, что является важным фактором в раздражении периваскулярных нервных окончаний и последующего развития головной боли.

Настоящее исследование показало, что только инфаркты головного мозга >15 мм были связаны с головной болью в начале инсульта ($p = 0,03$). Полученные нами результаты соответствуют данным исследования Kropp P. и соавт., где выявлено, что при большем размере очага инфаркта существует большая вероятность возникновения жалоб пациентов на головные боли в начале ишемического инсульта [138]. Вероятно, такие инфаркты головного мозга (15-20 мм) провоцируют большее воспаление с последующим раздражением болевых чувствительных волокон. Низкая встречаемость головной боли при развитии

лакунарного инсульта и отсутствие чувствительной иннервации интрапаренхимальных мозговых артериол подтверждает эту гипотезу [80].

Предикторы головной боли в начале инсульта

Интересно отметить, что в настоящем исследовании новый тип головных болей при развитии инсульта был статистически значимо связан с инсультами в вертебрально-базилярном бассейне ($p = 0,002$). Эти головные боли чаще встречались при инфарктах мозжечка ($p = 0,02$). В целом развитие головных болей при начале инсульта превалировало у больных с такими инсультами ($p = 0,008$). Полученные результаты соответствуют данным других исследований, в которых описывается взаимосвязь головной боли в начале инсульта с инсультами задней циркуляции, особенно инфарктами мозжечка [65; 143; 254]. Благодаря более точной диагностике различных видов головных болей в начале инсульта, в нашем исследовании впервые продемонстрировано, что именно мигренеподобная головная боль как новый тип головной боли превалирует при развитии инсульта в вертебрально-базилярном бассейне ($p = 0,03$).

Двумя другими важными факторами были недостаток сна ($p = 0,002$) и низкая физическая активность ($p < 0,01$). Они могли провоцировать повышение болевой чувствительности и развитие головных болей.

Головная боль в начале инсульта и неврологический статус больных

Пациенты с головной болью при развитии инсульта имели менее 8 баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США при поступлении ($p = 0,01$, ОШ 2,5; 95 % ДИ 1,2-4,9). Это находится в соответствии с исследованием Chen P. K. и соавт., которые показали, что у пациентов с головной болью в начале инсульта наблюдались более значимые улучшения по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США при выписке из больницы [254]. Эти наблюдения демонстрируют отсутствие тяжелого

повреждения мозга и выраженного атеросклероза у больных с головными болями в начале инсульта, что влияет на хороший прогноз после инсульта.

Тестирование диагностических критериев головных болей, связанных с инсультом

Основной проблемой при разработке диагностических критериев вторичных головных болей является очень высокая распространенность первичных головных болей: головной боли напряжения (75 %) и мигрени (15 %). Большинство людей испытывают первичные головные боли до того, как появляется возможная причина и головная боль становится вторичной. Связана ли тогда головная боль с этим заболеванием или это обычная головная боль, мигрень или головная боль напряжения? Есть только несколько способов, которыми могут быть определены такие головные боли [107]. В первом издании Международной классификации головных болей (МКГБ-1) был дан лишь перечень различных типов головных болей: мигреноподобные, головные боли по типу напряжения, кластероподобные, громоподобные и ортостатические. В настоящем исследовании мы выявили в первую очередь мигреноподобные головные боли и головные боли по типу напряжения, которые связаны с инсультом. Лучший способ определить причинно-следственную связь — сравнить эти боли параллельно в контрольной группе, как это сделано в настоящем исследовании. В нашем исследовании наблюдалось явное различие между пациентами, перенесшими инсульт, и контрольной группой в отношении нового типа головной боли и предыдущей головной боли с изменением характеристик. Таким образом, такие головные боли были связаны с инсультом, и аналогичное четкое разделение наблюдалось в отношении сторожевой головной боли за неделю до инсульта [5].

Диагностические критерии головной боли, связанной с ишемическим инсультом

Существующие диагностические критерии головной боли, связанной с ишемическим инсультом, соответствуют общим принципам построения диагностических критериев вторичной головной боли [147]. Однако результаты их тестирования показали, что существующие диагностические критерии включали только новый тип головных болей и не включали головные боли с изменёнными характеристиками [23]. Чувствительность существующих критериев была достаточно низкой, поскольку многие головные боли не соответствовали этим критериям МКГБ-3. Мы предложили альтернативные диагностические критерии, которые включают новый тип головной боли и предыдущий тип головной боли с изменением характеристик. Критерии вторичных головных болей, изложенные в Международной классификации головных болей 3 пересмотра [147], разработаны в основном не для внезапно возникших неврологических заболеваний. В связи с этим их сложно использовать в острейшем периоде инсульта, когда врач должен решить в течение одного дня, без последующего динамического наблюдения (когда эта боль станет хронической): связана ли настоящая головная боль с инсультом или это предыдущая головная боль, существовавшая до инсульта? В связи с этим был предложен альтернативный подход для выявления вторичной головной боли в острейший период инсульта: диагностика нового вида головной боли, которая возникла впервые при инсульте, и диагностика головной боли с изменёнными характеристиками, которые возникли при его развитии [172]. В числе клинических характеристик, анализируемых при этом, предложена не только оценка частоты головной боли, что трудно оценить в течение одного дня, но и наряду с оценкой интенсивности головной боли, необходимо определить наличие новых сопровождающих симптомов при головной боли в момент инсульта, которых не было ранее (тошнота, рвота, фотофобия, фонофобия), изменение характера боли (например, боль стала пульсирующей, а не давящей или возникла по типу

громоподобной головной боли), изменение продолжительности (например, боль стала постоянной), а также локализации и стороны головной боли, кроме того, необходимо оценить эффект от обезболивающих (помогают они как прежде или нет). Это было использовано при создании новых критериев головных болей, связанных с инсультом. В дальнейшем данный подход будет предложен для рассмотрения внесения изменений в критерии вторичных головных болей Международной классификации головных болей.

Персистирующие головные боли после инсульта

Встречаемость персистирующих головных болей в нашем исследовании составила 10,4 %, что соответствовало предыдущим исследованиям [22; 23; 106; 137]. Однако в одном исследовании было обнаружено, что только 1,0 % персистирующих головных болей после инсульта встречался в хронической стадии ишемического инсульта, средний период наблюдения длился 15,6 месяцев [145].

В отличие от ранее проведенных исследований [66; 106; 137; 145], мы обнаружили одинаковое количество мигреноподобных (25/55) и головных болей по типу напряжения (25/55) у пациентов с персистирующими головными болями [23; 224]. Другие исследования показывали значительное преобладание головных болей напряжения. Одно исследование продемонстрировало изменения в характеристиках головных болей: мигреноподобные головные боли стали иметь характер головных болей по типу напряжения почти у половины пациентов при наблюдении более одного года [145]. Авторы этого исследования предполагали, что инсульт оказывает модулирующее действие на головную боль у большинства выживших после инсульта [22; 23].

Переход от односторонней головной боли к двусторонней и сокращение частоты приступов, а также выраженности сопровождающих симптомов (фото-, фонофобия, рвота) являются интересными наблюдениями в нашем исследовании. Мы можем объяснить это хронизацией головных болей, а также влиянием

избыточного использования анальгетиков почти у половины пациентов с персистирующими головными болями головной болью, что не было описано ранее. Это было возможно обнаружить благодаря включению в исследование пациентов с впервые перенесенным инсультом и четкому описанию характеристик головной боли в начале инсульта. Другие исследования включали пациентов с ранее перенесенными инсультами, которые могли спровоцировать персистирующие головные боли и эти боли могли влиять на текущую головную боль, вызванную повторным инсультом [106; 145].

В ходе исследования отмечено, что пациенты с персистирующими головными болями значительно чаще использовали анальгетики, чем пациенты с острой головной болью, вызванной ишемическим инсультом [22; 23]. Лекарственный абюзуз был выявлен у 31 % пациентов спустя 3 месяца после инсульта [22]. Это намного больше, чем распространенность лекарственно-индуцированных головных болей у пациентов с хронической мигренью, что составляет всего 0,5-2,0 % [8; 45; 261]. Главная причина формирования лекарственно-индуцированной головной боли у пациентов после инсульта – это сохранение частоты головной боли 15 и более дней в месяц и выраженной интенсивности головной боли у трети пациентов с персистирующими головными болями: 17 из 55 больных, 30,9%. Это показано в Таблице 19. При этом показано увеличение использования комбинированных анальгетиков, в том числе содержащих кофеин, у больных, страдающих прежними головными болями, характеристики которых изменились при развитии инсульта, т.е. головные боли стали сильнее, продолжительнее, чаще, присоединились новые сопровождающие симптомы, которых не было ранее (тошнота, рвота). Необходимо отметить, что пациенты с мигреноподобными головными болями (а их более половины) пробовали использовать триптаны для купирования боли, однако триптаны не помогали, в связи с этим они стали использовать комбинированные анальгетики, поскольку простые анальгетики недостаточно купировали головную боль. Отсутствие эффекта от триптанов для купирования мигреноподобной головной

боли было обнаружено впервые. Это свидетельствует о имеющихся патофизиологических отличиях мигренеподобной головной боли и мигрени, а также влиянии очага инфаркта на развитие этой боли. При этом чаще всего инфаркт локализовался в вертебрально-базилярном бассейне, и пациенты не имели признаков центральной нейропатической боли. Кроме того, они практически не использовали обезболивающие для купирования других болей, нежели головная боль. Это было показано также в другом исследовании, которое подтвердило, что пациенты с постинсультным болевым синдромом в 2 раза чаще используют анальгетики для купирования головной боли, а не боли другой локализации [188]. В настоящем исследовании не было проведено анализа влияния других факторов риска развития лекарственно-индуцированной головной боли, поскольку эта задача не стояла перед нами в начале исследования, а факт злоупотребления комбинированными анальгетиками и отсутствие эффекта от триптанов были выявлено в процессе анализа полученных данных.

В исследовании Hansen A. P. et al сообщается, что персистирующие постинсультные головные боли могут возникать чаще и быть сильнее, чем головные боли, связанные с инсультом [106]. В некоторых исследованиях обнаруживается, что среди пациентов с синдромом постинсультной боли пациенты с головной болью использовали болеутоляющие препараты значительно чаще, чем пациенты с постинсультной болью в конечности, либо при боли другой локализации (32 % против 17 %) [227]. Этот феномен может также приводить к большей встречаемости персистирующих головные боли после инсульта.

Низкая эффективность триптанов для облегчения боли является очень интересным наблюдением, которое еще не было описано ранее. Несмотря на то, что почти половина пациентов испытывали мигренеподобную головную боль после инсульта, триптаны показали себя неэффективными. Возможно, патофизиология персистирующих болей и спонтанной мигрени различны. Это может быть выяснено в будущем в отношении других мигренеподобных вторичных головных болей [22; 223].

В большинстве случаев, персистирующие головные боли были связаны с инфарктом в мозжечке ($p = 0,003$; ОШ = 3,0; 95 % ДИ 1,4-6,6). Кроме того, связь между стороной/локализацией головной боли и стороной/локализацией инфаркта не была очевидной. Этот факт соответствует ранее проведенным исследованиям [106; 137]. В исследовании Taylan Altiparmak и соавторов (2021) было продемонстрировано, что головные боли развились у 22 из 200 пациентов с инфарктом мозжечка. При этом, как и в нашем, не было связи головных болей с размером инфаркта, но была обнаружена корреляция с низким баллом по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США и хорошим прогнозом после инсульта [149]. Это может быть объяснено различиями в иннервации тройничного нерва и вегетативной иннервации мозговых оболочек в задней черепной ямке и мозжечке, что приводит к усилению или к повышению вероятности развития боли при инфарктах этой локализации из-за стимуляции чувствительных к боли волокон тройничного нерва и заднего шейного симпатического ганглия, иннервирующих эти области [137]. В нашем предыдущем исследовании мы обнаружили связь между головными болями, вызванными инсультом и инфарктами мозжечка ($p = 0,02$, ОШ = 2,3, 95 % ДИ = 1,1–4,8) [142].

Инсульты неустановленной этиологии преобладали у пациентов с персистирующими головными болями после инсульта, несмотря на то что наше предыдущее исследование показало, что головные боли, вызванные ишемическим инсультом, были связаны с кардиоэмболическим инсультом [142]. Мы предполагаем, что во время суточного мониторинга сердечного ритма у многих пациентов была не замечена пароксизмальная фибрилляция предсердий и, таким образом, при отсутствии других вариантов течения инсульта, эти инсульты были охарактеризованы как инсульты с неустановленной этиологией. Если бы был возможен более продолжительный (например, 7 дней) ЭКГ-мониторинг, процент кардиоэмболических инсультов мог бы быть выше. Рекомендация по длительному мониторингу ЭКГ для выявления пароксизмальной формы мерцательной аритмии была дана также другими авторами [7; 18; 27; 46; 57; 59; 62; 223].

В отличие от предыдущих исследований [66; 137], мы не обнаружили преобладания предыдущих головных болей (мигрени или головной боли напряжения) у женщин и мужчин < 45 лет среди пациентов с персистирующими головными болями после инсульта. Это можно объяснить четким распознаванием текущих и предыдущих головных болей, согласно основным принципам МКГБ-3, и включением в исследование пациентов только с впервые перенесенным ишемическим инсультом [223].

Наше исследование подтвердило, что неврологический статус менее 8 баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США в начале инсульта – это предиктор не только головной боли, связанной с ишемическим инсультом ($p = 0,01$, ОШ = 2,5, 95 % ДИ = 1,2–4,9), но также и персистирующей постинсультной головной боли ($p = 0,007$; ОШ 3,4; 95 % 1,4–8,6). Мы можем объяснить это сохранением тех областей головного мозга, вовлеченных в нейронные сети, которые ответственны за обработку боли и хорошей эластичностью мозговых артерий без выраженного атеросклероза. Недостаток сна также ассоциировался с головной болью, связанной с ишемическим инсультом ($p = 0,002$, ОШ 2,3, 95 % ДИ 1,4–4,0) и персистирующей головной болью после инсульта ($p = 0,009$; ОШ 2,3; 95 % ДИ 1,2–4,3) [224]. Мы предполагаем, что недостаток сна может провоцировать повышенную чувствительность к боли. Однако в данном исследовании мы не изучали наличие у наших пациентов обструктивного апноэ сна, постинсультной депрессии, постинсультного генерализованного тревожного расстройства и постинсультной усталости, эти расстройства могут быть связаны с постинсультной болью и головной болью [19; 20; 22; 66].

Общая характеристика исследования

Это было проспективное исследование, в которое включено большое количество пациентов с впервые возникшим ишемическим инсультом,

обследованных сразу в первый день после развития инсульта, и большая контрольная группа, проинтервьюированная параллельно. Для диагностики очага инфаркта пациентам выполнено МРТ с диффузионно-взвешенными изображениями. Этот метод является наиболее точным для диагностики инфарктов в вертебрально-базиллярном бассейне и позволяет визуализировать очаг инсульта на более раннем этапе [10; 33; 47; 50]. Кроме того, пациентам было выполнено дуплексное сканирование магистральных артерий головы для исключения стенозов [41]. Использована Международная классификация головной боли (МКГБ-3) [147] для описания предыдущей и настоящей головной боли, что позволило не просто описать характеристики головных болей, как это было сделано в предыдущих исследованиях, а точно определить тип головной боли.

Для предотвращения случайной и систематической ошибок выборки, дизайн и проведение исследования были тщательно спланированы. Во избежание систематической ошибки мы использовали проспективный дизайн, стандартизированный сбор данных, одинаковые полуструктурированные формы интервью для группы инсульта и контроля, выбор обеих групп из той же общей популяции (г. Екатеринбург) и строгие критерии отбора пациентов. Чтобы предотвратить предвзятость во время и после исследования, мы использовали дизайн по типу случай-контроль, пациенты основной и контрольной группы были включены последовательно в одном и том же приёмном отделении, и их обследовали параллельно. Учитывая возможное влияние когнитивных нарушений на точное описание всех характеристик головной боли до и во время инсульта, пациенты с когнитивными и речевыми нарушениями были исключены из исследования в обеих группах [6; 36; 37]. Использовался один и тот же полуструктурированный опросник в основной и контрольной группе. Кроме того, интервьюер не знал о том, какое значение имеет головная боль при инсульте, и опрос в отношении головной боли был одним из множества других вопросов о симптомах инсульта и их детализации, при опросе пациентов не упоминалась взаимосвязь головной боли с инсультом.

Поскольку пациенты с инсультом и пациенты контрольной группы не имели значительных когнитивных нарушений и нарушений речи, маловероятно, что ошибки памяти существенным образом отличались между группами. При этом в обеих группах был произведен опрос о сопутствующих заболеваниях и факторах, которые могут влиять на развитие головных болей.

Характеристики головной боли были записаны в начале ишемического инсульта и сравнивались на этапе динамического наблюдения сразу после инсульта, чтобы определить пациентов, которые действительно страдают персистирующими головными болями. На каждом этапе исследования были использованы четкие критерии включения/исключения, а стандартные диагностические критерии МКГБ-3 применялись для постановки диагноза персистирующие головные боли, вызванные ишемическим инсультом. Мы дали чёткое описание характеристики этих головных болей, включая их интенсивность, характер, продолжительность, сопровождающие симптомы, изменения в частоте головной боли в месяц в течение трех месяцев после инсульта, а также препараты для купирования боли и их эффект на купирование боли в начале инсульта и спустя 3 месяца. Кроме того, мы проанализировали факторы, влияющие на переход острой головной боли в персистирующую головную боль, включающие этиологию ишемического инсульта и локализацию [223].

В ходе исследования мы сравнили существовавшие ранее диагнозы первичных головных болей перед инсультом, которые определялись с помощью МКГБ-3 [147]. Все персистирующие головные боли сравнивались с головными болями в начале ишемического инсульта, которые имели явные отличия от предыдущих головных болей [23; 224]. Мы выявили различие между головными болями, вызванными ишемическим инсультом и обычными предыдущими головными болями. Это привело к предотвращению ошибочного диагноза.

Пациенты контрольной группы соответствовали основной группе по возрасту, но не полностью по полу, хотя разница не была статистически значимой ($p = 0.3$). Это было связано с тем, что женщины чаще поступали и обращались в

приемный покой с различными заболеваниями. Поскольку обе группы исследовались параллельно, это привело к тому, что в контрольной группе было больше женщин. Преобладание женщин могло бы привести к большему количеству головных болей в контрольной группе, например, мигрени, которая, как известно, в 3 раза встречается чаще у женщин, чем у мужчин. Это могло бы ослабить результаты. Однако этого не произошло, что доказывает значение инсульта в развитии связанных с ним головных болей.

Контрольную группу из 192 пациентов в основном составили пациенты с острыми болевыми синдромами, такими как люмбаго ($n = 99$) и панкреатит ($n = 62$). Эти расстройства могут привести к учащению головных болей, даже к головным болям, вызванным чрезмерным применением анальгетиков, поскольку некоторые пациенты ($n = 5$) часто использовали обезболивающие препараты для лечения своих заболеваний. Однако этого тоже не произошло. Эти факты подтверждают роль инсульта в развитии головных болей [107].

Доля кардиоэмболического инсульта была ниже, чем ожидалось. Главная причина – отсутствие 48-часового или 7-дневного мониторинга ЭКГ, поскольку 24-часовой мониторинг сердечного ритма явно недостаточен по продолжительности для выявления всех нарушений. При наличии возможности проведения пролонгированного мониторинга, процент кардиоэмболического инсульта был бы выше [5; 7; 27; 44; 46; 47; 57; 59; 62]. В таком случае частота фибрилляции предсердий как возможный фактор риска и приступы аритмии как триггеры головной боли могли бы быть еще выше.

Пациенты включались в исследование последовательного по мере поступления в приемный покой, но большинство пациентов исключались из исследования. Пациенты с нарушением сознания, когнитивными нарушениями и нарушениями речи были исключены из исследования, так как в таких случаях невозможно получить подробную информацию о головной боли в анамнезе и текущей головной боли. У 76,5 % пациентов балл по шкале инсульта Национального института здоровья США был ниже 8. Это не позволяет обобщать

наши выводы на общую популяцию пациентов с ишемическим инсультом. В связи с этим имеются некоторые ограничения возможности экстраполяции полученных результатов на всю популяцию пациентов с ишемическим инсультом.

В настоящем исследовании не было заранее определенных критериев изменения характеристик головных болей, хотя интервьюер использовал список таких характеристик. Это могло привести к предвзятости, поскольку интервьюеры могли легко интерпретировать головные боли с изменением характеристик у пациентов с инсультом, а не у пациентов контрольной группы. Но этого не произошло, поскольку распространенность обычных головных болей с неизменными характеристиками была одинаковой у пациентов с инсультом и у пациентов контрольной группы. Любая неверная интерпретация привела бы к тому, что многие обычные предыдущие головные боли без измененных характеристик были бы ошибочно отнесены к группе головных болей с изменениями характеристик. Тем не менее в этом случае в основной группе с инсультом, было бы меньше обычных головных болей.

Настоящее исследование включало большое количество пациентов с инсультом и контрольной группы, что позволило протестировать существующие диагностические критерии головных болей при инсульте и разработать новые, более чувствительные, а также специфичные диагностические критерии, а также впервые разработать диагностические критерии сторожевых головных болей. Но достаточно проблематично сначала использовать такой материал для разработки критериев, а затем тестировать чувствительность и специфичность на тех же пациентах. Это привело к 100 % чувствительности и 98 % специфичности, что может быть несколько завышено. В будущих исследованиях мы рекомендуем проводить проспективное тестирование наших критериев в новых когортах пациентов и контрольной группы.

Настоящее исследование включало проспективные опросы большого количества пациентов в острой фазе впервые перенесенного ишемического инсульта ($n = 550$), диагностику головных болей, связанных с острым ишемическим

инсультом, по МКГБ-3 ($n = 76$), динамическое наблюдение за больными с этими головными болями ($n = 61$) >3 мес. и их повторные опросы через 3 мес. после инсульта, по поводу стойких головных болей после инсульта. Характеристики головной боли были записаны в начале ишемического инсульта и сравнивались на различных этапах сопровождения, чтобы определить группу, которая действительно страдает персистирующей головной болью, возникающей приблизительно в то же время, что и инсульт. Все персистирующие головные боли сравнивались с головными болями в начале ишемического инсульта, которые имели явные отличия от предыдущих головных болей [23; 223; 224]. Однако были исключены пациенты с тяжелым инсультом, нарушением сознания и афазией, что может предрасполагать к систематической ошибке отбора, возможно, способствуя недооценке. Кроме того, все пациенты были связаны только с одной городской больницей, что снижало обобщаемость наших результатов.

ВЫВОДЫ

1. В течение недели до развития ишемического инсульта у части (14,7 %) пациентов возникают сторожевые головные боли. К ним относится новый вид головной боли (преимущественно мигреноподобная боль), не встречающийся в контроле, и головная боль с изменением характеристик, возникающая значительно чаще у пациентов с инсультом по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$).

2. Головная боль при развитии первого ишемического инсульта встречается у 14,9 % пациентов. Новый тип головной боли и головная боль с измененными характеристиками относятся к головным болям, связанными с инсультом, и развиваются у большинства больных в течение часа после начала инсульта, у остальных – в течение 24 часов после развития инсульта.

3. Персистирующие постинсультные головные боли представляют стойкий болевой синдром с выраженной интенсивностью и частотой приступов и сохраняются ≥ 3 месяцев после ишемического инсульта у части (10,4 %) пациентов. К ним относится новый тип головной боли и головные боли с изменением характеристик. Персистирующие головные боли после инсульта характеризуются переходом односторонней головной боли в двустороннюю и развитием у трети пациентов лекарственно-индуцированных головных болей, связанных с избыточным использованием анальгетиков.

4. Единственным триггером, статистически значимо связанным ($p = 0,04$) со сторожевой головной болью, был приступ аритмии в течение 7 дней до инсульта. Головные боли при развитии инсульта ассоциированы с кардиоэмболическим инсультом ($p = 0,002$), инфарктом головного мозга > 15 мм в диаметре ($p = 0,03$), с инсультами в вертебрально-базиллярном бассейне ($p = 0,002$) и инфарктом мозжечка ($p = 0,02$), а также с небольшой степенью неврологического дефицита (менее 8 баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США, $p = 0,01$). Факторы, связанные с персистирующей головной болью после первого ишемического инсульта, включали: неврологический дефицит менее 8 баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США при

поступлении ($p = 0,007$), локализацию инфаркта в мозжечке ($p = 0,003$), инсульт неустановленной этиологии ($p = 0,003$), недостаточный сон ($p = 0,009$).

5. Разработанные диагностические критерии сторожевых головных болей показали высокую специфичность (98 %) и чувствительность (100 %). Существующие диагностические критерии головных болей, связанных с ишемическим инсультом, были модифицированы в связи с недостаточной чувствительностью (60 %). Разработанные диагностические критерии показали более высокую чувствительность (100 %) и специфичность (97 %).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии у пациента жалоб на интенсивные мигреноподобные головные боли, возникшие впервые, или усиление, учащение предыдущих головных болей, необходимо исключить сторожевую головную боль и использовать следующий алгоритм: проанализировать все характеристики настоящей головной боли и сравнить с головной болью, которая наблюдалась в течение года. Если при этом выявлен новый вид головной боли, возникший впервые, напоминающий мигрень, или головная боль с изменением характеристик у пациента старше 50 лет, необходимо исключить вторичную головную боль, в том числе связанную с инсультом. При этом в срочном порядке необходимо провести неврологический осмотр и нейровизуализацию, а также исключить факторы риска развития инсульта, и в случае их наличия назначить соответствующее лечение.

2. Учитывая наличие приступов аритмии в течение 7 дней до инсульта как триггера сторожевой головной боли и предиктора инсульта, необходима своевременная профилактика инсульта при наличии жалоб пациента на интенсивную головную боль и нарушения сердечного ритма, а также проведение суточного мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ).

3. Наличие головной боли в момент развития инсульта может указывать на предположительный размер инфаркта мозга, его локализацию и вид инсульта, так как пациенты с инфарктами мозга > 15 мм, локализацией инфарктов в вертебрально-базиллярном бассейне, а также с кардиоэмболическими инсультами предрасположены к развитию головных болей и сохранению персистирующих головных болей после инсульта.

4. В случае наличия у пациента с впервые развившимся ишемическим инсультом неврологического статуса менее 8 баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США при поступлении в приёмный покой врачу следует подробно собрать анамнез головных болей в течение года до инсульта и в настоящий момент, назначить суточный мониторинг ЭКГ для исключения фибрилляции предсердий и других нарушений ритма с целью

коррекции последующего ведения пациента, своевременной диагностики головных болей, связанных с ишемическим инсультом, и профилактики развития персистирующих головных болей после инсульта, в том числе лекарственно-индуцированных.

5. В работе врача-невролога, врачей приёмного отделения и врачей других специальностей необходимо использовать вновь разработанные критерии диагностики сторожевой головной боли и модифицированные критерии диагностики головных болей, связанных с ишемическим инсультом, которые обладают высокой специфичностью и чувствительностью.

6. При ведении пациентов после инсульта врачу следует обращать внимание на наличие мигренеподобных головных болей, возникших при развитии инсульта, имеющих выраженную интенсивность и частоту приступов, так как это может свидетельствовать о хронизации головных болей и их неэффективном лечении.

7. В случае наличия у пациента персистирующих головных болей после инсульта врачу-неврологу или терапевту следует корректировать их лечение и купирование приступов во избежание развития лекарственно-индуцированных головных болей.

8. Специалистам, занимающимся лечением и реабилитацией пациентов после инсульта, при наличии головных болей следует акцентировать внимание пациента на факторах, ассоциированных с головной болью, таких как недостаточный сон, низкая физическая активность, избыточный прием анальгетиков, и рекомендовать коррекцию.

9. Диагностические критерии сторожевых головных болей и головных болей, связанных с ишемическим инсультом, следует тестировать в будущих исследованиях и использовать в последующих изданиях Международной классификации головных болей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

| | |
|--------|--|
| АД | – артериальное давление |
| ВББ | – вертебрально-базилярный бассейн |
| ВОЗ | – Всемирная организация здравоохранения |
| ГКБ | – городская клиническая больница |
| ГБ | – головная боль |
| ГБН | – головная боль напряжения |
| ДВИ | – диффузионно-взвешенное изображение |
| ДИ | – доверительный интервал |
| ЗМА | – задняя мозговая артерия |
| ИИ | – ишемический инсульт |
| КТ | – компьютерная томография |
| ЛВСА | – левая внутренняя сонная артерия |
| ЛПУ | – лечебно-профилактическое учреждение |
| ЛИГБ | – лекарственно-индуцированная головная боль |
| ЛСМА | – левая средняя мозговая артерия |
| ЛЭК | – локальный этический комитет |
| МРТ | – магнитно-резонансная томография |
| МНО | – международное нормализованное отношение |
| МКБ | – международная классификация болезней |
| МКГБ-3 | – международная классификация головных болей 3-го пересмотра |
| ОНМК | – острое нарушение мозгового кровообращения |
| ОКВС | – синдром обратимой церебральной вазоконстрикции |
| ОШ | – отношение шансов |
| ПВСА | – правая внутренняя сонная артерия |
| ПСМА | – правая средняя мозговая артерия |
| СМА | – средняя мозговая артерия |
| ФП | – фибрилляция предсердий |

- ЭКГ – электрокардиография
- NIHSS – National institutes of health stroke scale
(шкала инсульта национальных институтов здоровья США)
- TOAST – Trial of Org in Acute Stroke Treatment
(классификация подтипов ишемического инсульта)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ динамики основных типов инсульта и патогенетических вариантов ишемического инсульта / Н. А. Шамалов, Л. В. Стаховская, О. А. Ключихина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119. – № 3-2. – С. 5-10. – Doi: 10.17116/jnevro20191190325.
2. Анализ жалоб на нарушения сна как индикатор низкого качества сна у больных с первичными головными болями / Е. А. Тверитин, Я. А. Князева, Е. А. Сизикова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Том: 123Номер: 5-2 Год: 2023 Страницы: 89-94.
3. Верещагин, Н. В. Патология вертебрально-базилярной системы и нарушения мозгового кровообращения. – М. : Медицина,1980. – 320 с.
4. Вознюк, И. А. Сложность диагностики подтипа ишемического инсульта при нескольких патогенетических причинах / И. А. Вознюк, С. Н. Янишевский, А. Ю. Полушин // Сборник науч.-практ. работ «Новые технологии оказания специализированной медицинской помощи в многопрофильном стационаре» / Под ред. Е. К. Гуманенко. – СПб. : ИнформМед. – 2012. – С. 20-21.
5. Гурарий, Н. М. Оптимизация диагностики транзиторных ишемических атак : автореф. дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.11 / Гурарий Наталия Михайловна; Ур. гос. мед. акад. – Екатеринбург, 2018. – 27 с.
6. Гусев, Е. И. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях / Е. И. Гусев, А. Н. Боголепова. – 3-е изд-е, доп. – Москва : МЕДпресс-информ, 2013. – 176 с. – ISBN 978-5-98322-990-7.
7. Дамулин, И. В. Кардиоэмболический инсульт / И. В. Дамулин, Д. А. Андреев, З. К. Салпагарова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – № 1. – С. 80-86. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-80-86>.
8. Диагностика и лечение лекарственно-индуцированной головной боли: рекомендации российских экспертов / Г. Р. Табеева, В. В. Осипова, Е. Г. Филатова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т. 14, № 1. – С. 4-13.

9. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов / В. В. Осипова, Е. Г. Филатова, А. Р. Артеменко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 1-2. – С. 28-42.

10. Диффузионно-взвешенная МРТ и МРТ-перфузия в остром периоде ишемического инсульта / М. В. Кротенкова, А. С. Суслин, М. М. Танащян [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2009. – Т. 3, № 4. – С.11–16.

11. Инсульт: диагностика, лечение и профилактика / под ред. З. А. Суслиной, М. А. Пирадова. – Москва : МЕДпресс-информ, 2008. – 288 с. – ISBN 5-98322-414-X.

12. Инсульт : Практическое руководство для ведения больных / Ч. П. Ворлоу, М. С. Деннис, Ж. ван Гейн [и др.] ; Пер. с англ. А. В. Борисова и др.; под ред. А. А. Скоромца, В. А. Сорокоумова. – СПб. : Политехника, 1998. – 629 с. – ISBN 5-7325-0466-4.

13. Инсульт: профилактика, диагностика, лечение, реабилитация : практическое пособие / под ред. Ю. Н. Рушкевич. – Ч. 1. – Минск : Профессиональные издания, 2020. – 54 с. – ISBN 978-985-7177-56-1.

14. Инсульт. Современные подходы диагностики, лечения и профилактики / под ред. Д.Р. Хасановой, В.И. Данилова. – Москва : Геотар-Медиа, 2019. – 352 с. – ISBN: 978-5-9704-5245-5.

15. Ишемический инсульт: клинические рекомендации по первичной и вторичной профилактике : Методическое пособие для врачей / И. А. Вознюк, С. Н. Янишевский, П. В. Чечулов [и др.]; Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. – Санкт-Петербург : Фирма «Стикс», 2018. – 32 с. – ISBN 978-5-9500324-9-3.

16. Калашникова, Л. А. Диссекция (расслоение) церебральных артерий и ишемический инсульт // Атмосфера. Нервные болезни. – 2011. – № 2. – С. 2-5.

17. Криптогенный инсульт / А. А. Кулеш, Л. И. Сыромятникова, В. Е. Дробаха [и др.]. – Москва : Геотар-Медиа, 2020. – 128 с. – ISBN 978-5-9704-5597-5.

18. Кулеш, А. А. Криптогенный инсульт / А. А. Кулеш, В. Е. Дробаха, В. В. Шестаков // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 14-21. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-14-21>.
19. Кутлубаев, М. А. Постинсультная апатия / М. А. Кутлубаев, Л. Р. Ахмадеева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 4. – С. 99-102.
20. Кутлубаев, М. А. Постинсультная усталость / М. А. Кутлубаев, Л. Р. Ахмадеева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2010. – Т. 110, № 4-2. – С. 60-66.
21. Лебедева, Е. Р. Головные боли при транзиторных ишемических атаках / Е. Р. Лебедева, Н. М. Гурарий, Д. Олесен // Журнал головной боли и обезболивания. – 2018. – № 19. – С. 60. [Lebedeva, E. R. Headache in transient ischemic attacks / E. R. Lebedeva, N. M. Gurary, J. Olesen // The Journal of Headache and Pain. – 2018. – № 19. – С. 60].
22. Лебедева, Е. Р. Избыточное использование анальгетиков пациентами с персистирующей головной болью после впервые возникшего ишемического инсульта / Е. Р. Лебедева, А. В. Ушенин, Я. А. Князева, Е. Олесен // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – № 18 (33). – С. 8–12. – DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-33-8-12.
23. Лебедева, Е. Р. Клинические характеристики персистирующих головных болей после впервые возникшего ишемического инсульта (наблюдение 529 больных) / Е. Р. Лебедева, А. В. Ушенин, Д. В. Гилев, Е. Олесен // Consilium Medicum. – 2022. – № 24 (11). – С. 823–827. – DOI: 10.26442/20751753.2022.11.201974.
24. Лебедева, Е. Р. Мигрень и другие виды головной боли при транзиторных ишемических атаках / Е. Р. Лебедева, Н. М. Гурарий, Е. Олесен // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – Т. 11, № S3. – С. 38-45.
25. Мамедова, З. Д. Головная боль при церебральном инфаркте / З. Д. Мамедова, В. А. Парфенов // Российский журнал боли. – 2013. – Т. 1, № 38. – С. 25.

26. Мамедова, З. Д. Головная боль у больных ишемическим инсультом / З. Д. Мамедова, В. А. Парфенов // Клиническая геронтология. – 2012. – Т. 18. – № 11-12. – С. 32-35.
27. Мерцательная аритмия / А. М. Подлесов, С. А. Бойцов, Д. Ф. Егоров [и др.]; Под ред. С. А. Бойцова. – СПб. : ЭЛБИ–СПб, 2001. – 335 с. – ISBN: 5-93979-015-1.
28. Мигрень в период транзиторной ишемической атаки / З. Д. Мамедова, Т. Г. Фатеева, А. А. Науменко [и др.] // Неврологический журнал. – 2012. – Т. 6. – С. 28-31.
29. Мигрень и артериальная гипертензия / Г. Р. Табеева, А. В. Муранова, Е. Н. Кострыгина [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Т. 7, № 4. – С. 4-10.
30. Монид, М. В. Фармакологическая коррекция постишемических повреждений лимбических структур головного мозга по данным морфологического анализа : дис. ... кандидата медицинских наук : 03.03.04 14.03.06 / М. В. Монид. – Санкт-Петербург, 2015. – 138 с.
31. Неврология : национальное руководство / [Авакян Г. Н. и др.] ; гл. ред. Е. И. Гусев [и др.] ; Ассоц. медицинских обществ по качеству, [Всероссийское о-во неврологов]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 1035 с. ; ISBN 978-5-9704-1714-0.
32. Неврология : национальное руководство : в 2-х томах / В. А. Абабков, Г. Н. Авакян, И. А. Авдюнина [и др.]; под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В.И. Скворцовой. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 880 с. ; ISBN: 978-5-9704-5025-3.
33. Одинак, М. М. Особенности ранней нейровизуализационной диагностики при острых нарушениях мозгового кровообращения / М. М. Одинак, В. А. Фокин, И. А. Вознюк // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2007. – Т 1, № 21. – С.113-114.
34. Определение содержания нейротрансмиттерных аминокислот в ликворе у больных с острым ишемическим инсультом. В кн.: Функциональные

исследования как основа создания лекарственных средств / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, К. С. Раевский [и др.]. – М., 1995. – С. 133-134.

35. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения / В. И. Скворцова, И. М. Шетова, Е. П. Какорина [и др.] // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2018. – Т. 12, № 3. – С. 5–12.

36. Парфенов, В. А. Когнитивные нарушения после инсульта // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 22-27. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-22-27>.

37. Парфенов, В. А. Когнитивные расстройства / В. А. Парфенов, В. В. Захаров, И. С. Преображенская. – Москва : Ремедиум, 2014. – 192 с. – ISBN 978-5-9064-9904-2.

38. Парфенов, В. А. Факторы риска и патогенетические подтипы ишемического инсульта / В. А. Парфенов, С. В. Вербицкая // *Атеротромбоз*. – 2012. – № 1. – С. 16-25.

39. Пирадов, М. А. Инсульт: Пошаговая инструкция / М. А. Пирадов, М. Ю. Максимова, М. М. Танащян. – 2-е изд. перераб. и доп. – Москва : Геотар- Медиа, 2020. – 288 с. – ISBN: 978-5-9704-4910-3.

40. Праздничкова, Е. В. Предикторы неэффективности системной тромболитической терапии при ишемическом инсульте : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.11 / Е. В. Праздничкова. – Екатеринбург, 2020. – 27 с.

41. Прогнозирование церебральной ишемии при каротидном стентировании по интенсивности предоперационного ультразвукового сигнала от бляшки / М. М. Танащян, Р. Б. Медведев, П. Л. Ануфриев [и др.] // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2023. – Т. 15, № 2. – С. 49-56. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-49-56>.

42. Рабочая программа по дисциплине специальности Неврология / сост. В.В. Голдобин, Е.Г. Ключева ; Мин-во здравоохранения РФ, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. – Санкт Петербург, 2022. – 47 с.

43. Распространенность массивного ишемического инсульта в отдельном региональном сосудистом центре / А. С. Никитин, С. А. Асратян, Д. С. Смирнов [и др.] // Неврол. журн. – 2017. – Т. 22, № 1. – С. 33–36.

44. Романенко, А. В. Патогенетические и терапевтические аспекты кардиоэмболического инсульта / А. В. Романенко, Э. Ю. Соловьева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 3. – С. 165–172. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121031165>.

45. Сергеев, А. В. Лекарственно-индуцированная головная боль. Практические рекомендации / А. В. Сергеев, В. А. Парфенов // Медицинский совет. – 2018. – № 1. – С. 26-32.

46. Сердечно-сосудистая патология при остром инсульте (некоторые аспекты распространенности, профилактики и терапии) / С. А. Румянцева, Р. Г. Оганов, Е. В. Силина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 13, № 4. – С. 47–53.

47. Совершенствование диагностики, лечения и вторичной профилактики инсульта с использованием единой онлайн-системы: первичное сосудистое отделение — региональный сосудистый центр — семейный врач / Ю. А. Лыков, А. В. Микрюков, Ж. Ю. Чефранова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2020. – Т. 120, № 12-2. – С. 32-36.

48. Содержание нейротрансмиттерных аминокислот в спинномозговой жидкости больных острым ишемическим инсультом / В. И. Скворцова, К. С. Раевский, А. В. Коваленко [и др.] // Ж Неврол Психиатр им. С. С. Корсакова. – 1999. – № 99 (2). – С. 34-8. – Текст : электронный.

49. Старикова, Н. Л. Громоподобная головная боль: диагностика и лечебная тактика / Н. Л. Старикова // Российский журнал боли. – 2016. – № 3-4 (51). – С. 3-7.

50. Суслина, З. А. Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга / З. А. Суслина, Ю. Я. Варакин. – Москва : МЕДпресс-информ, 2015. – 440 с. – ISBN 978-5-00030-244-6.
51. Табеева, Г. Р. Головная боль и цереброваскулярные заболевания // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2021. – № 121 (2). – С. 114-121.
52. Табеева, Г. Р. Мигрень / Г. Р. Табеева, Н. Н. Яхно. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 620 с., [9]. – ISBN 978-5-9704-1972-4.
53. Табеева, Г. Р. Мигрень и инсульт // Consilium Medicum. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 17-22.
54. Табеева, Г. Р. Профилактика инсульта: интервью с экспертом / Г. Р. Табеева // Consilium Medicum. – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 108-110.
55. Табеева, Г. Р. Цереброваскулярные расстройства, ассоциированные с мигренью / Г. Р. Табеева // Медицинский совет. – 2016. – № 10. – С. 32-35.
56. Ушенин, А. В. Головные боли при впервые возникшем ишемическом инсульте / А. В. Ушенин, Е. Р. Лебедева // Медицинский алфавит. – 2022. – № 1. – С. 76–77. – doi.org/10.33667/2078-5631-2022-1-71-77.
57. Фонякин, А. В. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте / А. В. Фонякин, З. А. Суслина, Л. А. Гераскина. – СПб. : ИНКАРТ, 2005. – 224 с.
58. Хасанова, Д. Р. Особенности головных болей при хронической ишемии головного мозга / Д. Р. Хасанова, Ю. В. Житкова, А. А. Серазетдинова // Сборник тезисов Российской научно-практ. конф. с международным участием «Головная боль-2007». – Москва, 2007. – С. 125–7.
59. Шамалов, Н. А. Криптогенный инсульт / Н. А. Шамалов, М. А. Кустова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – Т. 6, № 2S. – С. 42–49. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-42-49>.
60. Шейная и головная боль как единственное проявление диссекции внутренней сонной и позвоночной артерий / Л. А. Калашникова, Л. А. Добрынина,

М. В. Древаль [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 3. – С. 9-16.

61. Эпидемиология и факторы риска развития ишемического инсульта / Е. Н. Карпова, К. А. Муравьев, В. Н. Муравьева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 441-441.

62. Этиология криптогенного инсульта / Г. Р. Рамазанов, Т. А. Магомедов, Л. Т. Хамидова [и др.] // Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 302–314. – <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2019-8-3-302-314>.

63. Яхно, Н. Н. Головная боль при цереброваскулярных заболеваниях / Н. Н. Яхно, В. А. Парфенов, В. В. Алексеев // Головная боль : справочное руководство для врачей / научн. ред. О.И. Камаева; ред. В. Р. Цулая. – Москва : «Ремедиум», 2000. – Гл. 8. – С. 73-78.

64. [A headache and ischemic infarction of middle cerebral artery: a prospective study of 100 patient] / J. Castillo, R. Leira, J. M. Aldrey [et al.] // Rev Neurol. – 1995. – Vol. 23 (122). – P. 737-40.

65. A multivariate study of headache associated with ischemic stroke / J. M. Ferro, T. P. Melo, V. Oliveira [et al.] // Headache. – 1995. – Vol. 35 (6). – P. 315-9. – Doi: 10.1111/j.1526-4610.1995.hed3506315.x.

66. A Narrative Review of Persistent Post-Stroke Headache - A New Entry in the International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition / J. Lai, R. A. Harrison, A. Plecash, T. S. Field // Headache. – 2018. – Vol. 58 (9). – P. 1442-1453. – Doi: 10.1111/head.13382.

67. Accelerated atherosclerosis, aortic aneurysm formation, and ischemic heart disease in apolipoprotein E/endothelial nitric oxide synthase double-knockout mice / Kuhlencordt P. J., Gyurko R., Han F. [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 104 (4). – P. 448-54. – Doi: 10.1161/hc2901.091399.

68. Activation of coagulation and fibrinolytic systems following stroke / D. A. Lane, S. Wolff, H. Ireland [et al.] // Br J Haematol. – 1983. – Vol. 53 (4). – P. 655-8. – Doi: 10.1111/j.1365-2141.1983.tb07316.x.

69. Afridi, S. New onset migraine with a brain stem cavernous angioma / S. Afridi, P. J. Goadsby // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2003. – Vol. 74 (5). – P. 680-2. – Doi: 10.1136/jnnp.74.5.680.
70. Airing, C. D. Differential diagnosis between cerebral hemorrhage and cerebral thrombosis: a clinical and pathologic study of 245 cases / C. D. Airing, H. H. Merritt // *Arch Intern Med (Chic)*. – 1935. – Vol. 56 (3). – P. 435–456.
71. Alves, J. D. Oxidative stress in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a gateway to atherosclerosis / J. D. Alves, B. Grima // *Curr Rheumatol Rep*. – 2003. – Vol. 5 (5). – P. 383-90. – Doi: 10.1007/s11926-003-0029-1.
72. Amino acid transmitters in patients with headache during the acute phase of cerebrovascular ischemic disease / J. Castillo, F. Martínez, E. Corredera [et al.] // *Stroke*. – 1995. – Vol. 26 (11). – P. 2035-9. – Doi: 10.1161/01.str.26.11.2035.
73. Analgesia by direct antagonism of nociceptor sensitization involves the arginine-nitric oxide-cGMP pathway / I. D. Duarte, I. R. dos Santos, B. B. Lorenzetti, S. H. Ferreira // *Eur J Pharmacol*. – 1992. – Vol. 217 (2-3). – P. 225-7. – Doi: 10.1016/0014-2999(92)90881-4.
74. Antiphospholipid antibodies activate vascular endothelial cells / R. Simantov, S. K. Lo, A. Gharavi [et al.] // *Lupus*. – 1996. – Vol. 5 (5). – P. 440-1. – Doi: 10.1177/096120339600500521.
75. Appelros P. Prevalence and predictors of pain and fatigue after stroke: a population-based study // *Int J Rehabil Res*. – 2006. – Vol. 29 (4). – P. 329-33. – Doi: 10.1097/MRR.0b013e328010c7b8.
76. Arboix, A. Clinical study of 227 patients with lacunar infarcts / A. Arboix, Martí- J. L. Vilalta, J. H. García // *Stroke*. – 1990. – Vol. 21 (6). – P. 842-7. – Doi: 10.1161/01.str.21.6.842.
77. Arboix, A. [Prognostic value of headache in cardioembolic stroke] // *Med Clin (Barc)*. – 2006. – Vol. 127 (1). – P. 5-7. – Doi: 10.1157/13089863.
78. Association between migraine and headache attributed to stroke: a case-control study / K. Nardi, L. Parnetti, M. L. Pieri [et al.] // *Headache*. – 2008. – Vol. 48 (10). – P. 1468-75. – Doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01137.x.

79. Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States / K. R. Merikangas, B. T. Fenton, S. H. Cheng [et al.] // *Arch Neurol.* – 1997. – Vol. 54 (4). – P. 362-8. – Doi: 10.1001/archneur.1997.00550160012009.
80. Atkinson, R. A. Headache in small vessel disease of the brain: a study of patients with systemic lupus erythematosus / R. A. Atkinson, O. Appenzeller // *Headache.* – 1975. – Vol. 15 (3). – P. 198-201. – Doi: 10.1111/j.1526-4610.1975.hed1503198.x.
81. Auerbach, S. H. Headache in cerebral embolic disease / S. H. Auerbach, R. B. Butler, H. L. Levine // *Stroke.* – 1981. – Vol. 12 (3). – P. 367-9. – Doi: 10.1161/01.str.12.3.367.
82. Back, T. Cortical negative DC deflections following middle cerebral artery occlusion and KCl-induced spreading depression: effect on blood flow, tissue oxygenation, and electroencephalogram / T. Back, K. Kohno, K. A. Hossmann // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 1994. – Vol. 14 (1). – P. 12-9. – Doi: 10.1038/jcbfm.1994.3.
83. Bendtsen, L. The role of muscles in tension-type headache / L. Bendtsen, C. Fernández-de-la-Peñas // *Curr Pain Headache Rep.* – 2011. – Vol. 15 (6). – P. 451-8. – Doi: 10.1007/s11916-011-0216-0.
84. Blood flow and vascular reactivity in collaterally perfused brain tissue. Evidence of an ischemic penumbra in patients with acute stroke / T. S. Olsen, B. Larsen, M. Herning [et al.] // *Stroke.* – 1983. – Vol. 14 (3). – P. 332-41. – Doi: 10.1161/01.str.14.3.332.
85. Body temperature and fibrinogen are related to early deterioration in acute ischemic stroke / A. Da'valos, J. Castillo, J. M. Pumar, M. Noya // *Cerebrovasc Dis.* – 1997. – Vol. 7. – P. 64-9.
86. Bogousslavsky, J. Anterior cerebral artery territory infarction in the Lausanne Stroke Registry. Clinical and etiologic patterns / J. Bogousslavsky, F. Regli // *Arch Neurol.* – 1990. – Vol. 47 (2). – P. 144-50. – Doi: 10.1001/archneur.1990.00530020040012.

87. Bogousslavsky, J. Infarctus du territoire de l'artère cérébrale antérieure gauche. I. Corrélations clinico-tomodensitométriques / J. Bogousslavsky, F. Regli // *Rev Neurol (Paris)*. – 1987. – Vol. 143 (1). – P. 21-31.
88. Boldyrev, A. A. Carnosine and free-radical defence mechanisms // *Trends Neurosci*. – 1994. – Vol. 17 (11). – P. 468. – Doi: 10.1016/0166-2236(94)90134-1.
89. Bonvento, G. Serotonergic innervation of the cerebral vasculature: relevance to migraine and ischaemia / G. Bonvento, E. T. MacKenzie, L. Edvinsson // *Brain Res Brain Res Rev*. – 1991. – Vol. 16 (3). – P. 257-63. – Doi: 10.1016/0165-0173(91)90009-w.
90. Brain stem terminations of the trigeminal and upper spinal ganglia innervation of the cerebrovascular system: WGA-HRP transganglionic study / M. A. Arbab, T. Delgado, L. Wiklund, N. A. Svendgaard // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 1988. – Vol. 8 (1). – P. 54-63. – Doi: 10.1038/jcbfm.1988.8.
91. Branston, N. M. Extracellular potassium activity, evoked potential and tissue blood flow. Relationships during progressive ischaemia in baboon cerebral cortex / N. M. Branston, A. J. Strong, L. Symon // *J Neurol Sci*. – 1977. – Vol. 32 (3). – P. 305-21. – Doi: 10.1016/0022-510x(77)90014-4.
92. Bredt, D. S. Nitric oxide mediates glutamate-linked enhancement of cGMP levels in the cerebellum / D. S. Bredt, S. H. Snyder // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 1989. – Vol. 86 (22). – P. 9030-3. – Doi: 10.1073/pnas.86.22.9030.
93. Britton, M. Progression of stroke after arrival at hospital / M. Britton, A. Rödén // *Stroke*. – 1985. – Vol. 16 (4). – P. 629-32. – Doi: 10.1161/01.str.16.4.629.
94. Carolei, A. Headache attributed to stroke, TIA, intracerebral haemorrhage, or vascular malformation / A. Carolei, S. Sacco // *Handb Clin Neurol*. – 2010. – Vol. 97. – P. 517-28. – Doi: 10.1016/S0072-9752(10)97047-4.
95. Carolei, A. History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. The Italian National Research Council Study Group on Stroke in the Young / A. Carolei, C. Marini, G. De Matteis // *Lancet*. – 1996. – Vol. 347 (9014). – P. 1503-6. – Doi: 10.1016/s0140-6736(96)90669-8.

96. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women / C. Tzourio, A. Tehindrazanarivelo, S. Iglésias [et al.] // *BMJ*. – 1995. – Vol. 310 (6983). – P. 830-3. – Doi: 10.1136/bmj.310.6983.830.
97. Castillo, J. Progression of ischaemic stroke and excitotoxic aminoacids / J. Castillo, A. Dávalos, M. Noya // *Lancet*. – 1997. – Vol. 349 (9045). – P. 79-83. – Doi: 10.1016/S0140-6736(96)04453-4.
98. Characterization of persistent headache attributed to past stroke / A. Rêgo, R. Pinheiro, S. Delgado [et al.] // *Arq Neuropsiquiatr*. – 2022. – Vol. 80 (9). – P. 893-899. – Doi: 10.1055/s-0042-1755269.
99. Charles, A. Cortical spreading depression-new insights and persistent questions / A. Charles, K. Brennan // *Cephalalgia*. – 2009. – Vol. 29 (10). – P. 1115-24. – Doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01983.x.
100. Clinical and MRI characteristics of acute migrainous infarction / M. E. Wolf, K. Szabo, M. Griebel [et al.] // *Neurology*. – 2011. – Vol. 76 (22). – P. 1911-7. – Doi: 10.1212/WNL.0b013e31821d74d5.
101. Clinical implications of headache in lacunar stroke: relevance of site of infarct / A. Arboix, M. Grau-Olivares, L. García-Eroles [et al.] // *Headache*. – 2006. – Vol. 46 (7). – P. 1172-80. – Doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00507.x.
102. Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury / M. Lauritzen, J. P. Dreier, M. Fabricius [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 2011. – Vol. 31 (1). – P. 17-35. – Doi: 10.1038/jcbfm.2010.191.
103. Concomitant headache influences long-term prognosis after acute cerebral ischemia of noncardioembolic origin / A. Maino, A. Algra, P. J. Koudstaal [et al.] // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44 (9). – P. 2446-50. – Doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002217.
104. Dalessio, D. J. Migraine, platelets, and headache prophylaxis // *JAMA*. – 1978. – Vol. 239 (1). – P. 52-3.
105. Deteriorating ischemic stroke: risk factors and prognosis / A. Dávalos, E. Cendra, J. Teruel [et al.] // *Neurology*. – 1990. – Vol. 40 (12). – P. 1865-9. – Doi: 10.1212/wnl.40.12.1865.

106. Development of persistent headache following stroke: a 3-year follow-up / A. P. Hansen, N. S. Marcussen, H. Klit [et al.] // *Cephalalgia*. – 2015. – Vol. 35 (5). – P. 399-409. – Doi: 10.1177/0333102414545894.
107. Diagnostic criteria for acute headache attributed to ischemic stroke and for sentinel headache before ischemic stroke / E. R. Lebedeva, A. V. Ushenin, N. M. Gurary [et al.] // *J Headache Pain*. – 2022. – Vol. 23 (1). – P. 11. – Doi: 10.1186/s10194-021-01372-x.
108. Diener, H. C. Headache associated with ischemic cerebrovascular disease / H. C. Diener, Z. Katsarava, C. Weimar // *Rev Neurol (Paris)*. – 2008. – Vol. 164 (10). – P. 819-24. – Doi: 10.1016/j.neurol.2008.07.008.
109. Differences between anterior and posterior circulation stroke in TOAST / R. B. Libman, T. G. Kwiatkowski, M. D. Hansen [et al.] // *Cerebrovasc Dis*. – 2001. – Vol. 11 (4). – P. 311-6. – Doi: 10.1159/000047659.
110. Donnan, G. A. A prospective study of lacunar infarction using computerized tomography / G. A. Donnan, B. M. Tress, P. F. Bladin // *Neurology*. – 1982. – Vol. 32 (1). – P. 49-56. – Doi: 10.1212/wnl.32.1.49.
111. Edmeads, J. Complicated migraine and headache in cerebrovascular disease // *Neurol Clin*. – 1983. – Vol. 1 (2). – P. 385-397. – [https://doi.org/10.1016/S0733-8619\(18\)31152-6](https://doi.org/10.1016/S0733-8619(18)31152-6).
112. Edmeads, J. G. La cefales en les afecciones cerebrovasculares oclusivas / J. G. Edmeads, H. J. M. Barnett; A. Friedman, Poch G. Cefaleas y Jaquecas. – Eudeba Editorial Universitaria de Buenos Aires, 1973.
113. Edmeads, J. Headache in cerebrovascular disease / J. Edmeads ; P. J. Vinken, G. W. Bruyn, H. L. Klawans ; *Handbook of Clinical Neurology, Headache*. Vol. 4 (48), ch. 18. – Amsterdam : Elsevier, 1986. – P. 273-90.
114. Edmeads, J. The headache of ischemic cerebrovascular disease // *Headache*. – 1979. – Vol. 19 (6). – P. 345-9. – Doi: 10.1111/j.1526-4610.1979.hed1906345.x.
115. Edvinsson, L. Neuropeptides in headache / L. Edvinsson, P. J. Goadsby // *Eur J Neurol*. – 1998. – Vol. 5. – P. 329-341.

116. Effect of blood pressure and diabetes on stroke in progression / H. S. Jørgensen, H. Nakayama, H. O. Raaschou, T. S. Olsen // *Lancet*. – 1994. – Vol. 344 (8916). – P. 156-9. – Doi: 10.1016/s0140-6736(94)92757-x.
117. Endothelium-dependent responses of cerebral blood vessels during chronic hypertension / S. T. Yang, W. G. Mayhan, F. M. Faraci, D. D. Heistad // *Hypertension*. – 1991. – Vol. 17 (5). – P. 612-8. – Doi: 10.1161/01.hyp.17.5.612.
118. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study / P. L. Kolominsky-Rabas, M. Weber, O. Gefeller [et al.] // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32 (12). – P. 2735-40. – Doi: 10.1161/hs1201.100209.
119. Evans, R. W. Headache at onset of acute cerebral ischemia / R. W. Evans, P. D. Mitsias // *Headache*. – 2009. – Vol. 49 (6). – P. 902-8. – Doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01440.x.
120. Factors determining headache at onset of acute ischemic stroke / P. D. Mitsias, N. M. Ramadan, S. R. Levine [et al.] // *Cephalalgia*. – 2006. – Vol. 26 (2). – P. 150-7. – Doi: 10.1111/j.1468-2982.2005.01012.x.
121. Feindel, W. The tentorial nerves and localization of intracranial pain in man / W. Feindel, W. Penfield, F. L. McNaughton // *Neurology*. – 1960. – Vol. 10. – P. 555-63. – Doi: 10.1212/wnl.10.6.555.
122. Ferro, J. M. Headaches in intracerebral hemorrhage survivors / J. M. Ferro, T. P. Melo, M. Guerreiro // *Neurology*. – 1998. – Vol. 50 (1). – P. 203-7. – Doi: 10.1212/wnl.50.1.203.
123. Ferro, J. M. Lacunar stroke associated headache is not related to intracranial large vessel disease / J. M. Ferro, A. V. Salgado, V. Oliveira // *Rev Neurol*. – 1995. – Vol. 23 (122). – P. 741-2.
124. Fisher C. M. Headache in acute cerebrovascular skull disease / C. M. Fisher; P. I. Vinken, G. W. Bruyn eds; *Handbook of clinical neurology. Headaches and cranial neuralgias*. Vol 5. – Amsterdam : North Holland Publishing Co., 1968. – 134-4.

125. Fisher, C. M. The nonsudden onset of cerebral embolism / C. M. Fisher, A. Pearlman // *Neurology*. – 1967. – Vol. 17 (11). – P. 1025-32. – Doi: 10.1212/wnl.17.11.1025.
126. Fisher, M. Increased excretion of immunoreactive thromboxane B2 in cerebral ischemia / M. Fisher, R. Zipser // *Stroke*. – 1985. – Vol. 16 (1). – P. 10-4. – Doi: 10.1161/01.str.16.1.10.
127. Focal headache during balloon inflation in the internal carotid and middle cerebral arteries / F. T. Nichols, M. Mawad, J. P. Mohr [et al.] // *Stroke*. – 1990. – Vol. 21 (4). – P. 555-9. – Doi: 10.1161/01.str.21.4.555.
128. Gao, Y. R. Effects of Voluntary Locomotion and Calcitonin Gene-Related Peptide on the Dynamics of Single Dural Vessels in Awake Mice / Y. R. Gao, P. J. Drew // *J Neurosci*. – 2016. – Vol. 36 (8). – P. 2503-16. – Doi: 10.1523/JNEUROSCI.3665-15.2016.
129. Gawel, M. The platelet release reaction during migraine attacks / M. Gawel, M. Burkitt, F. C. Rose // *Headache*. – 1979. – Vol. 19 (6). – P. 323-7. – Doi: 10.1111/j.1526-4610.1979.hed1906323.x.
130. Genetic and hormonal factors modulate spreading depression and transient hemiparesis in mouse models of familial hemiplegic migraine type 1 / K. Eikermann-Haerter, E. Dileköz, C. Kudo [et al.] // *J Clin Invest*. – 2009. – Vol. 119 (1). – P. 99-109. – Doi: 10.1172/JCI36059.
131. Goadsby, P. J. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache / P. J. Goadsby, L. Edvinsson, R. Ekman // *Ann Neurol*. – 1990. – Vol. 28 (2). – P. 183-7. – Doi: 10.1002/ana.410280213.
132. Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache / T. Schmidt-Wilcke, E. Leinisch, A. Straube [et al.] // *Neurology*. – 2005. – Vol. 65 (9). – P. 1483-6. – Doi: 10.1212/01.wnl.0000183067.94400.80.
133. Gusev E. I., Skvortsova V. I., Dambinova S. A. [et al.] // *Cerebrovasc Dis*. – 1996. – Vol. 6. – P. 44.
134. Gusev E. L., Skvortsova V. L., Raevsky K. S. [et al.] // *Eur J Neurol*. – 1997. – Vol. 4 (1). – P. 78.

135. Halliwell, B. L. Free radicals in the brain: aging, neurological, and mental disorders / B. L. Halliwell, L. Packer, L. Prilipko; ed. Y. Christen Y. – Berlin ; New York : Springer-Verlag, 1992. – P.21-40 (181 p.).

136. Hansen, A. J. Effect of anoxia on ion distribution in the brain // *Physiol Rev.* – 1985. – Vol. 65 (1). – P. 101-48. – Doi: 10.1152/physrev.1985.65.1.101.

137. Harriott, A. M. Headache after ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis / A. M. Harriott, F. Karakaya, C. Ayata // *Neurology.* – 2020. – Vol. 94 (1). – P. e75-e86. – Doi: 10.1212/WNL.0000000000008591.

138. Headache as a symptom at stroke onset in 4,431 young ischaemic stroke patients. Results from the "Stroke in Young Fabry Patients (SIFAP1) study" / P. Kropp, M. Holzhausen, E. Kolodny [et al.] // *J Neural Transm (Vienna).* – 2013. – Vol. 120 (10). – P. 1433-40.

139. Headache as a surrogate marker of the molecular mechanisms implicated in progressing stroke / R. Leira, A. Dávalos, A. Aneiros [et al.] // *Cephalalgia.* – 2002. – Vol. 22 (4). – P. 303-8. – Doi: 10.1046/j.1468-2982.2002.00357.x.

140. Headache associated with acute ischemic stroke / M. Paciaroni, L. Parnetti, P. Sarchielli, V. Gallai // *The Journal of Headache and Pain.* – 2001. – Vol. 2. – P. 25–29. – <https://doi.org/10.1007/s101940170043>.

141. Headache associated with transient ischemic attacks / J. M. Ferro, I. Costa, T. P. Melo [et al.] // *Headache.* – 1995. – Vol. 35 (9). – P. 544-8. – Doi: 10.1111/j.1526-4610.1995.hed3509544.x.

142. Headache at onset of first-ever ischemic stroke: Clinical characteristics and predictors / E. R. Lebedeva, A. V. Ushenin, N. M. Gurary [et al.] // *Eur J Neurol.* – 2021. – Vol. 28 (3). – P. 852-860. – Doi: 10.1111/ene.14684.

143. Headache at stroke onset in 2196 patients with ischemic stroke or transient ischemic attack / S. Tentschert, R. Wimmer, S. Greisenegger [et al.] // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36 (2). – P. e1-3. – Doi: 10.1161/01.STR.0000151360.03567.2b.

144. Headache at stroke onset: the Lausanne Stroke Registry / E. Kumral, J. Bogousslavsky, G. Van Melle [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 1995. – Vol. 58 (4). – P. 490-2. – Doi: 10.1136/jnnp.58.4.490.

145. Headache at the Chronic Stage of Ischemic Stroke / M. C. Dias, T. Martins, G. Basílio [et al.] // *Headache*. – 2020. – Vol. 60 (3). – P. 607-614. – Doi: 10.1111/head.13761.

146. Headache, cerebrovascular symptoms, and stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study / P. E. Stang, A. P. Carson, K. M. Rose [et al.] // *Neurology*. – 2005. – Vol. 64 (9). – P. 1573-7. – Doi: 10.1212/01.WNL.0000158326.31368.04.

147. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition // *Cephalalgia*. – 2018. – Vol. 38 (1). – P. 1-211. – Doi: 10.1177/0333102417738202 = [Международная классификация головной боли (ICHD-3-Russian) / Классификационный комитет Международного общества головной боли ; Адаптированная русскоязычная версия подготовлена по инициативе Российского общества по изучению головной боли (РОИГБ) ; Пер. с англ. – *Cephalalgia*. – 2018. – Т. 38, № 1. – P. 1-211 (Rus)].

148. [Headache concurrent with the onset of ischemic stroke] / T. Mendel, D. Ryglewicz, M. Barańska-Gieruszczak, A. Członkowska // *Neurol Neurochir Pol*. – 2001. – Vol. 35 (2). – P. 205-11.

149. Headache features of cerebellar ischemic strokes: Clinical and radiological-experiences of a single center / T. Altıparmak, B. Nazlıel, H. B. Caglayan [et al.] // *J Clin Neurosci*. – 2021. – Vol. 88. – P. 173-177. – Doi: 10.1016/j.jocn.2021.03.036.

150. Headache in acute cerebrovascular disease: a prospective clinical study in 240 patients / A. Arboix, J. Massons, M. Oliveres [et al.] // *Cephalalgia*. – 1994. – Vol. 14 (1). – P. 37-40. – Doi: 10.1046/j.1468-2982.1994.1401037.x.

151. Headache in acute cerebrovascular disease / P. B. Gorelick, D. B. Hier, L. R. Caplan, P. Langenberg // *Neurology*. – 1986. – Vol. 36 (11). – P. 1445-50. – Doi: 10.1212/wnl.36.11.1445.

152. [Headache in acute cerebrovascular ischemic disease: a prospective clinical study of 195 patients] / A. Arboix, J. Massons, M. P. Arribas [et al.] // *Med Clin (Barc)*. – 1993 – Vol. 100 (16). – P. 611-3.

153. Headache in acute ischaemic stroke: a lesion mapping study / C. L. Seifert, E. M. Schönbach, S. Magon [et al.] // *Brain*. – 2016. – Vol. 139 (1). – P. 217-26. – Doi: 10.1093/brain/awv333.
154. Headache in acute stroke. A prospective study in the first 8 days / A. Verdelho, J. M. Ferro, T. Melo [et al.] // *Cephalalgia*. – 2008. – Vol. 28 (4). – P. 346-54. – Doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01514.x.
155. Headache in stroke / K. Vestergaard, G. Andersen, M. I. Nielsen, T. S. Jensen // *Stroke*. – 1993. – 24 (11). – P. 1621-4. – Doi: 10.1161/01.str.24.11.1621.
156. Headache in cerebrovascular disease / R. K. Portenoy, C. J. Abissi, R. B. Lipton [et al.] // *Stroke*. – 1984. – Vol. 15 (6). – P. 1009-12. – Doi: 10.1161/01.str.15.6.1009.
157. Headache in stroke: the Copenhagen Stroke Study / H. S. Jørgensen, H. F. Jespersen, H. Nakayama [et al.] // *Neurology*. – 1994. – Vol. 44 (10). – P. 1793-7. – Doi: 10.1212/wnl.44.10.1793.
158. Hegedüs, K. The effects of hypertension on the wall of the large intracranial arteries with special reference to the changes of some connective tissue elements // *Acta Morphol Hung*. – 1988. – Vol. 36 (3-4). – P. 227-34.
159. Heistad, D. D. Cerebral vascular changes during chronic hypertension: good guys and bad guys / D. D. Heistad, G. L. Baumbach // *J Hypertens Suppl*. – 1992. – Vol. 10 (7). – P. S71-5.
160. Importance of recognizing sentinel headache / J. L. Pereira, L. A. de Albuquerque, M. Dellaretti [et al.] // *Surg Neurol Int*. – 2012. – Vol. 3. – P. 162. – Doi: 10.4103/2152-7806.105101.
161. Interleukin-8 released into the cerebrospinal fluid after brain injury is associated with blood-brain barrier dysfunction and nerve growth factor production / T. Kossmann, P. F. Stahel, P. M. Lenzlinger [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 1997. – Vol. 17 (3). – P. 280-9. – Doi: 10.1097/00004647-199703000-00005.
162. Irwin A., Walz W. Spreading depression waves as mediators. In: *Cerebral Ischemia* / A. Irwin, W. Walz; ed. Wolfgang Walz. – New Jersey, Totowa, Humana Press, 1999. – P. 35-45.

163. Ischemic stroke and active migraine. *Neurology* / D. Milhaud, J. Bogousslavsky, G. van Melle, P. Liot // 2001. – Vol. 57 (10). – P. 1805-11. – Doi: 10.1212/wnl.57.10.1805.
164. Kamel, H. Cardioembolic Stroke / H. Kamel, J. S. Healey // *Circ Res.* – 2017. – Vol. 120 (3). – P. 514-526. – Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308407.
165. Kawamura, J. Headaches due to cerebrovascular disease / J. Kawamura, J. S. Meyer // *Med Clin North Am.* – 1991. – Vol. 75 (3). – P. 617-30. – Doi: 10.1016/s0025-7125(16)30437-0.
166. Kimmel, D. L. Innervation of spinal dura mater and dura mater of the posterior cranial fossa // *Neurology.* – 1961. – Vol. 11. – P. 800-9. – Doi: 10.1212/wnl.11.9.800.
167. Kontos, H. A. Nitric oxide and nitrosothiols in cerebrovascular and neuronal regulation // *Stroke.* – 1993. – Vol. 24 (12). – P. 1155-8.
168. Koudstaal, P. J. Headache in transient or permanent cerebral ischemia. Dutch TIA Study Group / P. J. Koudstaal, J. van Gijn, L. J. Kappelle // *Stroke.* – 1991. – Vol. 22 (6). – P. 754-9. – Doi: 10.1161/01.str.22.6.754.
169. Kurth, T. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications / T. Kurth, H. Chabriat, M. G. Bousser // *Lancet Neurol.* – 2012. – Vol. 11 (1). – P. 92-100. – Doi: 10.1016/S1474-4422(11)70266-6.
170. Laurell, K. Migrainous infarction: aspects on risk factors and therapy / K. Laurell, E. Lundström // *Curr Pain Headache Rep.* – 2012. – Vol. 16 (3). – P. 255-60. – Doi: 10.1007/s11916-012-0262-2.
171. Lebedeva, E. R. Headache in transient ischemic attacks / E. R. Lebedeva, N. M. Gurary, J. Olesen // *J Headache Pain.* – 2018. – Vol. 19 (1). – P. 60. – Doi: 10.1186/s10194-018-0888-5.
172. Lebedeva, E. R. Migraine and other headaches in transient ischemic attacks / E. R. Lebedeva, N. M. Gurary, J. Olesen // *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* – 2019. – Vol. 11 (3S). – P. 38-45. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3S-38-45>.

173. Lindsberg, P. J. Platelet-activating factor in stroke and brain injury / P. J. Lindsberg, J. M. Hallenbeck, G. Feuerstein // *Ann Neurol.* – 1991. – Vol. 30 (2). – P. 117-29. – Doi: 10.1002/ana.410300202.
174. Ling, Y. H. Narrative Review: Headaches After Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome / Y. H. Ling, S. P. Chen // *Curr Pain Headache Rep.* – 2020. – Vol. 24 (12). – P. 74. – Doi: 10.1007/s11916-020-00908-1.
175. Liu-Chen, L. Y. Pia arachnoid contains substance P originating from trigeminal neurons / L. Y. Liu-Chen, D. H. Han, M. A. Moskowitz // *Neuroscience.* – 1983. – Vol. 9 (4). – P. 803-8. – Doi: 10.1016/0306-4522(83)90268-3.
176. Loeb, C. Headache in lacunar syndromes: a very unusual symptom / C. Loeb, C. Gandolfo, D. Dall'Agata // *Stroke.* – 1986. – Vol. 17 (4). – P. 777-8.
177. Loeb, C. Headache in transient ischemic attacks (TIA) / C. Loeb, C. Gandolfo, D. Dall'Agata // *Cephalalgia.* – 1985. – Vol. 5 (2). – P. 17-9. – Doi: 10.1177/03331024850050S203.
178. Long-term pain conditions after a stroke / M. Widar, L. Samuelsson, S. Karlsson-Tivenius, G. Ahlström // *J Rehabil Med.* – 2002. – Vol. 34 (4). – P. 165-70. – Doi: 10.1080/16501970213237.
179. Lu, J. Headache in cerebrovascular diseases / J. Lu, W. Liu, H Zhao. // *Stroke Vasc Neurol.* – 2020. – Vol. 5 (2). – P. 205-210. – Doi: 10.1136/svn-2020-000333.
180. Marcus, A. J. Recent progress in the role of platelets in occlusive vascular disease // *Stroke.* – 1983. – Vol. 14 (4). – P. 475-9. – Doi: 10.1161/01.str.14.4.475.
181. Marker proteins of platelet activation in patients with cerebrovascular disease / M. Fisher, P. H. Levine, A. L. Fullerton [et al.] // *Arch Neurol.* – 1982. – Vol. 39 (11). – P. 692-5. – Doi: 10.1001/archneur.1982.00510230018006.
182. Mathew, N. T. Regional cerebral blood flow in the diagnosis of vascular headache / N. T. Mathew, F. Hrustnik, J. S. Meyer // *Headache.* – 1976. – Vol. 15 (4). – P. 252-60. – Doi: 10.1111/j.1526-4610.1976.hed1504252.x.
183. McDowell, F. H. Cerebral embolism. In: Vinken PI, Bruyn CW eds *Handbook of clinical neurology. Vascular diseases of the nervous system. Vol 11, ch. 15.* Amsterdam : North Holland, 1972. – P. 386-413.

184. Medina J. L. Headaches in patients with transient ischemic attacks / J. L. Medina, S. Diamond, F. A. Rubino // *Headache*. – 1975. – Vol. 15 (3). – P. 194-7. – Doi: 10.1111/j.1526-4610.1975.hed1503194.x.
185. Mehdi, A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a comprehensive update / A. Mehdi, R. A. Hajj-Ali // *Curr Pain Headache Rep*. – 2014. – 18 (9). – P. 443. – Doi: 10.1007/s11916-014-0443-2.
186. Meningeal branch of the posterior cerebral artery / M. Weinstein, M. Stein, J. Pollock [et al.] // *Neuroradiology*. – 1974. – Vol. 7 (3). – P. 129-31. – Doi: 10.1007/BF00344317.
187. Messert, B. Cluster headache, hemicrania, and other head pains: morbidity of carotid endarterectomy / B. Messert, J. A. Black // *Stroke*. – 1978. – Vol. 9 (6). – P. 559-62. – Doi: 10.1161/01.str.9.6.559.
188. Microemboli may link spreading depression, migraine aura, and patent foramen ovale / A. Nozari, E. Dilekoz, I. Sukhotinsky [et al.] // *Ann Neurol*. – 2010. – Vol. 67 (2). – P. 221-9. – Doi: 10.1002/ana.21871.
189. Migraine and risk of cardiovascular disease in men / T. Kurth, J. M. Gaziano, N. R. Cook [et al.] // *Arch Intern Med*. – 2007. – Vol. 167 (8). – P. 795-801. – Doi: 10.1001/archinte.167.8.795.
190. Migraine and risk of cardiovascular disease in women / T. Kurth, J. M. Gaziano, N. R. Cook [et al.] // *JAMA*. – 2006. – Vol. 296 (3). – P. 283-91. – Doi: 10.1001/jama.296.3.283.
191. Migraine and risk of ischaemic stroke: a case-control study / C. Tzourio, S. Iglesias, J. B. Hubert [et al.] // *BMJ*. – 1993. – Vol. 307 (6899). – P. 289-92. – Doi: 10.1136/bmj.307.6899.289.
192. Migraine and subsequent risk of stroke in the Physicians' Health Study / J. E. Buring, P. Hebert, J. Romero [et al.] // *Arch Neurol*. – 1995. – Vol. 52 (2). – P. 129-34. – Doi: 10.1001/archneur.1995.00540260031012.
193. Migraine before rupture of intracranial aneurysms / E. R. Lebedeva, N. M. Gurary, V. P. Sakovich, J. Olesen // *J Headache Pain*. – 2013. – Vol. 14 (1). – P. 15. – Doi: 10.1186/1129-2377-14-15.

194. Migraine mutations increase stroke vulnerability by facilitating ischemic depolarizations / K. Eikermann-Haerter, J. H. Lee, I. Yuzawa [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125 (2). – P. 335-45. – Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.045096.
195. Migraine pain associated with middle cerebral artery dilatation: reversal by sumatriptan / L. Friberg, J. Olesen, H. K. Iversen, B. Sperling // *Lancet*. – 1991. – Vol. 338 (8758). – P. 13-7. – Doi: 10.1016/0140-6736(91)90005-a.
196. Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study / T. Kurth, M. Schürks, G. Logroscino [et al.] // *BMJ*. – 2008. – Vol. 337. – P. a636. – Doi: 10.1136/bmj.a636.
197. Migrainous cerebral infarction in the Sagrat Cor Hospital of Barcelona stroke registry / A. Arboix, J. Massons, L. García-Eroles [et al.] // *Cephalalgia*. – 2003. – Vol. 23 (5). – P. 389-94. – Doi: 10.1046/j.1468-2982.2003.00534.x.
198. Mitsias, P. Headache in ischemic cerebrovascular disease. Part I: Clinical features / P. Mitsias, N. M. Ramadan // *Cephalalgia*. – 1992. – Vol. 12 (5). – P. 269-74. – Doi: 10.1046/j.1468-2982.1992.1205269.x.
199. Mitsias, P. Headache in ischemic cerebrovascular disease. Part II: Mechanisms and predictive value / P. Mitsias, N. M. Ramadan // *Cephalalgia*. – 1992. – Vol. 12 (6). – P. 341-4. – Doi: 10.1111/j.1468-2982.1992.00341.x.
200. Moncada, S. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology / S. Moncada, R. M. Palmer, E. A. Higgs // *Pharmacol Rev*. – 1991. – Vol. 43 (2). – P. 109-42.
201. Moskowitz, M. A. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms / M. A. Moskowitz, K. Nozaki, R. P. Kraig // *J Neurosci*. – 1993. – Vol. 13 (3). – P. 1167-77. – Doi: 10.1523/JNEUROSCI.13-03-01167.1993.
202. Moskowitz, M. A. The neurobiology of vascular head pain // *Ann Neurol*. – 1984. – Vol. 16 (2). – P. 157-68. – Doi: 10.1002/ana.410160202.
203. Moskowitz, M. A. Trigeminovascular system // *Cephalalgia*. – 1992. – Vol. 12 (3). – P. 127. – Doi: 10.1046/j.1468-2982.1992.1203127.x.

204. Moskowitz M. Sensory connections to cephalic blood vessels and their possible importance to vascular headache / M. Moskowitz; ed. C. Rose. *Advances in Headache Research*. – London : John Libbey, 1987. – P. 81-93.

205. Napoli, C. Nitric oxide and atherosclerosis / C. Napoli, L. J. Ignarro // *Nitric Oxide*. – 2001. – Vol. 5 (2). – P. 88-97. – Doi: 10.1006/niox.2001.0337.

206. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes / L. H. Calabrese, D. W. Dodick, T. J. Schwedt, A. B. Singhal // *Ann Intern Med*. – 2007. – Vol. 146 (1). – P. 34-44. – Doi: 10.7326/0003-4819-146-1-200701020-00007.

207. Nedergaard M. Characterization of cortical depolarizations evoked in focal cerebral ischemia / M. Nedergaard, A. J. Hansen // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 1993. – Vol. 13 (4). – P. 568-74. – Doi: 10.1038/jcbfm.1993.74.

208. Neuroexcitatory amino acids and their relation to infarct size and neurological deficit in ischemic stroke / J. Castillo, A. Dávalos, J. Naveiro, M. Noya // *Stroke*. – 1996. – Vol. 27 (6). – P. 1060-5. – Doi: 10.1161/01.str.27.6.1060.

209. Neurological deterioration in acute ischemic stroke: potential predictors and associated factors in the European cooperative acute stroke study (ECASS) I / A. Dávalos, D. Toni, F. Iweins [et al.] // *Stroke*. – 1999. – Vol. 30 (12). – P. 2631-6. – Doi: 10.1161/01.str.30.12.2631.

210. Neurological deterioration in acute lacunar infarctions: the role of excitatory and inhibitory neurotransmitters / J. Serena, R. Leira, J. Castillo [et al.] // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32 (5). – P. 1154-61. – Doi: 10.1161/01.str.32.5.1154.

211. Neurotransmitters and the fifth cranial nerve: is there a relation to the headache phase of migraine? / M. A. Moskowitz, J. F. Jr Reinhard, J. Romero [et al.] // *Lancet*. – 1979. – Vol. 2 (8148). – P. 883-5. – Doi: 10.1016/s0140-6736(79)92692-8.

212. Occlusive disease of the middle cerebral artery / L. Caplan, V. Babikian, C. Helgason [et al.] // *Neurology*. – 1985. – Vol. 35 (7). – P. 975-82. – Doi: 10.1212/wnl.35.7.975.

213. O'Connor, T. P. Pattern of intracranial and extracranial projections of trigeminal ganglion cells / T. P. O'Connor, D. van der Kooy // *J Neurosci*. – 1986. – Vol. 6 (8). – P. 2200-7. – Doi: 10.1523/JNEUROSCI.06-08-02200.1986.

214. Olesen, J. Clinical and pathophysiological observations in migraine and tension-type headache explained by vascular, supraspinal and myofascial inputs // *Pain*. – 1991. – Vol. 46. – P. 125-32. – Doi: 10.1016/0304-3959(91)90066-7.
215. Oliveira, F. A. A. Headaches Attributed to Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack / F. A. A. Oliveira, P. A. Sampaio Rocha-Filho // *Headache*. – 2019. – Vol. 59 (3). – P. 469-476. – Doi: 10.1111/head.13478.
216. Oral contraceptives and stroke in young women. Associated risk factors // *JAMA*. – 1975. – Vol. 231 (7). – P. 718-22. – Doi: 10.1001/jama.1975.03240190022010.
217. Pain following stroke: a population-based follow-up study / H. Klit, N. B. Finnerup, K. Overvad [et al.] // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6 (11). – P. e27607. – Doi: 10.1371/journal.pone.0027607.
218. Pain following stroke: a prospective study / A. P. Hansen, N. S. Marcussen, H. Klit [et al.] // *Eur J Pain*. – 2012. – Vol. 16 (8). – P. 1128-36. – Doi: 10.1002/j.1532-2149.2012.00123.x.
219. Pain mechanisms underlying vascular headaches. Progress Report 1989 / M. A. Moskowitz, M. G. Buzzi, D. E. Sakas, M. D. Linnik // *Rev Neurol (Paris)*. – 1989. – Vol. 145 (3). – P. 181-93.
220. Pearce, J. Headache after carotid endarterectomy // *Br Med J*. – 1976. – Vol. 2 (6027). – P. 85-6. – Doi: 10.1136/bmj.2.6027.85.
221. Penfield, W. Dural headache and innervation of the dura matter / W. Penfield, F. L. McNaughton // *Arch Neurol Psychiatry*. – 1940. – Vol. 44 (1). – P. 43 – 75.
222. Penfield, W. Intracerebral vascular nerves // *Arch Neurol Psychiatry*. – 1932. – Vol. 27. – P. 30-4.
223. Persistent headache after first-ever ischemic stroke: clinical characteristics and factors associated with its development / E. R. Lebedeva, A. V. Ushenin, N. M. Gurary [et al.] // *J Headache Pain*. – 2022. – Vol. 23 (1). – P. 103. – Doi: 10.1186/s10194-022-01479-9.

224. Photothrombotic infarction triggers multiple episodes of cortical spreading depression in distant brain regions / W. D. Dietrich, Z. C. Feng, H. Leistra [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 1994. – Vol. 14 (1). – P. 20-8. – Doi: 10.1038/jcbfm.1994.4.
225. Pickard, J. D. Serotonin and prostaglandins: intracranial and extracranial effects with reference to migraine / J. D. Pickard, E. T. Mackenzie, A. M. Harper; ed. R. Greene. *Current concepts in migraine research.* – New York : Raven Press, 1978. –101 p.
226. Pollak L., Shlomo N., Korn Lubetzki I. Headache in stroke according to National Acute Stroke Israeli Survey / L. Pollak, N. Shlomo, I. Korn Lubetzki; National Acute Stroke Israeli Survey Group // *Acta Neurol Scand.* – 2017. – Vol. 135 (4). – P. 469-475. – Doi: 10.1111/ane.12621.
227. Post-stroke pain on long-term follow-up: the Bergen stroke study / H. Naess, L. Lunde, J. Brogger, U. Waje-Andreassen // *J Neurol.* – 2010. – Vol. 257 (9). – P. 1446-52. – Doi: 10.1007/s00415-010-5539-y.
228. Posterior cerebral artery territory infarcts: clinical features, infarct topography, causes and outcome. Multicenter results and a review of the literature / T. Brandt, W. Steinke, A. Thie [et al.] // *Cerebrovasc Dis.* – 2000. – Vol. 10 (3). – P. 170-82. – Doi: 10.1159/000016053.
229. Prevalence and intensity of pain after stroke: a population based study focusing on patients' perspectives / A. C. Jönsson, I. Lindgren, B. Hallström [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2006. – Vol. 77 (5). – P. 590-5. – Doi: 10.1136/jnnp.2005.079145.
230. Prevalence and prognostic value of headache on early mortality in acute stroke: the Dijon Stroke Registry / V. Abadie, A. Jacquin, B. Daubail [et al.] // *Cephalalgia.* – 2014. – Vol. 34 (11). – P. 887-94. – Doi: 10.1177/0333102414523340.
231. Prevalence of headache at the initial stage of stroke and its relation with site of vascular involvement: A clinical study / A. A. Aghangar, B. Bazoyar, R. Mortazavi, M. Jalali // *Caspian J Intern Med.* – 2015. – Vol. 6 (3). – P. 156-60.
232. Prevalence of triggering factors in acute stroke: hospital-based observational cross-sectional study / A. Sharma, K. Prasad, M. V. Padma [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc*

Dis. – 2015. – Vol. 24 (2). – P. 337-47. – Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.08.033.

233. Prognostic value of beta-thromboglobulin in patients with transient cerebral ischaemia / M. E. Stewart, J. T. Douglas, G. D. Lowe [et al.] // *Lancet*. – 1983. – Vol. 2 (8348). – P. 479-82. – Doi: 10.1016/s0140-6736(83)90511-1.

234. Progressing neurological deficit secondary to acute ischemic stroke. A study on predictability, pathogenesis, and prognosis / D. Toni, M. Fiorelli, M. Gentile [et al.] // *Arch Neurol*. – 1995. – Vol. 52 (7). – P. 670-5. – Doi: 10.1001/archneur.1995.00540310040014.

235. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke / N. Vila, J. Castillo, A. Dávalos, A. Chamorro // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31 (10). – P. 2325-9. – Doi: 10.1161/01.str.31.10.2325.

236. Quantitative Susceptibility Mapping and Vessel Wall Imaging as Screening Tools to Detect Microbleed in Sentinel Headache / D. Ishii, D. Nakagawa, M. Zanaty [et al.] // *J Clin Med*. – 2020. – Vol. 9 (4). – P. 979. – Doi: 10.3390/jcm9040979.

237. Raskin, N. H. Headache may arise from perturbation of brain / N. H. Raskin, Y. Hosobuchi, S. Lamb // *Headache*. – 1987. – Vol. 27 (8). – P. 416-20. – Doi: 10.1111/j.1526-4610.1987.hed2708416.x.

238. Ray, B. S. Experimental studies on headache. Pain sensitive structures of the head and their significance in headache / B. S. Ray, H. G. Wolff // *Arch Surg*. – 1940. – Vol. 41 (4). – P. 813-56.

239. Reactions of glutathione with the catechol, the ortho-quinone and the semi-quinone free radical of etoposide. Consequences for DNA inactivation / D. R. Mans, M. V. Lafleur, E. J. Westmijze [et al.] // *Biochem Pharmacol*. – 1992. – Vol. 43 (8). – P. 1761-8. – Doi: 10.1016/0006-2952(92)90708-q.

240. Regional grey matter changes in patients with migraine: a voxel-based morphometry study / J. H. Kim, S. I. Suh, H. Y. Seol [et al.] // *Cephalalgia*. – 2008. – Vol. 28 (6). – P. 598-604. – Doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01550.x.

241. Relation of post-stroke headache to cerebrovascular pathology and hemodynamics / E. Abed, N. H. Mohammed, A. H. Elsheshiny [et al.] // *Folia Neuropathol.* – 2022. – Vol. 60 (2). – P. 221-227. – Doi: 10.5114/fn.2022.116962.

242. Rosenblum, W. I. Endothelium-dependent effects of substance P and calcitonin gene-related peptide on mouse pial arterioles / W. I. Rosenblum, T. Shimizu, G. H. Nelson // *Stroke.* – 1993. – Vol. 24 (7). – P. 1043-7; discussion 1047-8. – Doi: 10.1161/01.str.24.7.1043.

243. Saito, K. Contributions from the upper cervical dorsal roots and trigeminal ganglia to the feline circle of Willis / K. Saito, M. A. Moskowitz // *Stroke.* – 1989. – Vol. 20 (4). – P. 524-6. – Doi: 10.1161/01.str.20.4.524.

244. Sentinel headache as a warning symptom of ischemic stroke / E. R. Lebedeva, A. V. Ushenin, N. M. Gurary [et al.] // *J Headache Pain.* – 2020. – Vol. 21 (1). – P. 70. – Doi: 10.1186/s10194-020-01140-3.

245. Shah, A. B. Enhanced in vivo platelet activation in subtypes of ischemic stroke / A. B. Shah, N. Beamer, B. M. Coull // *Stroke.* – 1985. – Vol. 16 (4). – P. 643-7. – Doi: 10.1161/01.str.16.4.643.

246. Silverstein, A. Internal carotid vs middle cerebral artery occlusions. Clinical differences / A. Silverstein, S. Hollin // *Arch Neurol.* – 1965. – Vol. 12. – P. 468-71. – Doi: 10.1001/archneur.1965.00460290024004.

247. Spontaneous platelet aggregation in cerebrovascular disease II. Further characterisation of the platelet defect / E. M. Hoogendijk, C. S. Jenkins, E. M. van Wijk [et al.] // *Thromb Haemost.* – 1979. – Vol. 41 (3). – P. 512-22.

248. Spreading depolarizations occur in human ischemic stroke with high incidence / C. Dohmen, O. W. Sakowitz, M. Fabricius. [et al.] // *Ann Neurol.* – 2008. – Vol. 63 (6). – P. 720-8. – Doi: 10.1002/ana.21390.

249. Steven, E. Pharmacology of cerebral ischemia / E. Steven, M. D. Haun; eds. J. Kriegstein, H. Oberpichler-Schwenk. – Stuttgart, Germany, 1992. – P. 529-536 (587 p.) ; ISBN 0-88167-574-1.

250. Stroke recurrence within 2 years after ischemic infarction / D. B. Hier, M. A. Foulkes, M. Swiontoniowski [et al.] // *Stroke*. – 1991. – Vol. 22 (2). – P. 155-61. – Doi: 10.1161/01.str.22.2.155.
251. Stroke-related headache: a clinical study in lacunar infarction / A. Arboix, O. García-Trallero, L. García-Eroles [et al.] // *Headache*. – 2005. – Vol. 45 (10). – P. 1345-52. – Doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.00267.x.
252. Symonds, C. The circle of Willis // *Br Med J*. – 1955. – Vol. 1 (4906). – P. 119-24.
253. Systemically (but not intrathecally) administered IL-10 attenuates pathophysiologic alterations in experimental pneumococcal meningitis / U. Koedel, A. Bernatowicz, K. Frei [et al.] // *J Immunol*. – 1996. – Vol. 157 (11). – P. 5185-91.
254. Taiwan Stroke Registry Investigators. Onset headache predicts good outcome in patients with first-ever ischemic stroke / P. K. Chen, P. Y. Chiu, I. J. Tsai [et al.] // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44 (7). – P. 1852-8. – Doi: 10.1161/STROKEAHA.113.677070.
255. Tamda M. , O'Neil P. // *J Clin Soc Perkin Trans*. – 1991. – II. – P. 1681.
256. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry / J. P. Mohr, L. R. Caplan, J. W. Melski [et al.] // *Neurology*. – 1978. – Vol. 28 (8). – P. 754-62. – Doi: 10.1212/wnl.28.8.754.
257. The prevalence of primary headache disorders in Russia: A countrywide survey / I. Ayzenberg, Z. Katsarava, A. Sborowski [et al.] // *Cephalalgia*. – 2012. – Vol. 32, № 5. – P. 373-381. – Doi: 10.1177/0333102412438977.
258. The trigeminovascular system and pain mechanisms for cephalic blood vessels / M. A. Moskowitz, K. Saito, D. E. Sakas, S. Markowitz; eds. R. Dubner, C. F. Gebhard, M. R. Bond. *Proceedings of the Vth World Congress on Pain*. – Amsterdam : Elsevier, 1988. – P. 177-85.
259. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks / J. Olesen, L. Friberg, T. S. Olsen [et al.] // *Ann Neurol*. – 1990. – Vol. 28 (6). – P. 791-8. – Doi: 10.1002/ana.410280610.

260. Tomita, M. Leukocytes, macrophages and secondary brain damage following cerebral ischemia / M. Tomita, Y. Fukuuchi // *Acta Neurochir Suppl.* – 1996. – Vol. 66. – P. 32-9. – Doi: 10.1007/978-3-7091-9465-2_6.

261. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis / C. Cameron, S. Kelly, S. C. Hsieh [et al.] // *Headache.* – 2015. – Vol. 55, № 4. – P. 221-35. – Doi: 10.1111/head.12601.

262. Ultrastructural studies of the cells forming amyloid fibers in classical plaques / H. M. Wisniewski, J. Wegiel, K. C. Wang [et al.] // *Can J Neurol Sci.* – 1989. – Vol. 16 (4). – P. 535-42. – Doi: 10.1017/s0317167100029887.

263. Van Harreveld, A. The nature of the chick's magnesium-sensitive retinal spreading depression // *J Neurobiol.* – 1984. – 15 (5). – P. 333-43. – Doi: 10.1002/neu.480150504.

264. Wells, C. E. Premonitory symptoms of cerebral embolism // *Arch Neurol.* – 1961. – Vol. 5. – P. 490-6. – Doi: 10.1001/archneur.1961.00450170028004.

265. Whole blood platelet function in acute ischemic stroke. Importance of dense body secretion and effects of antithrombotic agents / R. Joseph, G. D'Andrea, S. B. Oster, K. M. Welch // *Stroke.* – 1989. – Vol. 20 (1). – P. 38-44. – Doi: 10.1161/01.str.20.1.38.

266. Willis, T. *Cerebre anatome: Cui accesit nervorum descripto et usus* (1664). Reproduced in facsimile / Feindel W ed Thomas Willis: the anatomy of the brain and nerves. – Montreal : McGill University Press, 1965.

267. Wolff, H. G. *Wolff's headache and other pain.* – New York : Oxford University Press, 1972. – P. 189-212 (688 p.). – ISBN 100195015126.

268. Yamamoto, H. Predictors of neurological worsening in acute ischemic stroke / H. Yamamoto, J. Bogousslavsky, G. van Melle // *Stroke.* – 1997. – Vol. 28. – P. 251.

269. Zabłocka, B. Enhancement of 3[H]D-aspartate release during ischemia like conditions in rat hippocampal slices: source of excitatory amino acids / B Zabłocka., K. Domańska-Janik // *Acta Neurobiol Exp (Wars).* – 1996. – Vol. 56 (1). – P. 63-70.