

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М.СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*

Пожидаев Кирилл Андреевич

**Когнитивные и эмоциональные расстройства  
при хронической мигрени**

14.01.11 – Нервные болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Парфенов Владимир Анатольевич

Москва – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>ГЛАВА 1. Обзор литературы.....</b>	<b>13</b>
1.1 Нейровизуализационные изменения у пациентов с мигренью, их взаимосвязь с клиническими характеристиками приступов.....	17
1.2 Когнитивные расстройства у пациентов с мигренью, их характеристики и возможные причины.....	26
1.3 Эмоциональные нарушения у пациентов с диагнозом мигрень, их причины и связь с КН.....	35
1.4 Роль сосудистых и нейродегенеративных факторов в развитии КН при мигрени.....	39
1.5 Тактика ведения пациентов с хронической мигренью и коморбидными расстройствами.....	43
1.6 Ведение пациентов с мигренью, коморбидными КН и лейкоэнцефалопатией в России.....	53
<b>ГЛАВА 2. Пациенты и методы исследования.....</b>	<b>59</b>
<b>ГЛАВА 3. Собственные исследования.....</b>	<b>65</b>
3.1 Клинико-психологическая характеристика пациентов с мигренью до начала лечения в сравнении с контрольной группой.....	65
3.2 Оценка когнитивных функций и эмоциональных нарушений у пациентов с мигренью и признаками лейкоэнцефалопатии по данным МРТ до начала лечения в сравнении с контрольной группой. ....	67
3.3 Динамика состояния пациентов через 3 и 6 месяцев лечения.....	80

<b>ГЛАВА 4. Обсуждение результатов исследования.....</b>	<b>88</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>100</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>102</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....</b>	<b>103</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>105</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ.....</b>	<b>127</b>
<b>Приложение А. Клинический пример лечения пациента с хронической мигренью и лейкоэнцефалопатией по данным МРТ.....</b>	<b>127</b>
<b>Приложение Б. Результаты нейровизуализационного исследования (МРТ) (снимки) пациентов с мигренью и изменениями белого вещества головного мозга.....</b>	<b>133</b>

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность работы**

В настоящее время мигрень является одной из наиболее распространенных форм первичной головной боли. Согласно результатам различных исследований мигренью страдают от 11 - 15% мирового взрослого населения [1], [2]. В соответствии с данными показанными рядом исследований, распространенность мигрени среди взрослого населения Европы достигла 14% [3], на территории Китая – 9,3% [4], в США – 20,2% [5]. Согласно данным аналогичных исследований, в России также наблюдается высокая распространенность мигрени – 20,3% населения, однако следует отметить, что значительная часть случаев мигрени в отечественном здравоохранении часто не диагностируется, что существенно искажает представление о распространенности мигрени в России [6]. Мигрень — это невровазкулярное заболевание, первичная форма головной боли, выраженно ограничивающая трудоспособность пациентов, снижающая качество повседневной жизни [7].

Известно, что хроническая мигрень является наиболее распространенной формой ХЕГБ (хронической ежедневной головной боли) [8]. По результатам ряда исследований хроническая мигрень затрагивает около 1-4% мирового населения и является причиной длительного снижения трудоспособности и, как следствие, значительных социально-экономических потерь. При хронической мигрени отмечается более высокая частота и тяжесть развития приступов боли, чем в случае эпизодической головной боли [1]. Начиная с 1990 года, интерес зарубежных исследователей привлекло наличие клинически бессимптомных повреждений белого вещества головного мозга по результатам МР исследования, проводимого пациентам с хронической мигренью. Известно, что в течение длительного времени магнитно-резонансная томография (МРТ) при мигрени используется

преимущественно для исключения вторичных форм головной боли. Однако с развитием методов лучевой диагностики, иностранные исследователи стали отмечать наличие сопутствующих участков гиперинтенсивного МР-сигнала у пациентов с мигренью [9]. Количественные исследования данных МРТ у пациентов с мигренью с изменениями белого вещества полушарий головного мозга, выполненные в 2009 году, продемонстрировали признаки повреждения тканей в зоне гиперинтенсивности [10]. При проведении нейровизуализационных исследований (МРТ) у части обследованных пациентов с ХМ были обнаружены хронические, гиперинтенсивные очаги супратенториального белого вещества [10]. Характер выявленных повреждений белого вещества головного мозга аналогичен очагам при ишемическом повреждении головного мозга. Структурные изменения, связанные с мигренью, также могут быть особенно заметны у молодых пациентов и постепенно уменьшаться с возрастом, на фоне возрастных изменений, поскольку, как указано выше имеют сходство с ишемическими изменениями. Старший возраст ассоциирован с другими патологическими состояниями, такими как артериальная гипертензия или сахарный диабет, которые могут привести к структурным изменениям мозга и могут усложнять обнаружение изменений, связанных с мигренью. Данные изменения белого вещества могут быть настолько незначительными, что часто они обнаруживаются только в неповрежденном мозге более молодых пациентов без других сопутствующих заболеваний, которые могут повлиять на структуру белого вещества. Следует отметить определенные трудности в диагностике причины изменений МРТ при мигрени, что связано с возрастом пациента и сопутствующими заболеваниями, в данных случаях необходимо учитывать высокую вероятность связи изменений МР исследования не с патогенезом мигрени, а с возрастом или сопутствующими заболеваниями. Проблема взаимосвязи МР изменений и ХМ в целом остается открытой,

поскольку крупных продольных исследований на данную тему не проводилось.

Также иностранные исследования подтвердили наличие когнитивных расстройств и расстройств эмоционального спектра при различных формах головной боли, в том числе и мигрени [7]. На данный момент в большинстве исследований описано снижение внимания у пациентов с мигренью (особенно пациентов с мигренью с аурой), также отмечается частое нарушение исполнительной функции. Более редко описаны нарушения памяти, отсроченного и непосредственного воспроизведения. Следует отметить относительно легкий характер когнитивных нарушений, что еще больше затрудняет их диагностику при проведении рутинного неврологического обследования.

В настоящее время проведено недостаточное количество исследований на тему связи нарушений высших психических функций (ВПФ) и ХМ, а также остается открытым вопрос о связи нарушений когнитивных функций в случае ХМ с изменениями белого вещества головного мозга, все чаще наблюдаемыми по данным МР исследования. Как известно эмоциональные и когнитивные нарушения негативно влияют на течение хронических болевых синдромов, усугубляя их течение, с течением времени формируя своеобразный «порочный круг», таким образом коррекция расстройств когнитивного и эмоционального спектра улучшит течение основного заболевания. Расстройства когнитивной функции у пациентов с мигренью носит крайне разнообразный характер. Также большое значение в клинической практике имеет определение степени расстройств ВПФ при хронической мигрени, а также комбинированная (лекарственная и нелекарственная) коррекция когнитивных и эмоциональных нарушений. По данным многих исследований отмечается выраженная взаимосвязь между характеристиками болевого синдрома (интенсивностью, частотой) и нарушениями ВПФ (преимущественно эмоционального спектра - тревога,

депрессия). С учетом вышеуказанного можно отметить, что остается открытым вопрос о связи ХМ с изменениями МР картины вещества головного мозга и их отношении к сопутствующим когнитивным и эмоциональным нарушениям. Тактика в отношении лечения, как болевого синдрома, так и сопутствующих расстройств ВПФ, определяется индивидуальными особенностями пациента, интенсивностью болевого синдрома, частотой развития приступов боли, нейропсихологическими особенностями пациента, степенью расстройств ВПФ. Для улучшения дальнейшего ведения пациентов с ХМ и сопутствующими нарушениями ВПФ в настоящее время необходимо использовать методы комбинированной терапии (лекарственной и нелекарственных методов).

### **Цель исследования**

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

### **Задачи исследования**

1. Провести анализ типичной врачебной практики у пациентов с хронической мигренью и поражением белого вещества головного мозга по данным МРТ.
2. Выяснить наличие и характер когнитивных нарушений у пациентов с хронической мигренью и поражением белого вещества головного мозга по данным МРТ.
3. Выяснить наличие и характер эмоциональных нарушений у пациентов с хронической мигренью и поражением белого вещества головного мозга по данным МРТ.
4. Провести сопоставление когнитивных нарушений, эмоциональных

расстройств, изменений головного мозга (МРТ) при хронической мигрени.

5. Выяснить влияние профилактической терапии на головную боль, когнитивные нарушения и эмоциональные расстройства в период 6 месяцев наблюдения.

### **Научная новизна**

Впервые проведено комплексное проспективное исследование когнитивных функций и сочетанных расстройств эмоционального спектра у пациентов с хронической мигренью и неспецифическими повреждениями белого вещества головного мозга по данным МРТ, проведена оценка взаимосвязи указанных МР-изменений с когнитивными функциями у пациентов с мигренью.

Установлено, что изменения белого вещества на МРТ у пациентов с мигренью представлены в легкой степени. У пациентов преобладают легкие (субъективные) или умеренные когнитивные нарушения в виде ухудшения внимания, замедления скорости психических процессов и нарушения памяти вторичного характера, которые не ассоциируются с выраженностью изменений при МРТ. Показано, что эмоциональные нарушения отмечаются у большинства пациентов с мигренью в виде тревожного расстройства или депрессии, которая преобладает среди пациентов с хронической мигренью.

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



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

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

### **Практическая ценность работы**

Выявление у пациентов с мигренью признаков неспецифических изменений по данным МРТ часто приводит к ошибочной диагностике цереброваскулярного, развитию эмоциональных нарушений и, как следствие к неэффективному лечению, ухудшению течения мигрени. Поэтому проведение МРТ не рекомендуется пациентам с мигренью при типичной картине заболевания. В тех случаях, когда оно проводится, необходима правильная интерпретация обнаруженных изменений, которые в большинстве случаев не вызваны ЦВЗ и не свидетельствуют о высоком риске развития инсульта.

При обнаружении у пациентов с мигренью среднего и пожилого возраста признаков лейкоэнцефалопатии по данным МРТ необходимо провести анализ факторов риска ЦВЗ, оценить когнитивные и эмоциональные функции. При выявлении когнитивных нарушений следует

учитывать, что они могут быть вызваны эмоциональными нарушениями и негативным влиянием хронической боли на когнитивные функции

Коррекция когнитивных нарушений у пациентов с мигренью должна основываться на профилактической терапии мигрени, которая направлена на уменьшение числа и выраженности её приступов, а также на лечение возникающих эмоциональных нарушений, особенно депрессии.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

Неспецифические изменения белого вещества (лейкоэнцефалопатия) по результатам МРТ у пациентов с мигренью в большинстве случаев бессимптомна и не оказывает существенного влияния на когнитивные функции. Не выявлено связи между объемом и локализацией изменений при МРТ и степенью когнитивных нарушений.

Когнитивные нарушения у пациентов с мигренью ассоциируются с депрессивными расстройствами и могут быть вызваны хронической болью, приводящей к ухудшению когнитивных функций вследствие процессов центральной сенситизации

Профилактическое комбинированное лечение мигрени позволяет при длительном проведении (6 месяцев) не только снизить частоту головной боли, но и улучшить когнитивные функции и эмоциональное состояние пациентов.

### **Внедрение результатов в практику**

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

### **Апробация результатов исследования**

Основные положения научной работы были представлены в виде докладов на следующих конференциях и конгрессах:

1. XXIII-й Международной научно-практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни» в октябре 2018г.,
2. IX-м междисциплинарном международном конгрессе «Manage pain Управляй болью» в 2019 г.

### **Публикации по теме диссертации**

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

- 2) В.А. Парфенов, К.А. Пожидаев Применение вазобрала при хронической ишемии головного мозга и головных болях. Журнал неврологии и психиатрии, 9, 2018. 126-129
- 3) В.А. Парфенов, К.А. Пожидаев Хроническая мигрень в пожилом возрасте. Клиническая геронтология, 5-6, 2019. DOI: 10.26347/1607-2499201905-06047-0151
- 4) Пожидаев К.А., Парфенов В.А. Магнитно-резонансная томография у пациентов с мигренью: результаты необоснованного назначения. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2020; 14(3): 31–35. DOI: 10.25692/ACEN.2020.3.4
- 5) Пожидаев КА, Парфенов ВА. Когнитивные и эмоциональные расстройства у пациентов с мигренью и признаками лейкоэнцефалопатии на фоне профилактической терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(6):19–25.DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-1-25
- 6) Пожидаев К.А. Когнитивные и эмоциональные расстройства у пациентов с мигренью и признаками лейкоэнцефалопатии. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2021; -121(3):7-12. DOI: 10.17116/jnevro20211210317.

### **Объем и структура диссертации**

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

## ГЛАВА 1. Обзор литературы

Мигрень это многофакторный нейроваскулярный цефалгический синдром, относящийся к головной боли первичного типа. Мигрень проявляется приступами пульсирующей головной боли, чаще одностороннего характера (гемикрания). Для большинства случаев также характерны тошнота (реже рвота), повышенная чувствительность к яркому свету (фотофобия) и громким звукам (фонофобия) [11], [12].

В основе диагностики мигрени, как и других форм первичной цефалгии лежит тщательный опрос пациента, анализ его жалоб и анамнеза, объективный осмотр. В большинстве клинических случаев диагностика мигрени не вызывает трудностей и не требует дополнительных методов обследования. Однако, как и любая другая форма болевого синдрома мигренозная головная боль является субъективным феноменом, при котором отсутствуют специфические объективные маркеры. Отсутствие таких специфических маркеров, а также выраженный субъективный компонент часто вынуждает врачей проводить дополнительные обследования. Однако, следует отметить, что проведение дополнительных инструментальных обследований, включая МРТ, не показано при классической клинической картине заболевания.

При постановке диагноза следует опираться на диагностические критерии МКГБ-3 доработанной версии 2018 г. [14].

Для большинства пациентов с мигренью характерна эпизодическая форма мигрени (неосложненная или эпизодическая мигрень), менее 15 дней головной боли в месяц. Примерно в 30% случаев приступам мигрени предшествует аура (зрительные нарушения, реже сенсорные или моторные расстройства), как правило, длительностью не более часа, возникающая незадолго до приступа головной боли или одновременно с его началом.

Хроническая мигрень (ранее трансформированная) является осложнением эпизодической мигрени, и характеризуется наличием в клинической картине более 15 дней с головной болью в течение месяца, на протяжении больше 3 месяцев. Следует отметить, что при этом ГБ, которая соответствует клинической картине мигрени наблюдается не менее 8 дней в месяц при отсутствии указаний на злоупотребление лекарственными препаратами (что является важным отличием хронической мигрени от лекарственно индуцированной головной боли) [14]. Хроническую мигрень следует рассматривать как один из неблагоприятных исходов эпизодической мигрени, особенно часто ХМ развивается из мигрени без ауры. ХМ приносит пациенту дополнительные страдания не только из-за частых приступов ГБ, но и за счет присоединения коморбидных нарушений особенно эмоционально-аффективных расстройств, также часто на фоне неадекватного и неправильного приема лекарственной терапии (лекарственного абузуса) у пациентов с ХМ развивается лекарственно-индуцированная головная боль [14,15]. Сочетание лекарственно-индуцированной головной боли и ХМ часто приводит к осложненной диагностике данных форм ГБ и более слабому отклику на проводимое лечение [14-16]. Совокупность частых и интенсивных приступов ГБ и указанных коморбидных нарушений в итоге приводит к выраженной дезадаптации пациента. Диагностика хронической мигрени часто вызывает затруднения поскольку с течением времени клиническая картина ГБ претерпевает значительные изменения, нередко она сохраняется в пожилом возрасте, часто снижается интенсивность болевого синдрома, картина может становиться более «смазанной». Среди всех форм хронической ежедневной головной боли (ХЕГБ), ХМ является наиболее распространенной 60-75% [16]. Каждый год у 2,5% пациентов наблюдается переход эпизодической мигрени в ХМ [15].

Часто отмечается сочетание разных форм мигрени с различными коморбидными патологическими состояниями, что выражено способно снизить качество жизни пациентов не только во время приступа, но и вне приступный период. Согласно полученным данным эмоционально-аффективные расстройства (часто представленные тревожным расстройством и депрессией), панические атаки, снижение качества ночного сна, дисфункция перикраниальных мышц, а также другие сочетанные с мигренью формы головной боли, являются наиболее значимыми в структуре коморбидных расстройств у пациентов с мигренью [17].

В процессе беседы с пациентом, необходимо определить факторы риска хронизации мигрени. К факторам риска хронизации мигрени относятся женский пол, возраст, частые приступы на ранних стадиях заболевания (в дебюте, более трех в месяц), сочетанные нарушения высших психических функций (когнитивные нарушения, депрессия, тревога, соматоформные расстройства), а также неадекватное и неправильное применение обезболивающих фармакологических препаратов (лекарственный абюзус).

Также к факторам хронизации мигрени относятся сопутствующие хронические болевые синдромы, неконтролируемое употребление кофеина, наличие травмы головы или шеи в анамнезе, использование оральных контрацептивов и ожирение [17,18]. Особенности личности и болевого поведения пациента также являются одним из значимых факторов хронизации мигрени. В настоящее время продолжают изучаться патофизиологические механизмы формирования ХМ, отмечена вовлеченность центральной и периферической сенситизации, дисфункции антиноцицептивной системы, нейрогенное воспаление, гипервозбудимость коры ГМ (особенно затылочных долей) [15]. Также предполагается, что повторяющиеся приступы мигрени приводят к сенсibilизации тройничного нерва, что в результате приводит к снижению порога активации этой системы, увеличению частоты приступов головной боли с последующим

формированием хронической мигрени [15]. Значимым вопросом в понимании нейробиологии мигрени, является изучение механизмов первичной дисфункции головного мозга, которые провоцируют распространяющуюся корковую депрессию и тригеминальную активацию.

Часто приступы мигрени возникают на фоне эмоционального стресса, изменения погоды, менструации, голода, духоты (в некоторых случаях холодом), приема алкоголя или определенных продуктов, нарушений гигиены сна. Характерным признаком мигренозной головной боли является ее возникновение в молодом возрасте, до 20 лет. Однако в пожилом возрасте у некоторых пациентов приступы мигрени могут сохраняться, в таком случае отмечается снижение интенсивности ГБ, более диффузная локализация боли, что способно значительно затруднить диагностику [19]. В таком случае нередко формируется ошибочное представление о причинах головной боли, и таким пациентам часто ставят диагноз цереброваскулярного заболевания, что в свою очередь ведет к назначению неэффективного лечения и увеличения риска хронизации мигрени и дальнейшей дезадаптации пациента.

На сегодняшний день, мигрень является одной из самых распространенных форм первичной головной боли. Согласно данным различных источников мигренью страдают от 11% до 15% взрослого населения [1], [6], [14]. Мигрень чаще встречается у женщин (приблизительно в 2–3 раза чаще) и обычно дебютирует в возрасте от 10 до 20 лет. В США 18% женщин и 6% мужчин перенесли, как минимум один приступ мигрени[5]. Пик распространенности разных форм мигрени, как у мужчин, так и у женщин приходится на возраст 35-45 лет, при этом по результатам некоторых исследований отмечалась связь уровня распространенности мигрени с социально-экономическим благосостоянием семей, так распространенность ГБ в группе с самым низким доходом (<10 000 долл. США) более чем на 60% выше, чем в 2 группах с самым высоким уровнем дохода (более 30 000 долл. США) [20]. При этом число пациентов с



выраженной дезадаптацией и снижением трудоспособности не зависело от пола, возраста, уровня дохода или места жительства (город или сельская местность) [20]. По данным ряда исследований мигрень является второй по распространенности после ГБН формой первичной цефалгии, в Европейском регионе мигренью страдают от 16 до 20% взрослого населения, при этом отмечается практически равная первичная заболеваемость мигренью и ГБН [21]. Все пациенты, страдающие мигренью отмечают выраженное снижение качества жизни, 17,7% мужчин и 28% женщин отмечают потерю более 10% своего продуктивного времени из-за ГБ [21]. Мигрень существенно увеличивает нагрузку на экономику страны, так косвенные затраты (связанные преимущественно с падением производительности) составили 1,8% от ВВП в России [21]. Отмечается высокий уровень коморбидных аффективных нарушений среди пациентов с мигренью (около 25%), 11% пациентов с мигренью отметили частые тревожные нарушения, 15% пациентов отметили избегание повседневной активности, что было связано с высокой частотой и тяжестью приступов ГБ [21].

### **1.1 Нейровизуализационные изменения у пациентов с мигренью, их взаимосвязь с клиническими характеристиками приступов**

Выполнение нейровизуализационных дополнительных исследований при отсутствии показаний к проведению МРТ («красных флагов», или «сигналов опасности») не является высокоинформативным в отношении диагностики мигрени и коморбидных нарушений, и показано в случаях атипичного течения мигрени, а также при подозрении на симптоматическую природу головной боли. Однако при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ), у части пациентов выявляются повреждения белого вещества головного мозга, генез и клиническое значение которых на данный момент не до конца изучены. В большинстве случаев пациентам с мигренью

магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга выполняют с целью исключения вторичных причин головной боли (объемные образования, инфекционное поражение ЦНС, аневризмы и др.), при этом в ряде случаев на томограммах выявляются очаговые и инфарктоподобные изменения вещества головного мозга [11].

Также при проведении МР-морфометрии (методики постпроцессорной обработки массива МР-данных, с расчетом объема различных анатомических структур головного мозга), у таких пациентов отмечается уменьшение объема серого и белого вещества головного мозга [22], [23]. Согласно данным ряда исследований, частота выявления изменений вещества мозга у пациентов с хронической мигренью при МРТ варьирует в пределах от 12 до 46%, при этом следует отметить, что сторона очагов на МРТ в данном ряду случаев не всегда соответствовала стороне характерной ауры или головной боли [24], [25]. Продолжительность цефалгии, интенсивность и частота приступов, а также прием триптанов и препаратов эрготамина не оказывает значимого влияния на степень повреждения белого вещества ГМ [24].

Для пациентов моложе 40 лет характерно преимущественно субкортикальное расположение очагов в центральном и фронтальном белом веществе ГМ [24]. При визуальной оценке МР-томограмм может выявляться очаговое поражение белого вещества и изменения, которые рядом авторов определяются как мелкие инфаркты головного мозга, однако, в виду отсутствия полного понимания механизма их возникновения, наиболее предпочтителен термин «инфарктоподобные изменения вещества головного мозга» (в иностранной литературе Infarct-like lesions (ILLs) либо «аномалии белого вещества» (White matter abnormalities (WMAs)).

В настоящее время существует несколько различных типов структурных изменений вещества головного мозга у пациентов с мигренью. Нейровизуализационные исследования часто выявляют зоны гиперинтенсивного МР-сигнала белого вещества или аномалии белого

вещества (WMH/WMA), немые инфарктоподобные поражения (ILL), ишемическое поражение головного мозга (инсульт), а также объемные изменения серого (GM) и белого вещества (WM) у страдающих мигренью [24], [25].

Аномалии белого вещества головного мозга (WMA/WMH) представляют собой небольшие точечные поражения, преимущественно локализованные в глубоких, подкорковых, перивентрикулярных и инфратенториальных структурах [24-26]. В большинстве случаев данный тип изменений обычно определяется на T2-изображениях и FLAIR-режиме, согласно данным ряда исследований они представляют собой очаги глиоза, частичной демиелинизации и потери аксонов, возможно в результате повреждения мелких сосудов [24-26].

В настоящее время патогенез возникновения WMA при мигрени недостаточно ясно изучен, в качестве наиболее значимых механизмов развития повреждения белого вещества ГМ предполагаются ишемические микрососудистые нарушения с последующей региональной гипоперфузией головного мозга, альтерация вещества головного мозга из-за активированных металлопротеиназ во время распространяющейся деполяризации коры ГМ или распространяющейся корковой деполяризации CSD (Cortical spreading depolarization в иностранной литературе), микроэмболия, усиление коагуляции и эндотелиальная дисфункция [24-26].

Клинически бессимптомные «инфарктоподобные изменения вещества головного мозга» или ILLs это выявляемые при нейровизуализации участки поражения паренхимы не менее 3 мм (без масс-эффекта), изоинтенсивные сигналу цереброспинальной жидкости, также ILL по краям могут быть окружены гиперинтенсивной зоной в режиме FLAIR [24-26]. При дифференциальной диагностике ILL на фоне мигрени и расширенных периваскулярных пространств ГМ часто возникают сложности, главным

различием в большинстве случаев является диаметр поражения (в случае если размер очага поражения более 3мм, то вероятнее что это ILL) [24-26].

Различные исследования подтверждают, что мигрень (в том числе мигрень с аурой) является фактором риска бессимптомных повреждений белого вещества ГМ [11], [26]. Выявленные повреждения представляли собой гиперинтенсивные очаги ангиопатии (по T1 и T2, FLAIR) [26]. Некоторые исследования предполагают наличие связи механизмов возникновения ГБ при мигрени с обнаруживаемыми изменениями при выполнении пациентам МРТ [9-11]. Предполагается связь степени и вероятности развития повреждения вещества ГМ с частотой приступов мигрени, однако не все исследования подтверждают ее наличие [26-28]. Обнаруживаемые изменения ввиду своей схожести с повреждениями сосудистого генеза часто вызывают трудности в постановке диагноза и способны привести к неверной диагностике, и последующему ухудшению течения ГБ, присоединению сопутствующих эмоционально-аффективных нарушений. Большинство исследователей описывает данные изменения как мелкие очаги поражения паренхимы головного мозга, с сигнальными характеристиками соответствующими цереброспинальной жидкости (гиперинтенсивные в T2- и гипоинтенсивные в T1- и FLAIR-импульсных последовательностях), по сигнальным приоритетам соответствующие области инсульта в стадии кистозной трансформации, округлой или преимущественно овальной формы, не оказывающие масс-эффекта на окружающие структуры, в большинстве случаев локализующиеся в глубоких отделах мозжечка [29,30].

Однако в соответствии с иными данными, в значительном числе случаев их локализация также наблюдается в базальных ганглиях головного мозга и субкортикальном белом веществе [31].

Таким образом, лучшей методикой выявления микроангиопатии является МРТ в режиме T2-ВИ (особенно в последовательности с подавлением сигнала от ликвора – FLAIR). Следует отметить редкое расположение очагов

в области базальных ганглиев, что характерно для лакунарного инсульта [24,25].

В крупном исследовании CAMERA (Cerebral Abnormalities in Migraine, an Epidemiological Risk Analysis) оценивался риск выявления характерных инфарктоподобных изменений вещества головного мозга у пациентов с мигренью по сравнению с контрольной группой, и взаимосвязь между характеристиками приступа ГБ и выявляемыми изменениями по данным МРТ [29]. При анализе полученных данных инфарктоподобные очаговые изменения чаще выявлялись в отделах головного мозга кровоснабжаемых вертебробазилярной артериальной системой (8,1% против 0,5%). Риск инфарктоподобных изменений вещества головного мозга в данных отделах был в 7,1 раза выше у пациентов с мигренью с аурой, по сравнению со здоровыми людьми, при этом риск возрастал с увеличением частоты приступов ГБ. Среди пациентов мигренью, которые отмечали более одного приступа в месяц, риск был в 9,3 раза выше, чем в контрольной группе. Не было получено значимых результатов при оценке риска выявления перивентрикулярного очагового поражения белого вещества головного мозга при сравнении пациентов с мигренью и контрольной группы (не обнаружено связи с типом мигрени, частотой приступов, полом и возрастом пациентов). Риск формирования очагового поражения глубокого белого вещества ГМ среди женщин с мигренью был выше по сравнению со здоровыми. Наличие мигрени с аурой не оказывало влияния на риск возникновения повреждений белого вещества ГМ [29]. Таким образом авторами был сделан вывод, что у пациентов с мигренью повышен риск развития бессимптомных инфарктоподобных изменений вещества головного мозга и этот риск становится выше с увеличением частоты приступов, наибольший риск наблюдался у пациентов с высокой частотой приступов ГБ, также у женщин с мигренью (независимо от наличия ауры) чаще выявлено очаговое

поражение глубокого белого вещества головного мозга [29]. Влияние приема лекарственных препаратов (особенно препаратов эрготамина) продолжает обсуждаться, поскольку не было получено достаточно убедительных сведений о связи приема медикаментозной терапии и возникновении структурных изменений ГМ [29].

В более позднем исследовании CAMERA-2 производилась динамическая оценка поражения ГМ у пациентов с мигренью, через 9 лет после упомянутого ранее исследования CAMERA. При сравнении и оценке данных МРТ не было выявлено прогрессирования очагового поражения глубокого белого вещества ГМ у мужчин, однако у женщин по данным динамического обследования было обнаружено прогрессирование поражения глубоких отделов белого вещества. При этом, стоит отметить, что увеличение объема инфарктоподобных изменений чаще выявлялось среди пациенток с мигренью без ауры. Также не было выявлено никакой связи между частотой и длительностью приступов мигрени с прогрессированием данного поражения [32].

В другом иностранном исследовании также оценивали риск прогрессирования очаговых изменений у пациентов страдающих мигренью с аурой. Согласно результатам проведенной МРТ головного мозга в динамике (примерно через 33 месяца), сообщили о связи между возникновением инфарктоподобных изменений белого вещества ГМ с частотой приступов и наличием ауры [33].

Однако в значительном количестве проведенных исследований не выявлено четкой связи между выявляемыми изменениями и характеристиками, типом мигрени (с аурой или без неё), длительностью течения и частотой возникновения приступов мигрени, при этом была выявлена связь повышенного риска выявления у пациента очагового поражения белого вещества головного мозга с наличием у него мигрени, в сравнении с группой контроля. [11], [31], [34].

В России проведено не так много исследований на предмет связи МР-изменений и мигрени. Ранее было проведено отечественное исследование 127 пациентов страдающих мигренью и 115 лиц контрольной группы без головной боли. В данном исследовании МРТ головного мозга была выполнена на двух различных аппаратах – GE 3 Тесла (Signa HDx), GE 1,5 Тесла. Согласно результатам проведенного исследования было получено статистически достоверное ( $p < 0,001$ ) различие в выявлении очагов повреждения белого вещества больших полушарий головного мозга у пациентов с мигренью (48%) по сравнению с контрольной группой (10%) и множественных очагов у 30% при мигрени против 4% в контрольной группе [35]. При этом, стоит отметить, что взаимосвязь с полом и возрастом пациентов, частотой, подтипом и длительностью приступов, при сопоставлении результатов различных исследований, разнится и требует дальнейшего изучения. В случае мигрени патогенез возникновения инфарктоподобных изменений белого вещества ГМ отличается от ЦВЗ и не связан с возрастом, артериальной гипертензией и другими известными факторами риска, поскольку в большинстве исследований вышеуказанные изменения часто встречались среди исследуемых молодых пациентов, без факторов риска [22-36]. В настоящее время продолжается обсуждение влияния наличия ауры на возникновение инфарктоподобных изменений белого вещества ГМ, большинство авторов предполагает отсутствие влияния типа мигрени на риск повреждения ГМ [26], [36].

Для количественной оценки степени выраженности данного феномена используют визуальную шкалу Fazekas (1998): 0 — нет признаков лейкоареоза; 1 — мягкий лейкоареоз; 2 — умеренный лейкоареоз с тенденцией к сливанию; 3 — тяжелый сливной лейкоареоз.

Дифференциальный диагноз поражения вещества головного мозга при мигрени и других патологических (ишемических, воспалительных, инфекционных, токсических, и др.) процессах, которые вызывают схожие

изменения по данным МРТ, может вызывать сложности ввиду схожести изменений. У пациентов пожилого возраста с длительно текущей мигренью часто приходится дифференцировать выявляемые изменения между поражением головного мозга при мигрени и нормальным старением головного мозга (НСГМ). Морфологически у пожилых пациентов с НСГМ на ранней стадии выявляется незначительная редукция объема вещества головного мозга с расширением ликворосодержащих пространств, единичные мелкие очаговые изменения субкортикальных и глубоких отделов белого вещества, однако схожие изменения могут наблюдаться и у пациентов с мигренью. Часто встречающимся признаком, который позволяет облегчить дифференциальную диагностику в этом случае, на ранних этапах развития патологического процесса, являются юкставентрикулярные (область белого вещества вплотную прилежащая к желудочкам) гиперинтенсивные в T2- и FLAIR импульсных последовательностях изменения по типу «шапочек» у передних и задних рогов боковых желудочков и тонкой полоски со схожими характеристиками МР-сигнала, выстилающей субэпендимарные отделы тела боковых желудочков головного мозга [37]. С возрастом у пожилых пациентов с НСГМ происходит дальнейшая редукция объема вещества головного мозга, единичные очаговые изменения глубокого и субкортикального белого вещества, как правило, увеличиваются в объеме и приобретают устойчивую тенденцию к слиянию, перивентрикулярные изменения белого вещества так же увеличиваются в объеме, что позволяет ретроспективно судить о характере определяемых изменений, не характерных для мигрени [37]. Большинство исследователей отмечают, что расширение периваскулярных пространств или пространств Вирхова-Робина (ПВР) связано с инволютивными процессами (НСГМ), которые развиваются с возрастом, особенно при наличии сопутствующих факторов, особенно таких как сосудистая гипертония, атеросклероз, однако в ряде случаев ПВР выявляются и у молодых здоровых людей и даже детей, что является



случайной находкой и не сопровождается наличием какой-либо неврологической симптоматики [37]. Чтобы узнать, являются ли повреждения на МРТ результатом патофизиологии мигрени или результатом других патологических состояний, необходимо рассматривать все возможные факторы риска путем клинического и лабораторного обследования. Более новые методы визуализации позволяют отбирать более подробную информацию о структурных изменениях мозга при различных заболеваниях. Структурные изменения, связанные с мигренью, также могут быть особенно заметны у молодых пациентов и постепенно уменьшаться с возрастом, на фоне возрастных изменений. Также важно дифференцировать повреждение ГМ при мигрени от РС, поскольку часто возникают диагностические сложности, особенно при манифестации РС с головной боли [38], [39]. Помимо клинических проявлений РС, очаговое поражение головного мозга при РС имеет специфическое распределение. Помимо локализации очагов демиелинизации в перивентрикулярном и глубоком белом веществе головного мозга, типичным для РС, в отличие от поражения вещества головного мозга при мигрени, является вовлечение в патологический процесс мозолистого тела, U-образных волокон (юкстакортикальная локализация) и спинного мозга (приблизительно в 75% случаев поражается шейный отдел) [39]. При введении контрастного препарата отмечается диффузное его накопление (при возникновении новых очагов демиелинизации) или по периферии (при реактивации старых очагов), чего не отмечается при поражении головного мозга у пациентов с мигренью или болезнью мелких сосудов головного мозга (церебральной микроангиопатией) [38], [39]. Дифференциальная диагностика МР-изменений при мигрени часто вызывает сложности в случае наличия факторов риска ЦВЗ, и требует анализа факторов риска и клинических данных.

## **1.2 Когнитивные расстройства у пациентов с мигренью, их характеристики и возможные причины**

Когнитивные расстройства – один из наиболее частых неврологических синдромов, которые часто выявляются на выраженной стадии, когда ограничены возможности помощи пациенту. Доказано, что в большинстве случаев когнитивные нарушения являются следствием дегенеративного процесса головного мозга (болезнь Альцгеймера и другие патологические состояния), а также сосудистого повреждения вещества мозга либо сочетанием дегенеративного и сосудистого факторов [40]. Нарушения когнитивных функций существенно снижают качество жизни пациента, выраженно ухудшают трудоспособность пациентов, а также способны привести к инвалидизации пациента.

На сегодняшний день не выявлено четкой роли мигрени в формировании расстройств когнитивных функций, однако доказано, что для пациентов с мигренью более характерно снижение памяти, чем в общей популяции [41]. Ряд исследований случай-контроль демонстрируют ухудшение определенных когнитивных показателей у пациентов с мигренью в межприступный период, таких как внимание, скорость обработки информации, запоминание слов, по сравнению со здоровой группой [42-44]. Однако ряд исследований не демонстрирует убедительных данных в пользу прямой связи мигрени и КН [45–47]. Часто при опросе пациенты с мигренью отмечают снижение памяти на текущие события, а также сложности при запоминании новой информации, предполагается, что данные жалобы определяются коморбидными эмоциональными нарушениями, представленными тревогой и депрессией [48]. Когнитивные расстройства являются одной из значимых причин снижения трудоспособности при мигрени (особенно в случае ХМ), ряд авторов предполагает ведущую роль

именно хронической мигрени в развитии КН. Согласно результатам нескольких исследований пациенты с хронической мигренью чаще отмечают снижение памяти, концентрации внимания, скорости обработки информации и нарушения исполнительных функций [7]. В 2015 году А. Costa с соавторами в своем систематическом обзоре приводят анализ 23 контролируемых исследований когнитивных показателей у пациентов, страдающих различными типами мигрени [49]. Согласно данным представленного обзора 17 (73,9%) исследований включали взрослых пациентов, а 6 (26,1%) детей и подростков. При этом большинство исследований (n=15; 65,3%) было выполнено в специализированных неврологических учреждениях, а остальные (n=8; 34,4%) являлись общепопуляционными. Результаты большинства из приведенных исследований (15 (65,3%) из 23) показали объективное ухудшение когнитивных функций по данным нейропсихологического обследования, в особенности отмечено снижение памяти и внимания, а также скорости обработки информации. Снижение памяти у пациентов с мигренью продемонстрировано в 10 исследованиях, дефицит уровня внимания показан в 8, в 6 – снижение скорости обработки информации [49]. Распространенность и патогенез КН при мигрени недостаточно изучены, большинство исследований подтверждают снижение КФ во время приступа [7], [50], и в межприступный период [7]. В настоящий момент не проведено исследований, которые демонстрируют непосредственную роль инфарктоподобных изменений при мигрени в формировании КН. В иностранной неврологической клинической практике в отдельную группу выделены сосудистые когнитивные расстройства (СКР), являющиеся следствием сосудистого поражения головного мозга. Сосудистые когнитивные нарушения рассматриваются, как основной клинический симптом хронического цереброваскулярного заболевания. Существует несколько вариантов этиологии и патогенеза СКР, к ним относятся инфаркт в зоне мозга стратегически важной для когнитивных

функций, многоочаговое ишемическое поражение вещества головного мозга, болезнь мелких церебральных сосудов, внутричерепное кровоизлияние, гипоперфузия головного мозга [51-53].

Дифференциальная диагностика существенно осложняется отсутствием специфических клинических проявлений и симптомов, характерных для расстройств когнитивных функций сосудистого генеза, в случаях сочетания мигрени и факторов риска СКР. Перенесенный инсульт в анамнезе, пожилой возраст, неконтролируемая артериальная гипертензия, курение, фибрилляция предсердий (ФП), сахарный диабет, а также другие патологические состояния, связанные с повышенным риском ЦВЗ, являются наиболее значимыми факторами риска развития сосудистых нарушений когнитивных функций [52], [53]. В настоящее время мигрень рассматривается как один из факторов риска развития ТИА и ишемического инсульта, а также возможно геморрагического инсульта [54]. Имеющиеся факторы риска СКР, в сочетании с КН на фоне лейкоэнцефалопатии у пациентов с мигренью позволяют предположить сосудистый генез КН. Тем не менее, наличие КН у пациентов с мигренью молодого и среднего возраста без факторов риска, сложно объяснить в рамках СКР. Сегодня рассматривается несколько наиболее важных патогенетических механизмов формирования расстройств когнитивных функций при мигрени.

К таким механизмам относятся коморбидные цереброваскулярные и нейродегенеративные заболевания и состояния, коморбидные эмоционально-аффективные расстройства (тревога и депрессия), непосредственно мигрень (ее патофизиологические механизмы), а также механизмы формирования самого болевого синдрома.

Согласно результатам некоторых исследований отмечено, что у пациентов с мигренью чаще, чем в общей популяции выявляются клинически бессимптомные зоны повреждения вещества головного мозга, которые не ассоциированы с возрастом обследуемых. Представленные данные

позволили предположить непосредственную роль мигрени в качестве независимого фактора риска повреждения белого вещества головного мозга [31], [55-57]. Известно, что в общей популяции выявлена связь между клинически бессимптомной альтерацией вещества головного мозга и риском развития когнитивных расстройств [58]. Вследствие этого факта была выдвинута гипотеза, что мигрень является патологией с прогрессирующим повреждением вещества мозга, и, следовательно, повышает риск развития расстройств когнитивных функций, поскольку [28]. Сохраняется неоднозначность в отношении взаимосвязи альтерации вещества мозга при мигрени и когнитивных расстройств, поскольку результаты исследований демонстрируют противоречивые результаты [59], [31]. Таким образом, непосредственная роль повреждений белого вещества головного мозга у пациентов с мигренью остается спорной и требует дополнительного изучения. Однако на сегодняшний день доказано, что мигрень выступает как один из факторов риска ЦВЗ и формирования выявляемых при МРТ гиперинтенсивных зон поражения вещества головного мозга. С учетом данного факта приобретает актуальность вопрос о взаимосвязи длительности течения мигрени и риска развития нарушения когнитивных функций. Взаимосвязь мигрени с КН и ее влияние на когнитивные функции в течении времени была изучена в трех крупных исследованиях - ECA (Epidemiologic Catchment Area Study), MAAS (Maastricht Aging Study), EVA (Epidemiology of Vascular Aging Study) [41]. В указанных исследованиях была сформулирована гипотеза, о том, что многократные повторяющиеся приступы мигрени (особенно мигрени с аурой) способны привести к описанному инфарктоподобному повреждению белого вещества головного мозга, и к ухудшению когнитивных функций в дальнейшем. Согласно полученным данным наличие мигрени непосредственно не влияет на развитие когнитивных нарушений с возрастом.

Также стоит отметить, что не получена связь между профилактической терапией (антидепрессанты и антиконвульсанты), которую получают пациенты и снижением когнитивных функций, а также в течение 4-5 лет не продемонстрировано увеличения числа и объема, выявляемых при МРТ инфарктоподобных, гиперинтенсивных очагов в белом веществе головного мозга. Стоит также отметить, что данные исследования были общепопуляционными. Ранее, в соответствии с данными систематического обзора опубликованного Т. Kurth и соавт., было показано, что в общепопуляционных исследованиях нарушения когнитивных функций КН выявляются существенно реже, чем в клинических (что вероятнее всего связано с более длительным и тяжелым течением заболевания) [60]. При изучении взаимосвязи различных подтипов мигрени с риском развития инсульта, было доказано, что мигрень с аурой выступает в качестве более значимого фактора риска развития инсульта [61,62]. Несмотря на то, что гипотеза о взаимосвязи мигрени с аурой и дальнейшим риском развития расстройств когнитивных функций не подтвердилась, была выявлена интересная связь: у пациенток с мигренью с аурой и сопутствующими сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе было выявлено более быстрое снижение уровня когнитивных функций согласно результатам теста категориальных ассоциаций [63]. В соответствии с данными большинства ранее проведенных исследований, не было получено подтверждений, что многократные приступы мигрени с аурой значительно повышают риски ишемического поражения вещества головного мозга, а также риск развития когнитивных нарушений [47]. Также, учитывая результаты большого числа исследований, доказано, что эмоционально-аффективные нарушения (представленные тревогой и депрессией) часто выступают как причина ухудшения когнитивных функций у пациентов с мигренью [7].

Наряду с этими данными, известно, что указанные расстройства эмоционального спектра 3-я по частоте (5%) причина умеренных когнитивных расстройств после цереброваскулярной патологии и нейродегенеративных заболеваний [64]. Согласно результатам нидерландских исследований, было доказано, что когнитивные нарушения, расстройства сна и повышенная утомляемость выражены не только непосредственно в течение эпизода депрессии (85-94% наблюдений), но и во время ремиссии (39-44%) [65]. У значительной части пациентов влияющее на повседневную активность ухудшение когнитивных функций сохраняется не только в период депрессии, но и во время ремиссии.

В формировании и поддержании нарушений когнитивных функций у пациентов с депрессией важную роль играют не только психические факторы, но и биохимические реакции, и механизмы (морфологические и нейрохимические). Ранее было показано, что психическое состояние при депрессии ухудшает уровень и рациональность распределения внимания, качество восприятия, анализа и запоминания новой информации, а также снижает степень мотивации пациента [65].

Для пациентов с депрессивным расстройством часто характерно наличие негативных мыслей и суждений, и менее адекватная оценка собственного состояния, а также часто негативное отношение к проводимой терапии. Повторяющиеся негативные мысли о факторах и событиях провоцирующих эмоциональные переживания (руминации) в итоге приводят к ухудшению течения депрессивного синдрома, а также к более резистентному и плохому ответу на проводимое лечение.

В данном случае выражено ухудшается восприятие, оценка и процесс запоминания новой информации, не связанной с главными эмоциональными переживаниями пациента (происходит «фиксация» пациента на собственных переживаниях связанных с депрессией).

Такая патологическая избирательность внимания, а также ухудшение концентрации и снижение уровня внимания характерна для большинства описанных случаев депрессивного расстройства. Данная избирательность внимания характеризуется акцентированием внимания исключительно на отрицательной информации, на фоне игнорирования положительной информации о своем состоянии и других событиях. Вышеуказанное состояние значительно усиливает выраженность подавленного состояния пациента. Характерное для пациентов с депрессией снижение мотивации может выступать причиной ухудшения активности когнитивных процессов, что в свою очередь приводит к клинически выраженной сложности при решении когнитивных задач и объективно значимому расстройству когнитивных функций [66]. Как аффективные нарушения, так и расстройство когнитивных функций у пациентов с депрессией могут быть спровоцированы падением уровня синтеза церебральных нейротрансмиттеров (таких как серотонин, дофамин, норадреналин) [64]. Известно, что мезокортикальный и дофаминергический пути принимают участие в распределении и переключении внимания, а также отвечают за когнитивный контроль при выполнении целенаправленной программы действий. В тоже время норадренергическая система играет значимую роль в процессе запоминания и усвоения новой информации поступающей от органов чувств, а серотонинергическая система принимает участие в формировании мотиваций, необходимых в процессе осуществления когнитивной деятельности. Таким образом, биохимической основой расстройства когнитивных функций при депрессии является недостаток синтеза и падение уровня дофамина, серотонина и норадреналина. Согласно результатам ряда исследований высокая активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а также стероидных гормонов у пациентов с депрессивным расстройством выражено ухудшает процессы нейропластичности и нейрогенеза, провоцируя и способствуя активации



атрофического процесса в головном мозге с течением времени, прогрессируя с возрастом [64]. Ранее было доказано, что биохимической основой хронической мигрени, тревожного и депрессивного расстройства являются схожие патофизиологические механизмы, а именно: снижение уровня серотонина, норадреналина, гамма-аминомасляной кислоты, повышение уровня эксайтотоксичного глутамата.

Высокая коморбидность хронической мигрени и когнитивных расстройств может быть связана, в первую очередь с общностью участвующих в этих функциях мозговых структур. Данное предположение подтверждено результатами нейрофизиологических исследований и данными функциональной нейровизуализации [64].

Кроме выявленного атрофического процесса серого вещества в указанных областях ГМ, у пациентов с ХМ ряд исследований подтверждает наличие функциональных изменений, которые могут быть ассоциированы с развитием нарушения высших психических функций. Согласно результатам ряда исследований в области префронтальной коры, лимбических отделов мозга, парагиппокампальной области и передней поясной извилине выявлены дезадаптивные нейропластические процессы [154]. Данные патологические процессы, вероятно, являются следствием феномена центральной сенситизации, а также постоянной дисфункции ноцицептивных структур. В случае положительной динамики в течении боевого синдрома, эти процессы могут носить частично обратимый характер.

Однако степень обратимости этих изменений в настоящее время не до конца изучена. Предполагается, что при развитии центральной сенситизации в сочетании с перманентными дезадаптивными процессами в вышеуказанных структурах головного мозга при хронизации мигрени, нарушения когнитивных функций также проявляют более стойкий характер и могут сохраняться в межприступный период, после окончания непосредственных фаз приступа мигрени (болевого и постдромальной).

Известно, что возраст также выступает в качестве значимого фактора риска формирования расстройства когнитивных функций и цереброваскулярных заболеваний.

Ранее крупные общепопуляционные исследования (EVA, ECA, WHS) изучали влияние возраста пациентов с различными подтипами мигрени на риск прогрессирующего снижения когнитивных функций на протяжении 4-12 лет [47], [63]. Следует отметить, что результаты представленных исследований не выявили статистически значимое влияние возраста на развитие ассоциированных с мигренью когнитивных расстройств. Доказано, что низкий уровень образования, является одним из значимых факторов риска дальнейшего формирования когнитивных нарушений.

В ходе исследований ECA и WHS было продемонстрировано, что в случае низкого уровня образования у пациентов с мигренью и участников контрольной группы отмечался схожие риски возникновения нарушения когнитивных функций [47], [63]. Также стоит отметить, что не выявлено связи между наличием у пациента гена *ApoE ε4* (который ассоциирован с риском возникновения болезни Альцгеймера), а также гена *MTHFR* (связанного с риском развития мигрени), с риском формирования нарушений когнитивных функций [47], [63].

Несмотря на относительно большое количество исследований посвященных изучению взаимосвязи мигрени и когнитивных функций, за время выполненных исследований не выявлено статистически доказанной патогенетической роли ассоциированных с мигренью зон повреждения белого вещества головного мозга в формировании когнитивных расстройств.

Также не было получено достоверных и убедительных данных о непосредственной роли мигрени в возникновении когнитивных расстройств и деменции. В то же время наблюдается тесная патофизиологическая связь между хронической мигренью, тревожным расстройством и депрессией.

### **1.3 Эмоциональные нарушения у пациентов с диагнозом мигрень, их причины и связь с КН**

Большое число исследований доказывают, что депрессивные и тревожные нарушения достоверно чаще встречаются у пациентов с мигренью в сравнении со здоровыми людьми. Как было отмечено ранее риск развития коморбидных эмоциональных нарушений выше при ХМ, чем при эпизодической мигрени. Известно, что риск возникновения депрессии на фоне хронической мигрени более чем в 3,8 раза выше, чем у здоровых обследуемых лиц [67]. Следует также отметить, что наличие у пациента клинически выраженной депрессии (средней и тяжелой степени), существенно повышает вероятность трансформации неосложненной (эпизодической) формы мигрени в хроническую. По данным различных исследований вероятность такой трансформации повышается в 2,5-3,2 раза. Подтверждено, что одним из главных факторов риска снижения когнитивных функций у пациентов с хроническими болевыми синдромами в молодом и среднем возрасте, являются коморбидные аффективные расстройства [68]. Однако, наличие депрессии позволяет объяснить лишь часть случаев снижения когнитивных функций среди пациентов с хронической болью, поскольку при проведении ряда исследований взаимосвязи между субъективным снижением когнитивных функций и симптомами депрессии и тревожным расстройством при фибромиалгии и эпизодической мигрени не было получено статистически значимых результатов [6, 13]. Некоторые исследования продемонстрировали, что сама хроническая боль способна выступать в качестве самостоятельного фактора риска ухудшения когнитивных функций, и в ряде случаев не ассоциирована с коморбидными нарушениями (такими как депрессия, тревога и снижение качества сна) [69].

Крупное популяционное исследование показателя общего запоминания (RAVLT) показало, что в возрастной выборке 35-49 лет среди лиц с высшим

образованием данный показатель составил 51,7 слова [70]. В то же время, результаты эпидемиологического исследования HADAS показали, что первичная головная боль в ряде случаев ассоциирована с паническим и генерализованным тревожным расстройством [71].

В соответствии с результатами различных исследований сопутствующее генерализованное тревожное расстройство при мигрени встречается в 18,4% клинических случаев, а паническое в 12,7% случаев. При сочетании хронической мигрени и хронической головной боли напряжения, паническое расстройство диагностируется в 20% описанных случаев, а генерализованное тревожное расстройство в 3,3% [72]. Результаты ряда исследований продемонстрировали, что на фоне имеющегося панического или тревожного расстройства отмечается высокий риск развития депрессивного синдрома [71], [73]. Одновременное сочетание депрессии и тревожного расстройства характерно для значительного числа случаев пациентов с хронической мигренью, а также является достаточно распространенным при других подтипах мигрени [74]. Доказано, что депрессивный синдром выявлен у 59,9% обследованных пациентов с мигренью [71]. Отмечено, что мигрень с аурой в большей степени ассоциирована с риском развития депрессии, что вероятнее всего связано не с патофизиологическими механизмами мигрени, а с более тяжелым эмоциональным отношением к переносимому приступу мигрени с аурой [76], [77]. Ранее было доказано наличие взаимосвязи между рисками формирования новых случаев депрессивного расстройства у пациентов с мигренью, а также напротив развития новых случаев мигрени у пациентов с ранее имеющейся в анамнезе депрессией.

Данные ранее проведенных исследований показали, что в случае наличия депрессии риск развития новых случаев мигрени выше в 3,4 раза, а в случае пациентов с уже существующей мигренью, риск формирования депрессивного расстройства выражено выше (в 5,8 раза), что подтверждает

вышеуказанную гипотезу [77], [78]. Доказано наличие взаимосвязи частоты приступов мигрени с симптоматикой тревожного и депрессивного расстройств, кроме того показано что наличие коморбидных эмоциональных нарушений (представленных тревогой и депрессией) часто приводит к возникновению лекарственно-индуцированной головной боли, что еще больше повышает риск хронизации мигрени [77-79]. В соответствии с данными ряда исследований, доказано, что наличие тревоги в большей степени ухудшает качество жизни пациента, чем депрессия легкой и средней степени. Следует отметить, что наличие эмоциональных расстройств существенно ухудшает течение мигрени, а также прогноз, эффективность от проводимой терапии, а также выражено снижает качество жизни пациента с цефалгией [79].

При изучении этиологии, патогенеза и характеристики нарушений когнитивных функций на фоне депрессии, следует определить роль тревожного расстройства. В исследовании G.S.Malhi et al. продемонстрирована взаимосвязь симптомов тревоги и когнитивных показателей, что позволяет рассматривать тревогу, как один из возможных факторов риска когнитивных нарушений [80]. Таким образом, наличие депрессивного синдрома обуславливает нарушение целого спектра когнитивных нарушений, степень которых, связана с такими характеристиками состояния как тяжесть депрессии и наличие симптомов сопутствующей тревоги. Доказано, что депрессия и тревога оказывают выраженное влияние на концентрацию внимания и управляющие функции, скорость обработки информации, при этом высокая степень тревожного расстройства усиливает влияние депрессии, ухудшая как течение депрессии и ГБ, так и нарушения когнитивных функций [81]. В настоящее время результаты исследований взаимосвязи отдельных когнитивных функций с тревогой и депрессией остаются неоднозначными. Некоторые исследования показателей памяти и внимания у пациентов с депрессией и тревожным

расстройством с использованием теста RAVLT, продемонстрировали связь снижения памяти только с депрессией, в то время как внимание было нарушено в обеих группах [82]. Другое исследование когнитивных функций, у лиц среднего возраста с тревогой и депрессией, обнаруженных при скрининге общей популяции, показало, что ухудшение вербальной памяти характерно для обеих групп, а переключение внимания только при депрессивном расстройстве, особенно большой депрессии, дистимии, и смешанном тревожно-депрессивном расстройстве [83, 84]. В исследовании непосредственно симптомов тревоги у пожилых пациентов не было выявлено связи тревожного расстройства с вербальной памятью и управляющими функциями [85]. Согласно результатам обзора источников посвященных влиянию депрессии и тревожного расстройства на рабочую память и внимание, показано что уровень и переключение внимания нарушены в обоих случаях [86], [87]. Также известно, что для пациентов с мигренью чаще характерны психастенические проявления, поведенческая и эмоциональная лабильность, более высокий риск тревожно-депрессивных расстройств, повышенная чувствительность к воздействию стрессовых факторов, и низкая стрессоустойчивость [88], [89]. Частые приступы мигрени повышают риск развития, тревоги, страха, что соответственно, может привести к формированию тревожно-депрессивного расстройства, с последующим негативным течением цефалгического синдрома и выраженному снижению качества жизни [88], [89]. Ряд исследований показал, что генерализованное тревожное расстройство встречается в 5,3, а социальные фобии – в 3,4 раза чаще у пациентов с мигренью, чем у лиц без мигрени, что подтверждает роль мигрени в развитии тревожных аффективных расстройств [90]. В то же время, некоторые исследования подтвердили более высокий риск тревожного расстройства на фоне мигрени, и выделили неспособность пациента к релаксации, что является одним из главных факторов риска развития выраженных степеней тревоги и ухудшения течения головной боли [91]. На

данный момент, влияние тревожного расстройства на уровень когнитивных функций продолжает обсуждаться, поскольку сохраняется ряд вопросов относительно взаимосвязи тревожного расстройства и когнитивных функций.

Учитывая все вышеуказанное можно предположить, что патогенез когнитивных нарушений при мигрени носит мультифакторный характер, и не может быть объяснен исключительно одной причиной. Не предоставлено убедительных данных о прямой связи инфарктоподобных изменений МР картины и КН у пациентов с мигренью. Наиболее важная роль в развитии когнитивных нарушений, скорее всего, принадлежит сопутствующим эмоциональным аффективным изменениям у пациентов с мигренью, как было указано выше выраженная тревога и беспокойство негативно влияют на когнитивные функции у пациентов с мигренью. Если на основании жалоб пациента можно предположить легкое когнитивное расстройство, целесообразно провести оценку эмоционального статуса, исключить наличие депрессии, повышенной тревожности.

#### **1.4 Роль сосудистых и нейродегенеративных факторов в развитии КН при мигрени**

Доказано, что среди пациентов с мигренью (по сравнению с общей популяцией) чаще встречаются эмоциональные нарушения, а при хронической форме мигрени риск их возникновения существенно выше, чем при эпизодической [71]. Однако, в случае наличия у пожилого пациента факторов риска цереброваскулярных заболеваний, существует высокая вероятность, что КН связаны с ЦВЗ, и представляют собой сосудистые когнитивные нарушения.

В настоящее время, ряд исследований доказал, что в популяции преобладает несколько основных причин деменции. Так, согласно результатам исследований наиболее часто встречается деменция, связанная с болезнью Альцгеймера, хроническим цереброваскулярным патологическим процессом (сосудистая деменция), а также деменция смешанного генеза (сочетание нейродегенеративного и сосудистого процессов) [92]. В соответствии с данными различных эпидемиологических исследований отсутствуют статистически значимые клинически выраженные различия в риске развития снижения когнитивных функций и последующих рисков формирования деменции у пациентов с мигренью и лиц без головной боли [7], [93]. Кроме того, доказано, что с возрастом увеличивалась вероятность развития клинически значимых КН у пациентов с мигренью. Следует отметить, что развитие симптомов депрессии чаще встречалось у мужчин [93]. Также отмечается более высокий риск тяжелых нарушений когнитивных функций у пациентов с сопутствующей соматической патологией, такой как: артериальная гипертензия, сахарный диабет, атеросклероз, патология коронарных артерий, депрессия, травма головы в анамнезе) вне зависимости от наличия мигрени [93]. Сочетание мигрени, соматической патологии и КН может существенно осложнить диагностику, лечение и прогноз течения как цефалгического синдрома, так и сопутствующей патологии. У пожилых людей более вероятно развития КН на фоне ЦВЗ, либо нейродегенеративного заболевания, в отличие от пациентов молодого и среднего возраста. Сохраняется обсуждение роли мигрени, в качестве одного из факторов риска возникновения ишемического инсульта, часть исследований подтверждает, что мигрень выступает в качестве фактора риска ишемического инсульта [94], [95]. Считается, что мигрень с аурой в большей степени увеличивает риск развития ишемического инсульта, однако стоит отметить, что мигренозный инсульт встречается весьма редко – в 0,5–1,5% всех случаев ишемических инсультов



[96], [97]. Таким образом определение мигрени, как значимого фактора риска ишемического инсульта весьма спорно. В данный момент сохраняется дискуссия о патогенезе и роли непосредственно мигрени в формировании ранее указанных инфарктоподобных изменений белого вещества ГМ в качестве возможного фактора риска КН. Доказано, что СКР являются наиболее распространенным проявлением сосудистой мозговой недостаточности. Сосудистые когнитивные нарушения имеют характерные клинические особенности, патогенез и течение, которые позволяют улучшить точность дифференциальной диагностики КН при мигрени, и расстройств когнитивных функций нейродегенеративной природы. Когнитивные нарушения могут быть следствием церебрального атеросклероза или атеротромбоза. Нередко когнитивные нарушения развиваются вследствие кардиоэмболий или артерио-артериальные эмболий, а также являются результатом нарушения взаимоотношений между артериальным притоком и венозным оттоком крови [98]. Известно, что до определенной степени поражения вещества мозга церебральный резерв и компенсаторные возможности позволяют поддерживать когнитивные функции на относительно нормальном уровне. При нарастании объема поражения и последующей декомпенсации отмечается развитие умеренных, а далее и тяжелых когнитивных расстройств. В случае СКР значимым фактором развития снижения когнитивных функций является объем ишемического повреждения головного мозга и его локализация [99]. Постепенное или ступенчатое нарастание выраженности симптомов ухудшения когнитивных функций является следствием множественного инфарктного поражения головного мозга [99]. Для пациентов с сосудистым генезом КН нередко характерны другие признаки очагового поражения ГМ. К таким признакам относят оживление глубоких рефлексов, положительные рефлекссы Бабинского, Россолимо, центральные парезы конечностей, атактические расстройства (сенситивная, мозжечковая и вестибулярная атаксия), рефлекссы

орального автоматизма, оживление нижнечелюстного рефлекса, эпизоды насильственного плача или смеха, замедленность психических процессов [98]. Наличие указанных признаков позволяет предположить сосудистую природу КН у пациента пожилого возраста с факторами риска ЦВЗ. При прогрессирующих сосудистых когнитивных расстройствах в первую очередь страдает регуляция и скорость психических процессов. Клинически данные нарушения часто проявляются в виде снижения беглости мышления и речи, импульсивности, инертности, трудности при освоении новой программы действий. У значительной части пожилых пациентов к расстройствам когнитивных функций может привести церебральная гипоперфузия, которая является следствием избыточной гипотензивной терапии, брадикардии в ночное время или ортостатической гипотензии. Наиболее тяжелое и значительное снижение высших мозговых функций отмечено у пациентов с сочетанным сосудистым и нейродегенеративным компонентом [100]. В соответствии с результатами исследований доказано, что в случае сосудистой деменции более чем у половины пациентов отмечаются маркеры сопутствующих дегенеративных изменений [100]. Общность факторов риска цереброваскулярной недостаточности и нейродегенеративного поражения головного мозга позволяет объяснить сочетаемость их роли в развитии снижения когнитивных функций. Основными общими факторами риска в данном случае являются: пожилой возраст, сердечно-сосудистые заболевания, наследственная отягощенность, сахарный диабет, ожирение и др. [98]. При диагностике сосудистых когнитивных нарушений следует использовать данные клинического, нейропсихологического и неврологического обследований, а также результаты магнитно-резонансной или компьютерной томографии головного мозга. Анамнез, характер течения заболевания, наличие факторов риска цереброваскулярных патологий, а также временная связь КН с сосудистой патологией головного мозга, являются наиболее значимыми аспектами при выяснении сосудистого генеза

когнитивных расстройств [98]. Доказано, что у пациентов молодого и среднего возраста жалобы на ухудшение памяти, рассеянность, снижение уровня внимания в большинстве случаев вызваны сопутствующими аффективными (тревожное расстройство, депрессия) нарушениями. Однако, следует отметить, что у части пациентов данной возрастной категории нарушения когнитивных функций являются последствиями органического поражения головного мозга (перенесенного инсульта, рассеянного склероза) [40].

Таким образом, наличие факторов риска ЦВЗ у пациентов пожилого возраста с большей вероятностью указывает на сосудистый генез КН (СКР), выраженные тяжелые нарушения памяти, деменция предполагают наличие нейродегенеративного фактора в развитии КН. Однако жалобы на ухудшение когнитивных функций и трудности запоминания информации у пациентов с мигренью молодого и среднего возраста без факторов риска сосудистых КН, позволяют выдвинуть гипотезу о взаимосвязи расстройств когнитивных функций с иными причинами. Представленные выше данные, а также результаты ряда исследований позволяют предположить связь когнитивных нарушений у пациентов с мигренью с эмоционально-аффективными нарушениями (у пациентов всех возрастных групп), а также с сочетанным нейродегенеративным или сосудистым поражением головного мозга (у пациентов пожилого возраста, а также у лиц с факторами риска СКН) [92].

### **1.5 Тактика ведения пациентов с хронической мигренью и коморбидными расстройствами**

Основными целями при проведении лечения мигрени являются снижение частоты, интенсивности, длительности приступов ГБ и, как следствие, улучшение качества жизни и социальной адаптации пациентов. Доказано, что ведение пациентов с мигренью требует

мультидисциплинарного подхода и включает в себя фармакологические и нелекарственные методы терапии, коррекцию коморбидных нарушений (в т.ч. тревоги и депрессии), сопутствующей соматической патологии и хронических болевых синдромов. В настоящее время при терапии мигрени используются комбинированные методы лечения, к которым относят стандартные, дополнительные и альтернативные. В состав стандартных методов терапии мигрени входят стандартная фармакотерапия, образовательная программа для пациентов с головной болью, к альтернативным методам относят дополнительную или альтернативную фармакотерапию, поведенческую терапию [13], [14], [15], [101], [102], [103]. Как и при других первичных формах цефалгии при мигрени перед непосредственным назначением терапии необходимо провести образовательную беседу с пациентом. Основными направлениями в разъяснительной беседе с пациентом являются разубеждение пациента в наличии органической патологии лежащей в основе цефалгии (разъяснение доброкачественной природы головной боли и нецелесообразности дополнительных инструментальных исследований), определение основных провокаторов приступов цефалгии, и их роли, факторов риска хронизации болевого синдрома (злоупотребление лекарственными средствами, коморбидных нарушений (в том числе психических), чрезмерного использования кофеина и др.) и необходимости их избегать, рекомендации по изменению образа жизни (преодоление стресса и жизненных конфликтов, обучение методам психологической релаксации и др.). Одним из самых важных моментов на начальном этапе терапии мигрени является образование пациента относительно его заболевания [14], [104], [105], [106], [107]. Согласно результатам исследований по эффективности различных подходов к лечению и профилактике мигрени, было показано, что клиническая эффективность применения нелекарственных методов терапии мигрени, не уступает стандартной фармакотерапии. Кроме того, в некоторых случаях

нелекарственные терапевтические методы могут быть использованы в качестве монотерапии [101], [103]. После установления диагноза, врачу необходимо провести с пациентом беседу посвященную причинам цефалгии, факторам провоцирующим приступы болевого синдрома, а также о прогнозе заболевания и возможностях современных фармакологических и нелекарственных методов терапии головной боли [14], [104], [105], [106], [107], [108]. На данный момент в рамках комбинированной терапии мигрени существует три наиболее значимых направления: нелекарственные методы терапии, стандартная фармакотерапия мигрени, профилактическое лечение мигрени [108]. Стандартная фармакологическая терапия мигрени назначается пациенту индивидуально, в зависимости от подтипа мигрени и характеристик приступа ГБ (частота приступов, интенсивность и продолжительность приступа), наличие сопутствующих психических нарушений, сочетанной патологии [103], [104], [105], [106]. При назначении фармакологической терапии необходимо учитывать противопоказания, индивидуальную непереносимость лекарственных препаратов, оценку рисков неадекватного ответа на терапию. Лекарственные методы лечения мигрени можно разделить на профилактическую терапию и терапию для купирования приступов ГБ [13], [14], [103]. При назначении пациентам терапии для эффективного купирования приступов ГБ необходимо дать пациенту советы по адекватному приему лекарственных препаратов в зависимости от типа и характеристик мигрени, индивидуальных особенностей пациента; пациентам с частыми приступами мигрени (более 8-10 в месяц), либо с ХМ разъяснить риск развития лекарственно-индуцированной ГБ при злоупотреблении обезболивающими препаратами [14], [107]. Согласно современным международным рекомендациям по терапии приступов мигрени наиболее важная задача при назначении abortивной терапии, это непосредственно купирование болевого синдрома и сопутствующих симптомов, а также полное восстановление полноценной повседневной активности пациента

[108]. В соответствии с международными рекомендациями для купирования приступа мигрени применяются препараты из различных фармакологических групп – препараты эрготамина и триптаны, комбинированные анальгетики, простые анальгетики и НПВС [108], [109]. Триптаны (селективные агонисты 5-НТ1D, 5-НТ1В-серотониновых рецепторов) являются специфическими средствами для купирования приступа мигрени. Основой клинического действия триптанов при купировании приступа мигрени является их способность блокировать высвобождение кальцитонин-ген-родственного пептида и субстанции P из тригеминальных афферентов, а также вазоконстрикторное действие в отношении расширенных краниальных сосудов. Воздействие на 5НТ1В-рецепторы в стенке сосудов обеспечивает вазоконтракцию, в то время как локализованные на пресинаптической мембране тригеминальных ноцицепторов 5-НТ1D-рецепторы принимают участие в регуляции выброса вазоактивных нейропептидов. Таким образом, триптаны способны устранить не только непосредственно приступ головной боли, но и другие симптомы, такие как тошнота, рвота, фотофобия и фонофобия, что отличает их действия НПВС [109]. Согласно результатам большинства клинических исследований наиболее высокая эффективность приема суматриптана отмечена в начальной фазе приступа, когда головная боль слабая или умеренная [108], [109]. Ранее было продемонстрировано, что триптаны не эффективны при любых других формах головной боли (головная боль напряжения, лекарственно-индуцированная головная боль), а показаны исключительно для купирования приступа мигрени. Таким образом, в случае наличия у пациента сразу нескольких разных форм головной боли, крайне важно становится умение пациента различать непосредственно приступ мигрени от других эпизодов цефалгии. В случае подозрения на наличие нескольких типов головной боли врач должен в процессе сбора анамнеза и жалоб пациента задать пациенту ряд вопросов касающихся самой клинической картины болевого синдрома (или

нескольких), и провести грамотную дифференциальную диагностику с использованием критерием рекомендованных МКГБ [110].

При наличии у пациента приступов цефалгии слабой или умеренной интенсивности, и продолжительностью не более одного дня целесообразно назначение простых или комбинированных анальгетиков (НПВС, парацетамол) [111].

Одной из наиболее перспективных групп лекарственных средств в терапии мигрени являются, фармакологические средства, оказывающие воздействие на CGRP (кальцитонин-ген связанный пептид), который является нейропептидом воздействующим на рецепторы локализованные в стенке менингеальных артерий, тройничном ганглии, околоводопроводном сером веществе, окончании тройничного нерва. Кроме того указанные рецепторы расположены также в иных областях мозга участвующих в патогенезе мигрени [112]. Известно, что в момент приступа мигрени формируется значительный выброс CGRP, на основании полученных данных был разработан новый класс препаратов терапии мигрени – джепанты [112], [113]. В данную группу препаратов, в настоящее время входят два препарата: ольцеджепант (BIBN4096BS, для внутривенного введения) и телкаджепант (МК-0974, для перорального приема). Во второй фазе клинических исследований Ольцеджепант продемонстрировал хорошую переносимость и высокую эффективность купирования приступа мигрени. Телкаджепант показал высокую эффективность и хорошую переносимость в третьей фазе испытаний. По данным крупного мультицентрового рандомизированного контролируемого исследования, эффективность телкаджепанта (300 мг) была выше, чем золмитриптана (5 мг.) и плацебо. Однако побочное действие телкаджепанта в виде повышения уровня печеночных трансаминаз, не позволяет рассматривать данный препарат, как средство для профилактики приступа ГБ [113].

Показанием к назначению профилактической терапии является клиническая картина, когда количество дней с головной болью достигает 15 и более в месяц, на протяжении более 3 месяцев, при этом цефалгия соответствующая клиническим критериям мигрени наблюдается не менее 8 дней в месяц, на фоне высокой продолжительности приступа. Коморбидные нарушения в межприступном периоде, которые снижают качество жизни (депрессия, тревога, инсомния), также выступают показанием к назначению превентивной терапии [14], [15], [18], [104], [105], [106], [110]. Наличие противопоказаний к abortивному лечению мигрени, либо его непереносимость также служат показанием к назначению профилактической терапии мигрени. Также приступы ГБ, во время которых существует риск возникновения перманентной неврологической симптоматики (гемиплегическая мигрень) являются одним из показаний к назначению профилактического лечения [15], [18], [110]. В случае наличия показаний назначается адекватная лекарственная и нелекарственная превентивная терапия, достаточной продолжительности (4-12 месяцев). Превентивное лечение должно быть направлено на снижение частоты дней с ГБ, лечение коморбидных нарушений и предотвращение хронизации ГБ [14], [15], [18], [110]. Также одной из главных задач профилактической терапии является снижение интенсивности приступов, частоты приема и доз обезболивающих и на улучшение качества жизни пациентов.

При назначении превентивной терапии необходимо заранее ориентировать пациента на реалистичные результаты лечения: при эффективном профилактическом лечении после 3 месяцев число дней с головной болью снижается на 50% или более от исходного уровня [14], [15], [18], [114].

Информирование пациента о выбранных препаратах превентивной терапии, их механизмах действия в отношении головной боли, а также обоснованность их применения необходимо, с целью повышения комплаентности.



Нередко у пациентов вызывают вопросы и предубеждения по поводу приема антидепрессантов и антиконвульсантов. Пациенты с первичными ГБ после назначения лечения должны находиться под наблюдением терапевта или невролога на протяжении 4-12 месяцев (в зависимости от тяжести течения ГБ). Повторные, в т.ч. телефонные визиты для оценки эффективности и коррекции терапии проводятся 1 раз в 2-3 мес.

К наиболее эффективным фармакологическим препаратам рекомендованным для профилактики мигрени относятся  $\beta$ -блокаторы, антагонисты рецепторов ангиотензина II (Кандесартан), антиконвульсанты, ботулинический токсин типа А. Также в качестве средств профилактики приступов мигрени используют препараты из группы антидепрессантов [14], [15], [115], [116], [117], [118], [119], [120], [121], [122]. При лечении ХМ, большинство препаратов, используемых для профилактики приступов мигрени, не продемонстрировали высокой эффективности у пациентов с ХМ. В настоящее время в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях только топирамат и ботулотоксин А показали свою эффективность как средства превентивной терапии ХМ [115], [116], [117], [118], [119], [120], [121], [122]. Бета-блокаторы (метопролол 50–200 мг/сут, пропранолол 40–240 мг/сут), блокатор кальциевых каналов (флунаризин 5–10 мг/сут), антиконвульсанты (топиромат 25–100 мг/сут, вальпроат 500–1800 мг/сут) относятся к препаратам первого выбора превентивной терапии мигрени. К профилактическим препаратам второго выбора относятся amitриптилин (50–150 мг/сут), венлафаксин (75–150 мг/сут). Также в качестве препаратов для профилактики приступов мигрени применяются флуоксетин, дулоксетин, верапамил, габапентин, прегабалин [101].

При решении вопроса о назначении лекарственных средств необходимо учитывать имеющиеся коморбидные расстройства (чаще всего тревожный синдром, депрессия, инсомния), сопутствующую соматическую патологию (сахарный диабет, ожирение, артериальную гипертензию и т.д.),

совместимость выбранного средства с другими применяемыми по медицинским показаниям препаратами, побочные эффекты и переносимость лекарственных средств. Кроме того, врач при назначении лекарственных средств должен учитывать предшествующий опыт фармакологической терапии мигрени. В случае недостаточной эффективности от проводимого лечения необходимо пересмотреть выбор препарата. Одним из критериев эффективности лечения является уменьшение количества обезболивающих препаратов, применяемых для купирования мигрени.

Нелекарственные методы превентивной терапии мигрени включают в себя указанные ранее образовательные беседы (индивидуальные или в виде «школы» для пациентов с мигренью), когнитивно-поведенческая терапию, биологическую обратную связь, метод релаксации, майндфулнесс (терапия осознанности, или просветления). Следует отметить высокую эффективность нелекарственных методов профилактической терапии в отношении коморбидных нарушений эмоционально-аффективного спектра (тревога и депрессия), однако при тяжелых эмоционально-личностных/соматоформных расстройствах показана консультация психиатра [14], [101], [102], [103]. Для пациентов с мигренью, в рамках образовательной программы проводятся специальные школы для пациентов с головной болью (в том числе с мигренью), а также разрабатываются информационные материалы, брошюры и онлайн-ресурсы в интернете [124], [125]. Согласно результатам зарубежных (европейских и американских) эпидемиологических исследований, на сегодняшний день значительно возросла частота использования нелекарственных методов профилактики и лечения мигрени [126], [127], [128]. В настоящее время альтернативные и дополнительные методы терапии мигрени широко используются в специализированных клинических центрах лечения цефалгии, а также включены в междисциплинарные программы лечения мигрени [128]. В лечении и профилактике мигрени целесообразно

использование стандартной, дополнительной и альтернативной терапии в рамках междисциплинарных программ [14], [126], [127], [128].

Использование в лечении мигрени методов когнитивно-поведенческой терапии позволяет существенно уменьшить катастрофизацию боли, изменить неправильное болевое поведение (сменить стратегию преодоления боли), нормализовать образ жизни пациента и обучить его наиболее эффективным способам предупреждения приступов цефалгии [129].

Когнитивно-поведенческая терапия часто позволяет устранить психологические и социальные факторы, влияющие на головную боль. Наиболее эффективно сочетание КПТ и стандартной фармакотерапии, с высокой эффективностью в отношении частоты приступов мигрени [130], [131]. Также при лечении мигрени применяют метод биологической обратной связи, чаще используется температурная и электромиографическая, в более редких случаях электроэнцефалографическая биологическая обратная связь [66], [102]. Главной целью данного метода терапии является снижение уровня физического и эмоционального напряжения, а также обучение пациента регулировать определенные реакции своего организма. Основой биологической обратной связи являются техники релаксации. Регулярное использование упражнений и техник, основанных на методе релаксации, позволяет купировать или выраженно уменьшить интенсивность уже возникшего приступа мигрени. Одной из наиболее эффективных комбинаций в лечении мигрени, это сочетание релаксации и методов биологической обратной связи [66], [102].

В течение последних нескольких лет в терапии мигрени успешно применяется новое направление когнитивной терапии, основанной на осознанности (терапия осознанности, майндфулнесс от англ. Mindfulness-based cognitive therapy). Результаты исследований демонстрируют высокую эффективность методов терапии осознанности в отношении

продолжительности приступа ГБ, частоты эпизодов мигрени, ухудшения трудоспособности пациента. Кроме того, в результате проводимой терапии отмечен положительный эффект на некоторые когнитивные функции (такие как внимание и скорость психических процессов) [66], [132].

«Mindfulness-based cognitive therapy» у пациентов с хронической мигренью позволяет выраженно снизить частоту возникновения приступов головной боли, существенно улучшить эмоционально-психологическое состояние и повысить трудоспособность пациентов [133]. Согласно результатам исследований, в настоящее время проводятся дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования с целью определения оптимальных терапевтических программ, сравнения эффективности когнитивной терапии, основанной на осознанности, с другими поведенческими методами, установления длительности положительного эффекта нового вида поведенческой терапии [134]. Таким образом снижение частоты приступов мигрени, коррекция имеющихся коморбидных нарушений эмоционально-аффективного характера, устранение и/или коррекция сердечно-сосудистых факторов риска (артериальная гипертензия, мерцательная аритмия, атеросклероз, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение, гиподинамия, избыточная масса тела) при их наличии, проведение когнитивного тренинга (в случае уже развившихся КН сосудистого или нейродегенеративного генеза) [135].

С целью снижения частоты приступов мигрени показано назначение профилактической терапии, при назначении которой необходимо учитывать эмоциональные нарушения и сопутствующие заболевания. В профилактическую терапию мигрени входят как стандартная фармакотерапия, так и нелекарственные методы, включающие в себя образовательные беседы и обучающие пациента техники, биологическую обратную связь, метод релаксации, майндфулнесс [66].

## **1.6 Ведение пациентов с мигренью, коморбидными КН и лейкоэнцефалопатией в России**

Согласно данным отечественных исследований в настоящее время в РФ отмечается крайне высокая потребность населения в грамотной специализированной и доступной помощи при головных болях (в том числе при мигрени). Ранее, с целью изучения распространенности жалоб на головную боль среди отечественного населения, к опросу было привлечено 703 участника из различных регионов России. Согласно полученным данным 52,2% респондентов отмечали постоянную или эпизодическую головную боль, которая выражено ухудшала качество жизни, и влияла на трудоспособность опрошенных. При этом за медицинской помощью обратилась только половина опрошенных респондентов [136], [137], [138].

В соответствии с полученными данными, наиболее распространенными причинами плохой обращаемости к врачам-специалистам являются: низкий уровень доверия к врачам (81,6% респондентов); недостаточная доступность специалистов по диагностике и лечению головной боли (59,7%); отсутствие выраженной необходимости в консультации (47,4%); страх обнаружения тяжелого заболевания (19,2%) [136], [137], [138]. Кроме того, ранее было доказано, что головная боль напряжения и мигрень являются одними из наиболее значимых диагностических проблем для врачей общей практики и неврологов [139], [140]. В отечественном здравоохранении существует выраженная гипердиагностика вторичных форм головной боли, проведенное в 2005-2006 годах исследование продемонстрировало избыточную диагностику вторичных форм головной боли. Однако последующее более подробное обследование пациентов цефалгологом и оценка клинической картины головной боли в соответствии с международными диагностическими критериями значительно изменили трактовку этиологии цефалгии у данной категории пациентов. Так у 86% пациентов были выявлены различные первичные формы головной боли: 51% пациентов

страдали хронической мигренью, 22% испытывали хроническую головную боль напряжения, смешанный характер головной боли был отмечен у 13% обследованных [139]. Кроме того, высокая распространенность ошибочной диагностики первичных форм цефалгии была продемонстрирована результатами более нового отечественного исследования показателей качества оказания медицинской помощи пациентам с головной болью [140]. Согласно результатам данного исследования, среди 266 пациентов с мигренью, только в 33 (12,4%) клинических случаях был поставлен правильный диагноз. Так «синдром вегетативной дистонии» был поставлен 42,5% пациентов, диагноз «остеохондроз шейного отдела позвоночника» был поставлен 25,9% обследованных. Также одними из наиболее частых неправильных диагнозов были: «внутричерепная гипертензия» (отмечена у 8,6% пациентов), «дисциркуляторная энцефалопатия» (поставлена 4,1%) [140]. В соответствии с результатами опроса врачей из различных регионов России, порядка 40% при постановке диагноза цефалгии не применяют на практике разработанные критерии МКГБ, и, следовательно, не используют на практике наиболее современные и актуальные международные рекомендации и разработанные методы терапии головной боли, в том числе мигрени [138]. Среди значительного количества отечественных специалистов сохраняется ошибочное предположение, что наиболее частая причина ГБ – различные органические патологии [141]. Так около 27% опрошенных врачей рассматривают дисциркуляторную энцефалопатию, как наиболее частую причину хронической головной боли [138]. Частое использование в отечественной практике дополнительных методов обследования (КТ, МРТ и т.д.) обусловлено тем, что многие российские специалисты рассматривают цефалгию, как симптоматическую форму головной боли [138], [140], [141].

В большом количестве отечественных литературных источников головная боль еще на ранних стадиях заболевания расценивается, как один из симптомов хронической ишемии головного мозга (ХИГМ/ДЭП), в итоге

приводит к указанной ранее гипердиагностике вторичных форм головной боли и неправильному лечению [142]. Данное ошибочное предположение возникло давно и сохраняется без изменения в значительном количестве отечественных книг и статей, кроме того множество врачей в нашей стране продолжают считать, что хроническая ишемия головного мозга проявляется именно головной болью, что приводит к ошибочной диагностике, назначению неэффективного лечения, а также к неверному информированию пациента о причинах, прогнозе и реальной тяжести заболевания [143]. Несмотря на это в настоящее время нет убедительных доказательств того, что ГБ – характерные проявления ХИГМ. Согласно результатам обследования 90 пациентов (из них 76 женщин и 14 мужчин) в возрасте 23-78 лет (средний возраст – 46,7 лет) с хронической ежедневной головной болью, было показано, что большинство пациентов, которым был поставлен диагноз хронической ишемии головного мозга, страдают первичными формами цефалгий [72]. Согласно полученным данным, ошибочный диагноз хронической ишемии головного мозга в возрастной группе пациентов старше 45 лет (ДЭП), был поставлен в подавляющем большинстве случаев (91%). После проведенного обследования и выявления клинических форм головной боли, всем 90 пациентам с хронической ежедневной головной болью была назначена комбинированная терапия, включающая в себя оптимизацию фармакотерапии, программу по образованию пациента относительно его заболевания, обучение техникам релаксации, когнитивно-поведенческую терапию и лечебную гимнастику. Согласно результатам данного исследования, грамотная диагностика цефалгии и применение рекомендованного комбинированного лечения привело к быстрому достижению положительного клинического эффекта в большинстве описанных наблюдений. Стоит также отметить, что до этого большинство пациентов в течение длительного времени получали неэффективную терапию от ХИГМ (ДЭП) [72].

В настоящее время все еще сохраняется недостаточно качественная информированность врачей о мигрени, что подтверждается тем, что пациентам с мигренью часто ставят неверный диагноз ХИГМ (ДЭП), даже в случае классических проявлений заболевания [88]. В среднем и пожилом возрасте приступы мигрени могут приобретать нетипичные проявления: неппульсирующий характер, двусторонность, диффузность, отсутствие рвоты, существенной тошноты, фотофобии и фонофобии [144]. Ошибочная диагностика ЦВЗ у пациентов с мигренью старше 45 лет гораздо выше, поскольку в реальной клинической практике жалобы пациентов среднего и пожилого возраста, страдающих мигренью, на головную боль, нарушение памяти и сна часто расцениваются как проявление хронического ЦВЗ.

Кроме того, дополнительные диагностические трудности, способные привести к постановке ошибочного диагноза, вызваны сходством выявляемых при МРТ структурных изменений вещества мозга у пациентов с хронической мигренью, с ЦВЗ. Таким образом, выявляемые у пациентов с хронической мигренью изменения белого вещества по данным МРТ отчасти обуславливают гипердиагностику ХИГМ среди пациентов с мигренью.

В настоящее время, проведено недостаточное количество отечественных исследований, посвященных изучению качества оказания медицинской помощи пациентам с мигренью и нарушениями когнитивных функций.

Согласно данным проведенных исследований сохраняется неудовлетворительный уровень помощи пациентам с мигренью. Так лишь 6% пациентов принимали триптаны в качестве abortивной терапии, при этом 11% обследуемых получали препараты, вообще не показанные для купирования приступа цефалгии (туда вошли препараты из группы спазмолитических средств, седативные и гипотензивные препараты).

Следует также отметить, что показанную адекватную профилактическую фармакотерапию получали всего 2,3% (среди всех пациентов которым она



была необходима) [140]. Согласно данным опроса 208 специалистов работающих в различных регионах России показано, что приблизительно в трети случаев (около 30%) профилактическая терапия мигрени проводится нерегулярно, либо вообще не назначается, что часто ухудшает течение заболевания [141]. Следует также отметить, что в профилактической терапии мигрени в 22% случаев используются НПВС, а также вазоактивные и нейрометаболические препараты. Также, при назначении превентивной терапии мигрени, в 74% случаев назначаются антидепрессанты, бета-блокаторы были рекомендованы в 63%, антиконвульсанты применяют в 26% случаев. Однако, авторы исследования отмечают, что большинство назначенных профилактических препаратов входят в фармакотерапию второго ряда. Также стоит отметить, что согласно данным исследования, в 20,8% случаев антидепрессанты рекомендуются пациентам в качестве «препаратов для купирования приступа мигрени» [141].

Несмотря на обсуждаемые выше недостатки и проблемы, в последнее время в странах постсоветского пространства и в отечественной практике отмечается скорее положительная тенденция в сфере оказания медицинской помощи пациентам с головной болью, улучшается качество диагностики и терапии цефалгии [88], [145], [146]. Так согласно инициативе РОИБ за последние несколько лет на территории России было открыто 10 мультидисциплинарных центров головной боли. При этом все еще не проводится большого числа отечественных исследований, посвященных междисциплинарному подходу к терапии головной боли, а также проведено мало исследований по программам лечения соответствующим международным рекомендациям.

Сохраняется недостаточное количество отечественных исследований по поводу нелекарственных методов терапии мигрени и коморбидных нарушений ВПФ [14], [148], [149].

В настоящее время проведено мало исследований, посвященных КН у пациентов с мигренью и признаками поражения белого вещества по данным МРТ. Также мало изучены причины КН у пациентов с мигренью, имеющих признаки лейкоэнцефалопатии по данным МРТ, что и было основанием для настоящего исследования.

## ГЛАВА 2. Пациенты и методы исследования

### Пациенты

В исследование включались пациенты, соответствующие всем следующим критериям:

- 1) мужчины или женщины от 18 до 65 лет;
- 2) наличие любой формы мигрени;
- 3) удовлетворительное состояние здоровья по оценке исследователя;
- 4) наличие инфарктоподобных, бессимптомных изменений белого вещества по данным МРТ
- 5) желание и возможность пациента выполнять указания исследователя при проведении нейропсихологического обследования.

В исследование не включались пациенты, у которых выявлялся хотя бы один из следующих критериев:

- 1) тяжелое соматическое заболевание;
- 2) хроническое соматическое заболевание в стадии обострения или декомпенсации;
- 3) тяжелое психическое заболевание, которое требует лечение в психиатрическом стационаре;
- 4) тяжелое неврологическое заболевание;
- 5) конкурирующий по своей выраженности болевой синдром другой локализации;
- 6) хроническое или тяжелое инфекционное заболевание;
- 7) онкологическое заболевание;
- 8) беременность
- 9) наличие иной патологии или состояний, приводящих к аналогичным изменениям белого вещества головного мозга по данным МРТ (РС,

гипертоническая болезнь, цереброваскулярные заболевания, системные аутоиммунные заболевания и т.д.)

10) возраст 18<или >65 лет.

При выявлении в ходе проведения исследования хотя бы одного из перечисленных критериев исключения пациенты досрочно исключались из исследования.

Все пациенты наблюдались в Клинике нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Диагноз клинической формы головной боли (хроническая мигрень, эпизодическая мигрень, лекарственно-индуцированная головная боль, головная боль напряжения) устанавливался в соответствии с критериями МКГБ-3 [146].

В исследование вошли 50 пациентов (42 женщин и 8 мужчин) 20-64 лет (средний возраст  $41,9 \pm 11,9$  лет) с различными формами мигрени. У всех пациентов по данным МРТ выявлены изменения белого вещества головного мозга разной степени выраженности. 40 практически здоровых, сопоставимых по полу и возрасту 20-64 лет (13 мужчин и 27 женщин) (средний возраст  $42,6 \pm 12,0$  лет) составили группу сравнения. Цефалгический синдром был основной жалобой пациентов при обращении к неврологу.

Всем пациентам назначено комбинированное лечение соответственно форме мигрени. Все пациенты с ХМ получали профилактическое лечение и терапию для купирования приступов, а также рекомендации по изменению образа жизни. Эффективность лечения в отношении коморбидных когнитивных нарушений оценивалась с помощью оценки клинико-психологических параметров через 3 и 6 месяцев наблюдения. На протяжении всего периода наблюдения выполнялся контроль, анализ и корректировка комплаентности (регулярности выполнения рекомендаций по соблюдению профилактической фармакотерапии и адекватному

купированию приступов цефалгии, образу жизни и режиму труда и отдыха, по занятиям релаксацией и лечебной гимнастикой, а также по поведенческим навыкам и стратегиям преодоления боли).

Комплаентность оценивали, как высокую (полное регулярное соблюдение всех рекомендаций), среднюю (практически регулярное соблюдение всех указанных рекомендаций), низкую (нерегулярное выполнение всех указанных рекомендаций). Всем пациентам был выполнен сравнительный анализ среднего количества дней головной боли в месяц до лечения, через 3 и 6 месяцев.

### **Методы исследования**

Всем пациентам был проведен подробный сбор анамнеза заболевания, учитывающий следующие параметры:

- 1) Описание клинической картины головной боли: интенсивность приступов, характер, локализация, продолжительность боли, частота возникновения; наличие сопутствующих симптомов головной боли (при наличии нескольких видов головной боли характеристики каждой из них описывались отдельно);
- 2) Наличие факторов, провоцирующих и облегчающих головную боль;
- 3) Особенности течения головной боли (дебют эпизодов головной боли, начало периода хронизации головной боли);
- 4) Наследственная отягощенность в плане головной боли;
- 5) Диагнозы поставленные пациенту в связи с головной болью, которые были ранее;
- 6) Данные ранее проведенных обследований по поводу цефалгии;
- 7) Принимаемая ранее для лечения головной боли терапия и ее клиническая эффективность;

- 8) Данные о принимаемых для купирования приступов головной боли препаратов (названия, частота приема и дозировка);
- 9) Наличие иных жалоб;
- 10) Сопутствующие заболевания и проводимая сопутствующая терапия;
- 11) Наличие болей другой локализации;
- 12) Названия, дозы и частота приема препаратов, которые пациент использовал по поводу болей другой локализации;
- 13) Наследственный анамнез по соматическим, неврологическим и психическим заболеваниям;

У всех пациентов были определены параметры социальной и личной жизни на текущий момент:

- 1) Уровень образования: среднее общее, среднее специальное, высшее, несколько высших
- 2) Трудовая деятельность: учащийся, работающий, не работающий;
- 3) Семейное положение: женат/замужем; разведен/разведена; вдовец/вдова; есть постоянный партнер; одинок/одинока;

Всем пациентам проводились соматическое и неврологическое обследования. Для клинико-психологической оценки использовались следующие шкалы и опросники:

- 1) Для оценки когнитивных функций использовались тест 12 слов (непосредственное и отсроченное воспроизведение) применялся для оценки первичного запоминания
- 2) Тест литеральных и категориальных ассоциаций
- 3) тест Бентона с целью оценки зрительной памяти
- 4) тест Мюнстерберга применяемый для определения уровня внимания
- 5) МоСА (Монреальская шкала оценки когнитивных функций) применяется для комплексной оценки когнитивных функций, если пациент получил 26 и более баллов, то его когнитивные функции в норме.

- 6) ТМТ (части А и В), Digit symbol, цветовой тест Струпа.
- 7) Визуальная аналоговая шкала (ВАШ), применяемая для оценки интенсивности боли, где 0 баллов – отсутствие боли, 10 – нестерпимая боль.
- 8) Шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory), применяемая для выявления и оценки выраженности симптомов депрессии. Результаты шкалы депрессии Бека оценивались следующим образом: 0-9 баллов – отсутствие депрессивных симптомов, 10-15 – легкая депрессия (субдепрессия), 16-19 – умеренная депрессия, 20-29 – выраженная депрессия, 30-63 – тяжелая депрессия [110].
- 9) Шкала оценки депрессии Центра эпидемиологических исследований (CES-D), применяемая для выявления и оценки выраженности симптомов депрессии. Результаты шкалы CES-D оценивались следующим образом: 0-17 баллов – отсутствие депрессивных симптомов, 18-26 – легкая депрессия (субдепрессия), 27-30 депрессия средней тяжести, 31 балл и выше – тяжелая депрессия
- 10) Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) применяемая для оценки уровней выраженности тревоги и депрессии, при интерпретации баллы тревоги и депрессии суммируются отдельно (для Д и Т), по каждой подшкале (Д и Т) в отдельности: 0-7 баллов норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии) 8- 10 баллов субклинически выраженная тревога /депрессия 11 баллов, и выше клинически выраженная тревога / депрессия.
- 11) Шкала ситуативной и личностной тревожности Спилбергера-Ханина, которая позволяет дифференцированно оценивать тревожность как свойство личности и как состояние, связанное с текущей ситуацией. Результаты оцениваются следующим образом: до 30 баллов – низкая тревожность, 31-45 баллов – умеренная, 46 и более баллов – высокая тревожность [93, 97].
- 12) Всем пациентам был проведен анализ снимков МРТ. Анализ результатов МРТ проводился с помощью детального изучения результатов

нейровизуализации и сопоставления с клиническими характеристиками пациента.

### **Статистический анализ**

Полученные данные до лечения, через 3 и 6 месяцев от начала лечения обрабатывались методами описательной и сравнительной статистики. Описательная статистика была выполнена для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной: при анализе количественных переменных вычислялись среднее арифметическое, стандартное отклонение, среднеквадратичное отклонение, минимальное и максимальное значение, а при анализе качественных переменных - частота и доля (в %) от общего числа. Ряд полученных данных был представлен в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – среднеквадратичное отклонение, которое описывает характерный разброс величины. Статистический анализ осуществлялся в зависимости от распределения выборочной совокупности при помощи непараметрических критериев Манна-Уитни (для сравнения контрольной и экспериментальной групп), Вилкоксона для парных зависимых групп с использованием пакета статистических программ Statistica 12 для Windows. Также с помощью Statistical12 рассчитывались точные величины соответствующей доверительной вероятности ( $p$ ), достоверные различия средних арифметических.

Для выявления значимых факторов, влияющих на когнитивные функции пациентов с мигренью был проведен многофакторный анализ, получены доверительные вероятности ( $p$ ) и проанализированы полученные взаимосвязи между когнитивными функциями и различными факторами (тревогой, депрессией).



### ГЛАВА 3. Собственные исследования

#### 3.1 Клинико-психологическая характеристика пациентов с мигренью до начала лечения в сравнении с контрольной группой

У всех пациентов участников исследования с разными формами мигрени были определены клинические формы головной боли (таблица 1). ХМ страдали 24 (48%) пациентов, ХМ и ХГБН – 4 (8%), мигрень без ауры (ЭМ) и ГБН – 8 (16%). Приступы только мигрени без ауры (ЭМ) наблюдались у 10 (20%) пациентов, сочетание ХМ и ЛИГБ диагностирована у 3 (8%) пациентов. Большинство - 47 (94%) пациентов оценивали интенсивность приступов мигрени в 8-9 баллов по ВАШ.

Таблица 1 - Диагнозы у пациентов с признаками лейкоэнцефалопатии и жалобами на головную боль соответствующую критериям мигрени по МКГБ-3 (n=50)

Диагнозы	Число больных n (%)
Хроническая мигрень	24 (48)
Хроническая мигрень и ХГБН	4 (8)
Мигрень без ауры и ГБН	8 (16)
Мигрень без ауры	10 (20)
ХМ и ЛИГБ	4 (8)

Все 50 пациентов до поступления в клинику нервных болезней обращались в различные медицинские учреждения, а также проходили как стационарное, так и амбулаторное обследование и лечение.

В клинике нервных болезней диагноз хроническая мигрень впервые установлен у 43 (86%) пациентов, коморбидные аффективные нарушения впервые выявлены у 48 (96%) пациентов. До обследования пациентам были поставлены ошибочные диагнозы. На таблице 2 показаны диагнозы пациентов до поступления

в клинику. Наиболее распространенным диагнозом среди пациентов являлась "Дисциркуляторная энцефалопатия" (ДЭП или ХИГМ, Хроническая ишемия головного мозга) - 33 (66%) пациентов. "Синдром вегетативной дистонии" ранее был поставлен 10 (20%) пациентам. Всем 50 пациентов было выполнено МРТ головного мозга, в результате которого обнаружены ранее описанные изменения. Во всех представленных случаях ранее имела место ошибочная интерпретация выявленных изменений на МРТ, и все пациенты получили неправильную информацию о связи головной боли и органической патологии. Большинство изменений описаны были как «мелкоочаговые изменения вероятнее сосудистого генеза», и были интерпретированы как признаки ишемического поражения головного мозга. Таким образом, у пациентов до обращения в клинику сложилась ложная картина о связи головной боли и ишемического поражения ГМ.

Таблица 2 - Ранее установленные диагнозы у пациентов с мигренью и изменениями (n=50)

<b>Диагноз до обследования</b>	<b>Число пациентов (n)(%)</b>
Дисциркуляторная энцефалопатия	33 (66)
Синдром вегетативной дистонии	10 (20)
Мигрень без ауры	4 (8)
Хроническая мигрень	3 (6)

Пациенты до обращения в клинику получали различное лечение в соответствии с ранее поставленным диагнозом, либо принимали препараты самостоятельно, преимущественно пациенты получали простые анальгетики, НПВС, нейрометаболические, вазоактивные и витаминные препараты. Более подробно указанные данные описаны в таблице 3. Периодическое, нестабильное улучшение (в течение 1-2 месяцев) отмечали 8 человек (16%), остальные 84% не заметили существенных улучшений в самочувствии. Часть пациентов (13 человек) 26% помимо указанной терапии самостоятельно принимали триптаны, а также получали терапию антидепрессантами, антиконвульсантами или бета-

блокаторами, при этом длительного существенного улучшения состояния пациенты не отмечали.

Таблица 3 - Терапия, принимаемая пациентами с мигренью и признаками лейкоэнцефалопатии, до госпитализации (n=50)

Принимаемая группа препаратов	Число пациентов (n)(%)
Простые анальгетики	40 (80)
НПВС	43(86)
Нейрометаболические препараты	24(48)
Вазоактивные препараты	30(60)
Витамины	45(90)
Специализированная терапия мигрени(триптаны, антиконвульсанты)	13 (26)

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

Все 50 пациентов в качестве одной из жалоб отмечали ухудшение когнитивных функций в виде снижения памяти на текущие события, трудности запоминания информации, необходимости создавать себе заметки, сложность концентрации на выполнении задачи, снижения скорости обработки информации. Часть пациентов – 16 (32%), предполагали наличие связи между головной болью, изменениями МРТ, и КН. Среди всех пациентов только 24% (12 пациентов) отмечали наличие тех или иных аффективных нарушений, остальные пациенты прямых жалоб на эмоциональные нарушения не предъявляли, однако при более подробном опросе отмечали изменения в аффективных функциях. Коморбидные эмоционально-аффективные нарушения, представленные тревогой и депрессией, были выявлены у всех 50 пациентов. Ранее ни один пациент не получал

информацию о природе и причинах головной боли, а также о возможных причинах когнитивных нарушений.

При анализе результатов МРТ у большинства пациентов (78%) наблюдалось преимущественное поражение перивентрикулярного белого вещества и белого вещества глубинных отделов, схожее с церебральной гипоперфузией. Признаки церебральной микроангиопатии соответствующие 1 степени по шкале Fazekas (преимущественное в виде единичных очагов микроангиопатии) выявлены у 94% (47) обследованных. У 6%(3) обнаружены признаки выраженного лейкоареоза с тенденцией к слиянию, что соответствует 2 степени по шкале Fazekas. Более подробно выявленные МР-изменения представлены на Таблице 4. Все обнаруженные изменения носят неспецифический характер и не несут диагностической ценности.

Таблица 4 - Изменения, выявленные при МРТ исследовании у пациентов с мигренью

<b>Параметры</b>	<b>Число пациентов</b>	<b>%</b>
Единичные очаговые изменения белого вещества головного мозга (до 3 очагов)	47	94%
Множественные очаговые изменения (соответствующие 2 степени по шкале Fazekas)	3	6%
Расширение желудочков	3	6%
Расширение субарахноидальных пространств	6	12%
Гидроцефалия	4	8%
Ангиома	1	2%

При проведении анализа не выявлено статистически значимой связи между частотой и интенсивностью приступов ГБ по степени повреждения белого вещества ГМ по данным МРТ и данным ВАШ ( $p>0,05$ ) (рисунок 1 и 2 соответственно). При проведении неврологического осмотра и подробном опросе пациентов не было выявлено клинических признаков очаговой неврологической симптоматики.

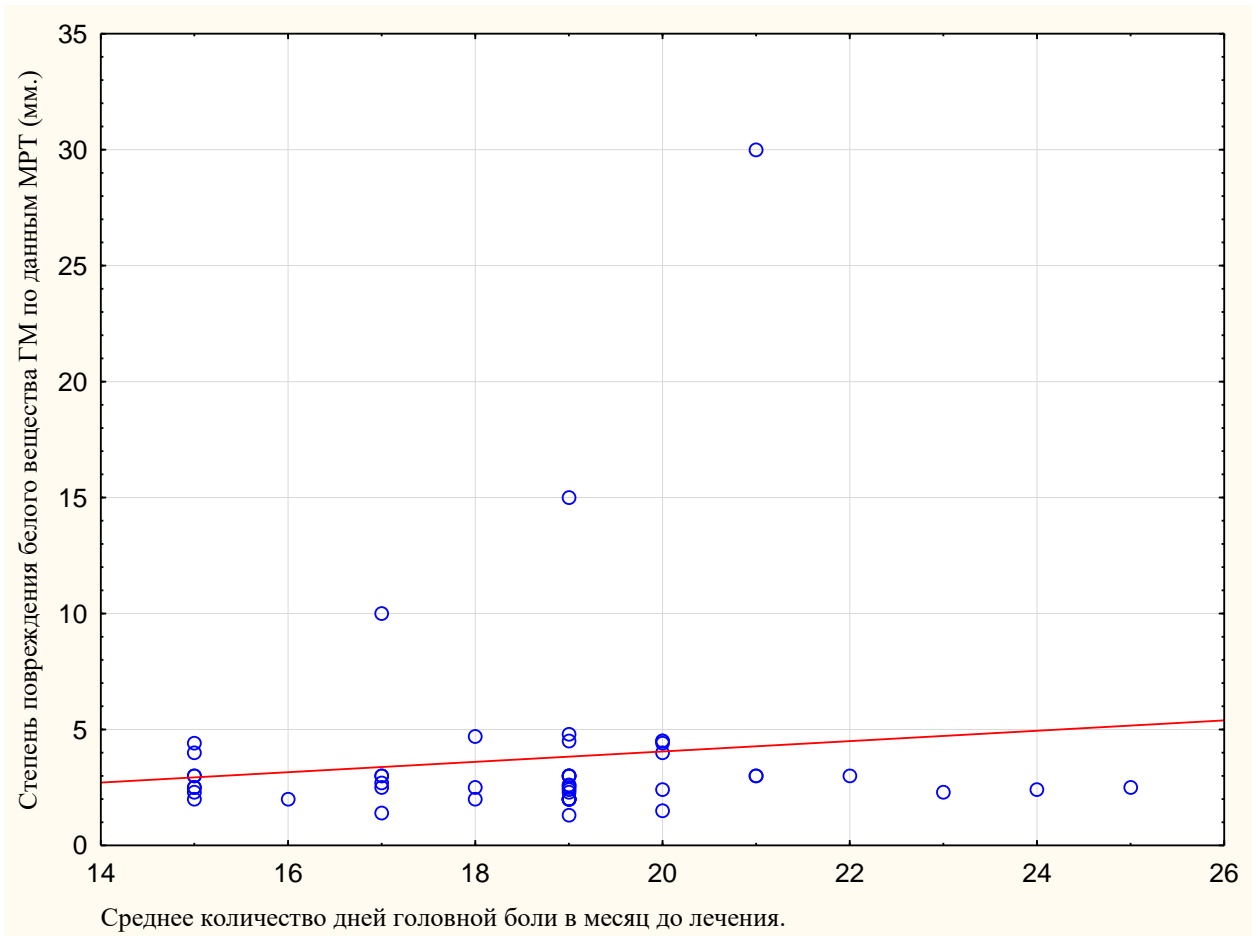


Рисунок 1 - Влияние частоты приступов ГБ на степень повреждения белого вещества ГМ по данным МРТ( $p>0,05$ )

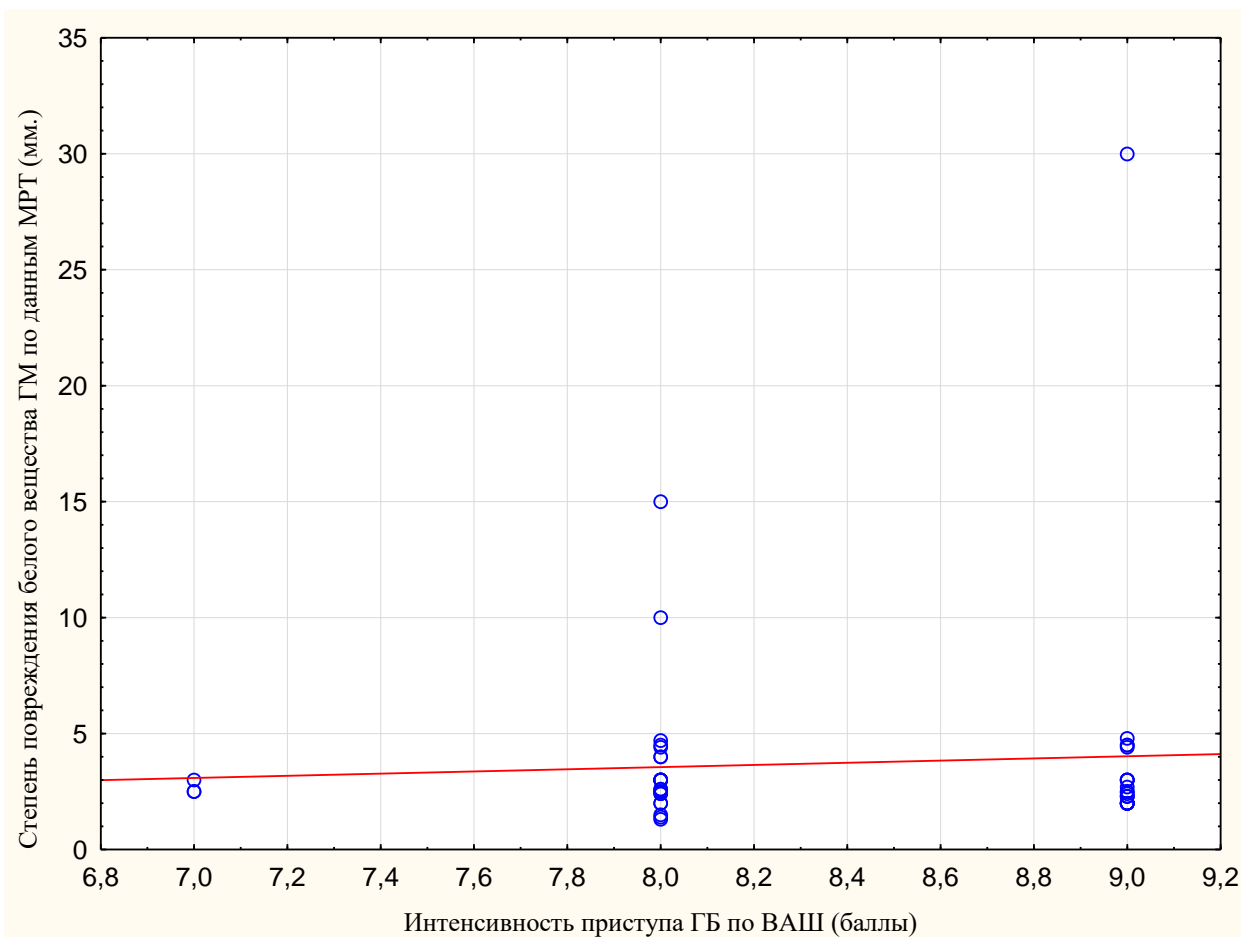


Рисунок 2 - Влияние интенсивности приступов ГБ (по ВАШ) на степень повреждения белого вещества ГМ по данным МРТ ( $p > 0,05$ )

При проведении развернутого нейропсихологического обследования у большинства пациентов обнаружены субъективные когнитивные нарушения. Несмотря на то, что все пациенты отмечали снижение памяти, при проведении нейропсихологического обследования у большинства пациентов не было выявлено выраженных КН. Исходно, до начала лечения у 26% пациентов отмечены легкие КН, у 18% - умеренные КН (рисунок 3). Среди наиболее частых нарушений когнитивных функций выявлено нарушение внимания, снижение скорости когнитивных процессов, у большинства (68%) пациентов преобладало снижение уровня внимания, замедление скорости психических процессов (82%). Нарушения памяти вероятнее носили вторичный характер, получена статистически значимая положительная

корреляция между уровнем внимания и степенью нарушений запоминания ( $p < 0,05$ ).

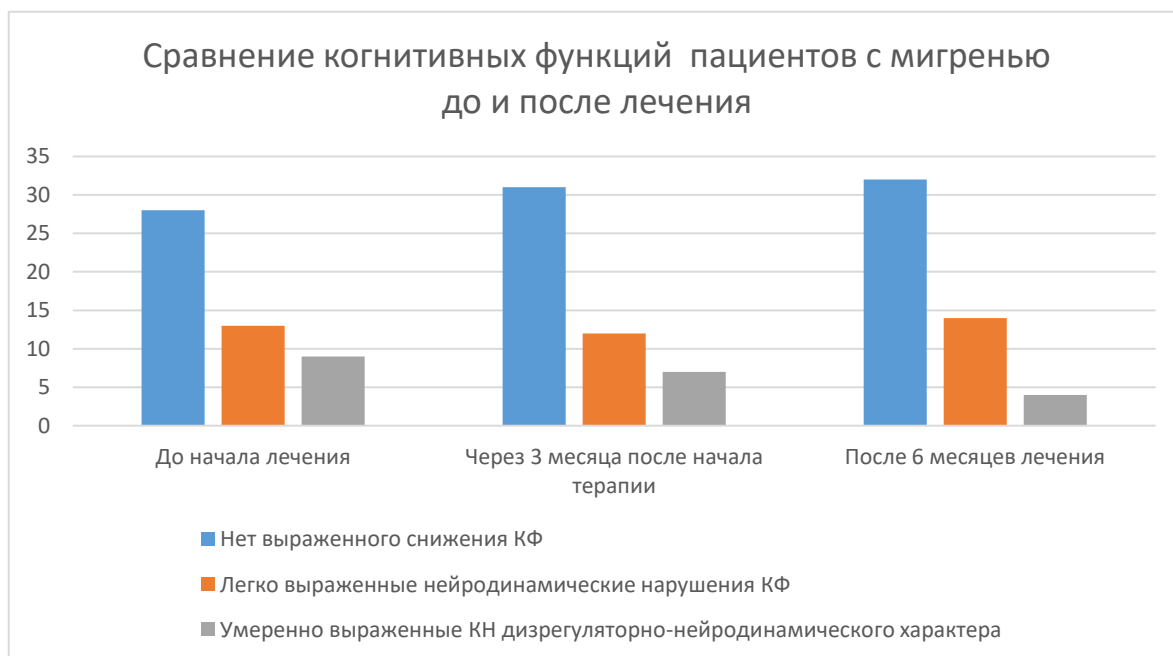


Рисунок 3 - Показатели когнитивных функций пациентов с мигренью до начала лечения и после 3 и 6 месяцев терапии

Согласно полученным данным КН были выявлены во всех подгруппах в исследуемой выборке пациентов с различными подтипами мигрени. КН различной степени выраженности были выявлены у 45,8% пациентов с диагнозом хроническая мигрень, у 75% обследованных пациентов с диагнозом хроническая мигрень и лекарственно-индуцированная головная боль, также КН были выявлены у всех пациентов с сочетанным диагнозом хроническая мигрень и головная боль напряжения и хроническая головная боль напряжения (рисунок 4). У 25% обследуемых пациентов с диагнозом мигрень без ауры и головная боль напряжения были выявлены КН, среди

пациентов с диагнозом мигрень без ауры у 20% пациентов отмечались объективные КН (рисунок 4).

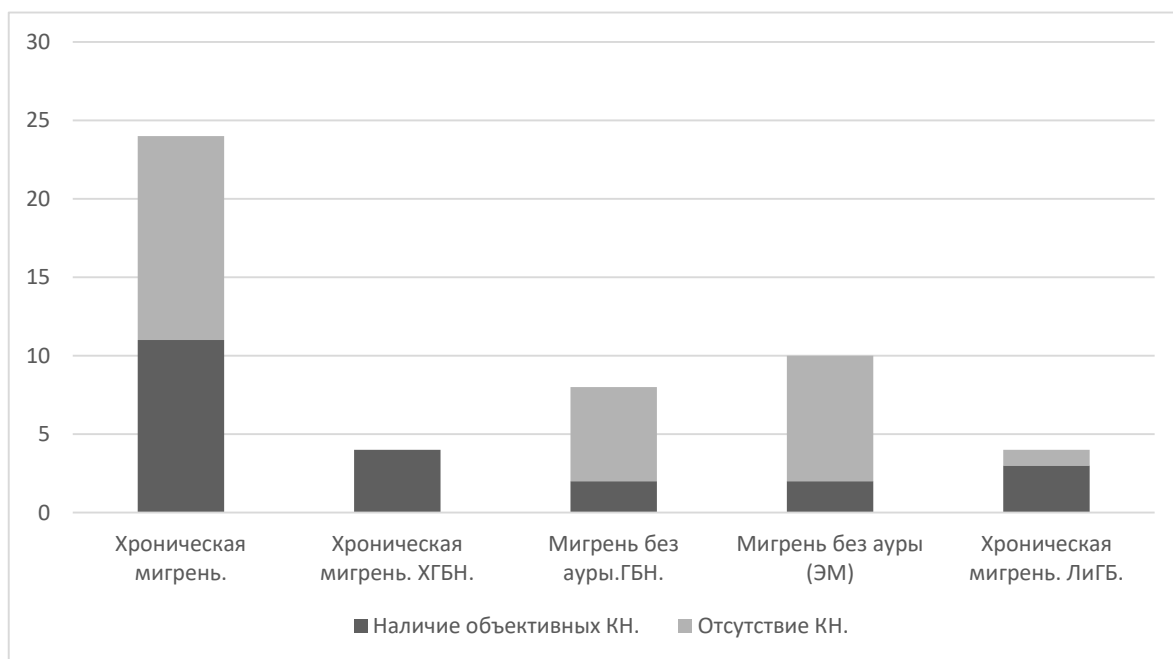


Рисунок 4 - Нарушения когнитивных функций в исследуемой группе пациентов с различными подтипами мигрени

При оценке эмоциональных нарушений проводилось исследование уровней тревоги и депрессии. Согласно полученным данным в представленном наблюдении 44% пациентов имели депрессию различной степени выраженности (26% легкой степени, 6% - средней степени, 12% - клинически выраженную депрессию) (рисунок 5).



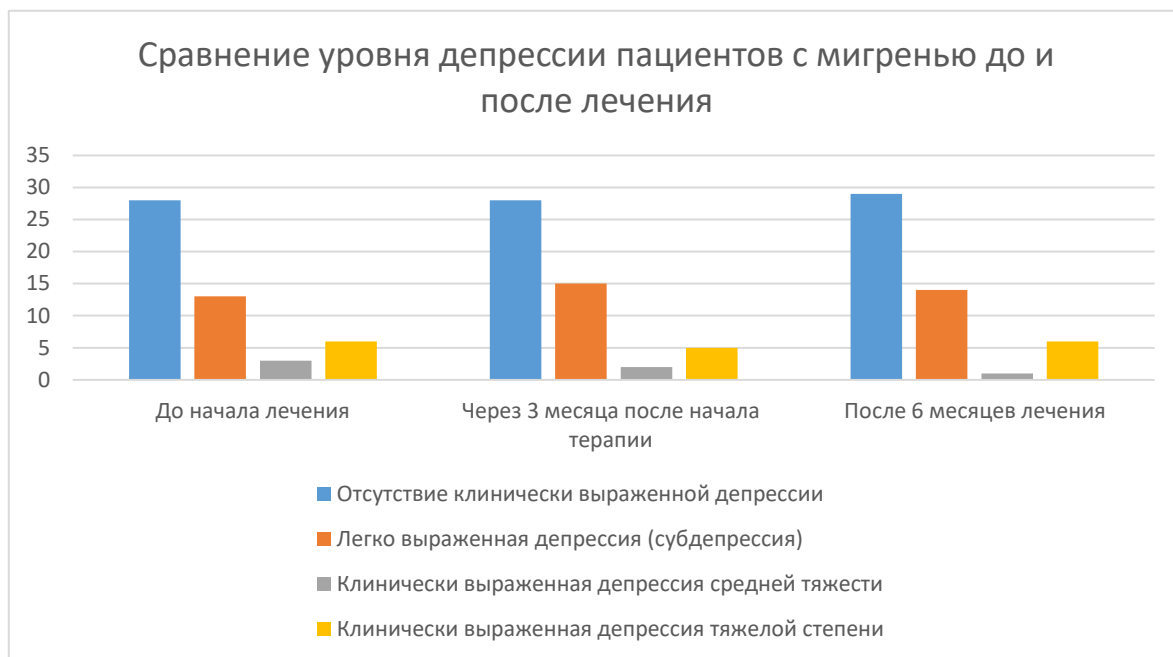


Рисунок 5 - Показатели депрессивного расстройства пациентов с мигренью до начала лечения и после 3 и 6 месяцев терапии

При анализе данных наблюдения среди большинства пациентов преобладало тревожное расстройство (96%), 52% пациентов имели высокую степень тревожности, 44% - умеренную степень тревожности. Следует отметить преобладание тревожного расстройства высокой степени выраженности.

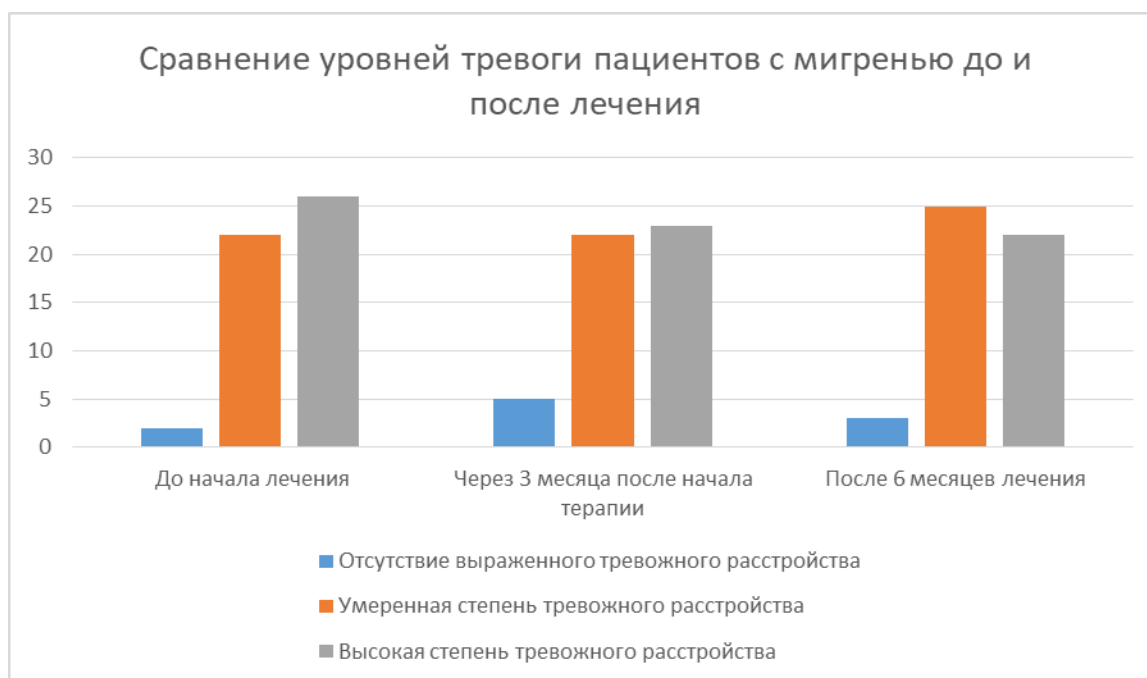


Рисунок 6 - Показатели тревожного расстройства пациентов с мигренью до начала лечения и после 3 и 6 месяцев терапии

При проведении нейропсихологического обследования пациентов с мигренью выявлено значительное снижение когнитивных функций по сравнению с контрольной группой. При анализе данных представленных на таблицах 5 и 6 видно, что у пациентов с мигренью, ранее не получавших адекватной терапии по сравнению со здоровыми обследуемыми, обнаружены более низкий балл по MoCA, снижение памяти в тесте 12 слов, снижение уровня внимания, ухудшение нарушение управляющих функций, скорости обработки информации. Также пациенты с мигренью в большей степени подвержены эмоционально-аффективным нарушениям и демонстрируют значительно более высокие уровни тревоги депрессии. Тревожное расстройство было выявлено у большей части пациентов (96%).

Таблица 5 - Показатели когнитивных функций у пациентов с мигренью на фоне лейкоэнцефалопатии головного мозга, в сравнении с контрольной группой

Показатели когнитивных функций	Контрольная группа (здоровые), n=40	Пациенты с мигренью, n=50	p
Баллы по MoCA	27,4±1,6	25,7±2,7	p=0,004
Тест 12 слов			
непосредственное воспроизведение	10,9±1,0	9,7±1,9	p=0,0003
отсроченное воспроизведение	10,9±1,0	9,6±1,9	p=0,0007
Тест Мюнстерберга	23,8±1,0	19,3±4,4	p<0,0001
тест литеральных ассоциаций	19,5±3,3	17,3±3,7	p=0,001
тест категориальных ассоциаций	21,2±0,9	20,0±2,3	p=0,000271
ТМТ часть А	45,2±11,7	46,0±22,0	p=0,306
ТМТ часть В	95,4±23,6	127,7±26,9	p<0,0001
ТМТ В – ТМТ А	50,2±14,5	81,7±30,6	p<0,0001
Тест Струпа			
T1	24,9±4,3	26,7±8,7	p=0,939
T2	27,1±4,1	29,0±9,3	p=0,63
T3	59,3±10,3	83,6±27,4	p<0,0001
КИ (Т3-Т2)	31,8±8,1	54,3±19,6	p<0,0001

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

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

Также всем пациентам была проведена оценка связи между объемом поражения белого вещества головного мозга по данным МРТ и степенью КН. Согласно результатам проведенного статистического анализа связи между степенью и объемом повреждения вещества мозга по данным МРТ не было обнаружено статистически значимой связи между МР изменениями и КН ( $p=0,07(>0,05)$ ) (рисунок 6).

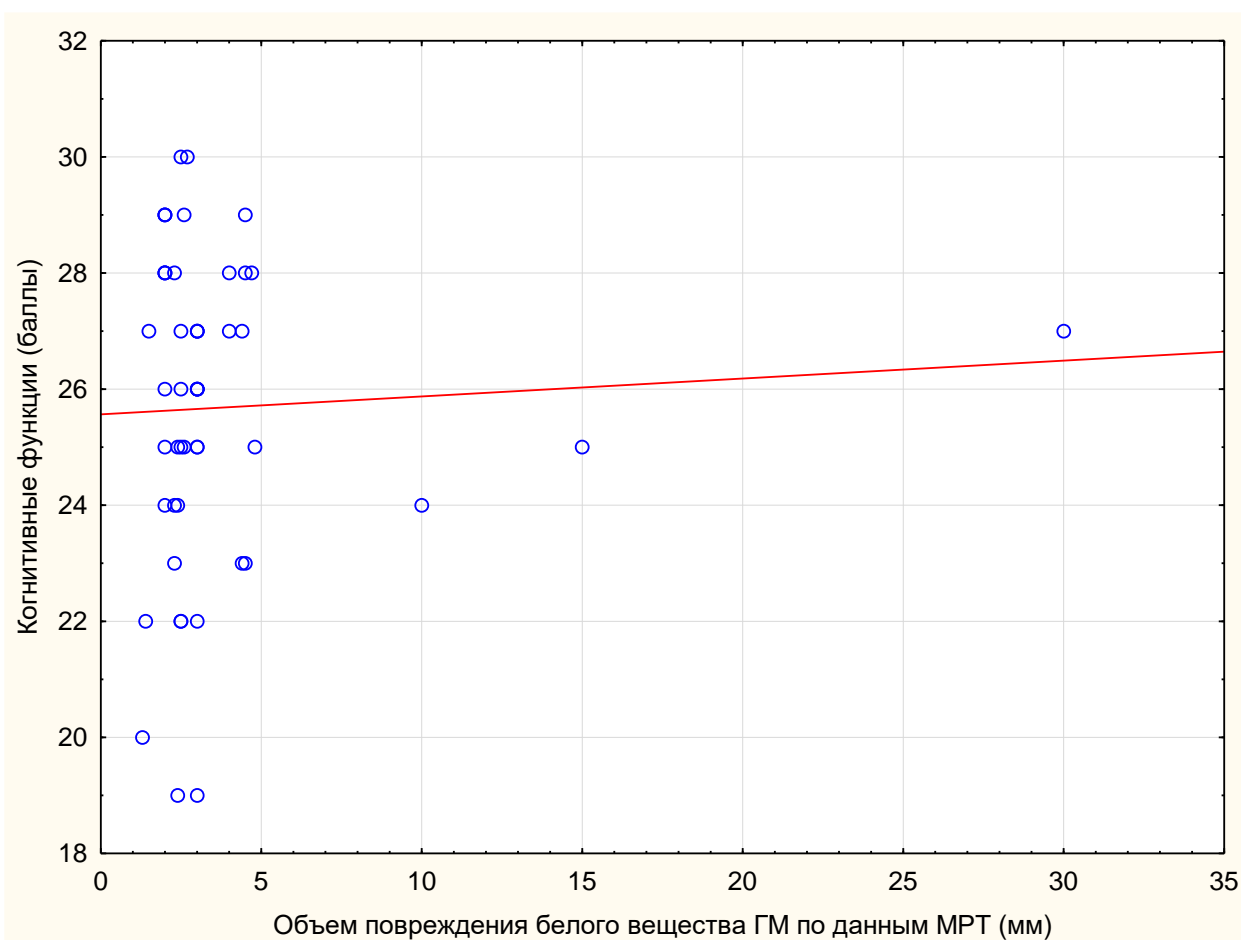


Рисунок 7 - Взаимосвязь уровня КН пациентов со степенью повреждения вещества головного мозга по данным МРТ

При анализе связи количества дней ГБ и когнитивных функций показано достоверное влияние частоты приступов ГБ на когнитивные функции, получена статистически значимая обратная корреляция средней силы (коэффициент корреляции  $R = -0,41$ ) между количеством дней ГБ в месяц и баллом по МОСА ( $p < 0,05$ ) (рисунок 7). В группе пациентов с мигренью интенсивность ГБ составила в среднем  $8,4 \pm 0,6$  баллов по ВАШ. Анализ связи между интенсивностью ГБ по ВАШ и КН, оцениваемыми по МОСА, не показал значимое нарастание КН при усилении интенсивности приступа ГБ (коэффициент корреляции  $R = 0,04$ ).

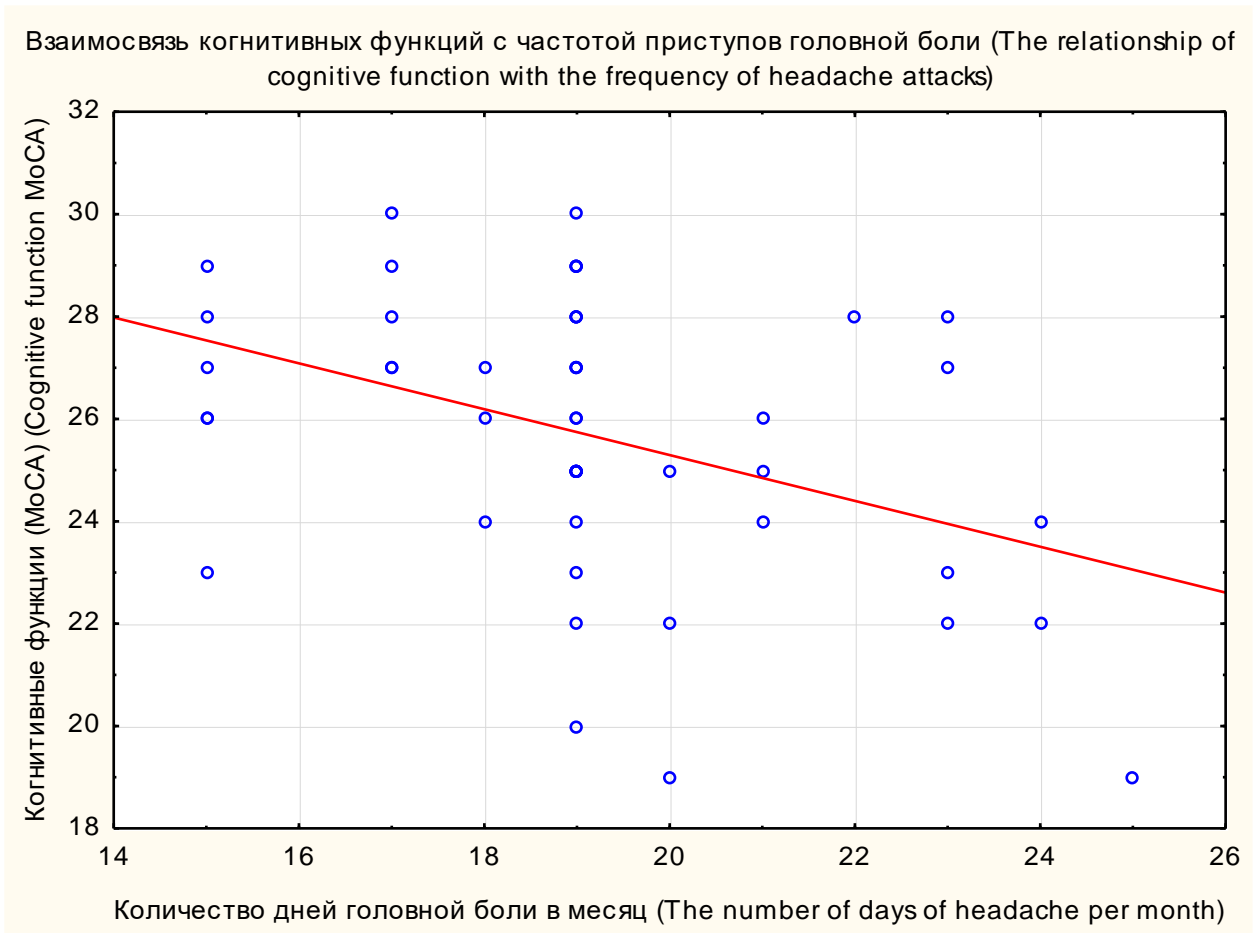


Рисунок 8 - Взаимосвязь когнитивных функций с частотой приступов головной боли

В группе пациентов с мигренью длительность цефалгии составила в среднем  $15,8 \pm 8,2$  лет. Согласно полученным данным при анализе связи когнитивных функций длительности течения цефалгии, показано отсутствие статистически значимой связи между когнитивными функциями и длительностью течения мигрени, получена статистически незначимая слабая обратная корреляция (коэффициент корреляции  $R = -0,238$ ) между длительностью течения мигрени (лет) и баллом КФ по результатам МОСА ( $p > 0,05$ ) (рисунок 8).

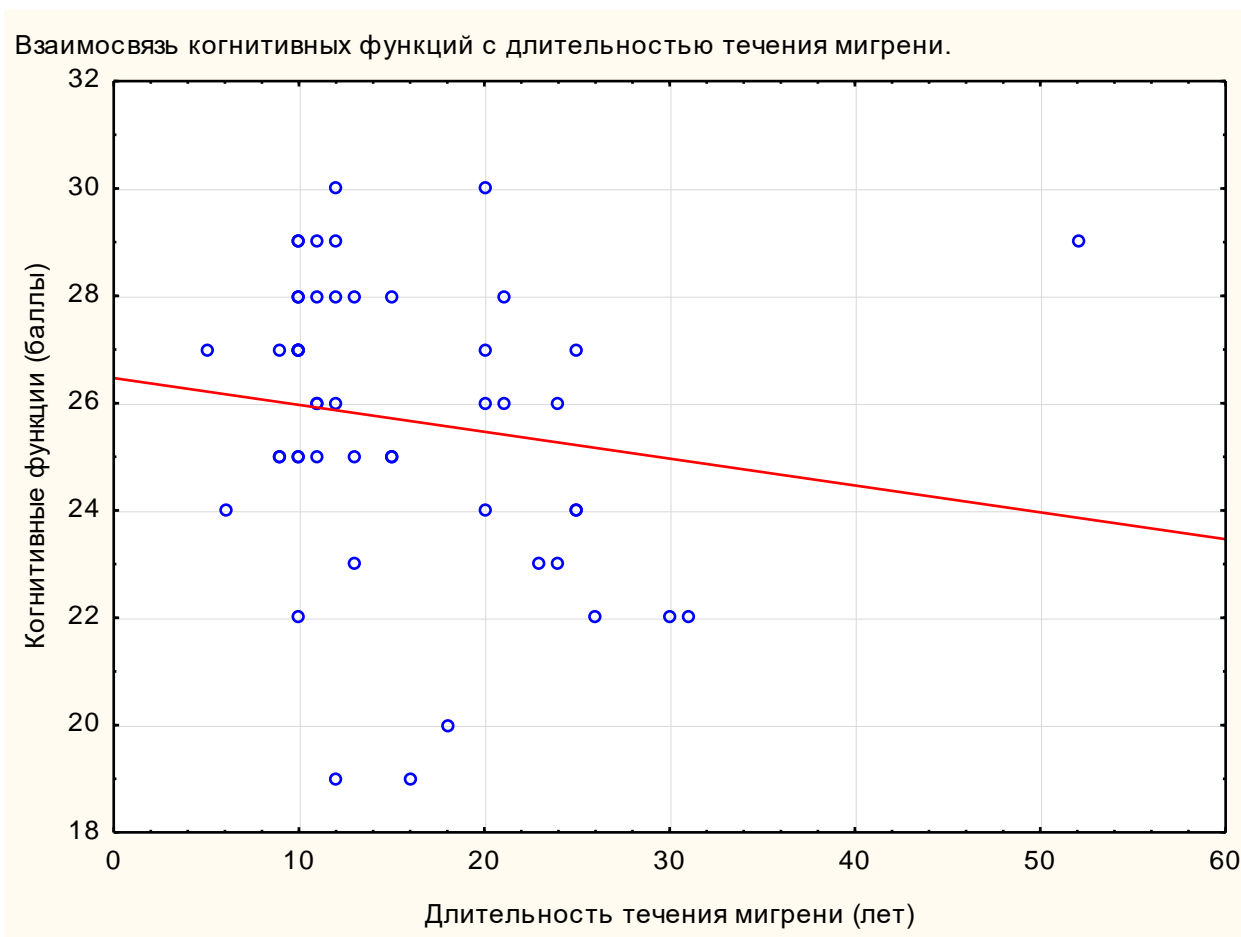


Рисунок 9 - Взаимосвязь когнитивных функций с длительностью течения головной боли

В дальнейшем при проведении анализа выявлено влияние выраженных эмоционально-аффективных нарушений на КФ ( $p=0,007$ ). Наиболее значимое влияние на КФ вероятнее всего оказывает депрессия средней и тяжелой степени, поскольку выявлена обратная связь между уровнем депрессии и уровнем КФ (рисунок 9). При анализе связи между КФ и степенью тревожного расстройства, была получена статистически незначимая слабая обратная связь.

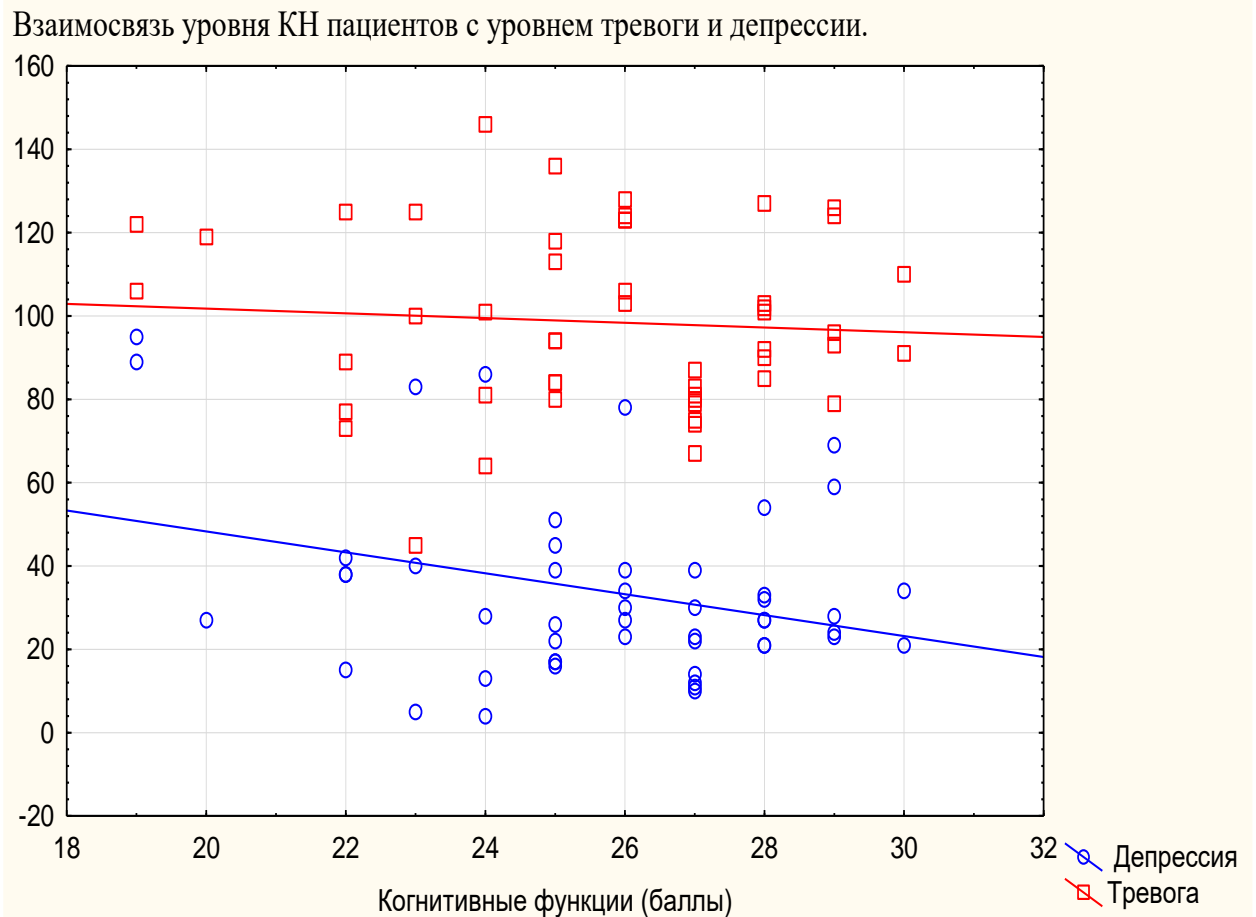


Рисунок 10 - График взаимосвязи уровня КН пациентов с мигренью с тревогой и депрессией

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

После 3 месяцев от начала терапии высокая приверженность программе лечения отмечена у 22 (44%) пациентов, средняя – у 10 (20%), низкая - у 18 (36%). На фоне комбинированного лечения наблюдалось снижение количества дней головной боли в месяц, по сравнению с данным показателем до лечения –  $19,4 \pm 2,9$ , на фоне комбинированного лечения отмечалось его уменьшение: через 3 месяца от начала лечения – до  $17,6 \pm 1,5$  дней головной боли в месяц ( $p < 0,01$ ).



После поступления в клинику всем пациентам была назначено фармакологическое лечение мигрени, включающее в себя профилактическую терапию и купирование приступов ГБ.

В качестве профилактической фармакотерапии пациенты получали трициклические антидепрессанты (амитриптилин 10-100 мг. в день), бета-блокаторы (пропранолол 40–240 мг в день, метопролол 50–200 мг в день), топирамат (25-100 мг/день). При непереносимости или недостаточной эффективности амитриптилина часть пациентов получала венлафаксин (150 мг в сутки). С целью купирования приступа ГБ пациентам были назначены препараты триптанового ряда – суматриптан и элетриптан. Часть пациентов продолжила принимать в качестве фармакотерапии для купирования приступа НПВС (ибупрофен, ацетилсалициловая кислота). Более подробно лечение пациентов в условиях клиники представлено на таблице 7.

Таблица 7 - Терапия, принимаемая пациентами с мигренью и признаками лейкоэнцефалопатии, после обследования (n=50)

<i>Принимаемая группа препаратов</i>	<i>Число пациентов (n) (%)</i>
<i>Венлафаксин</i>	<i>7(14%)</i>
<i>Амитриптилин</i>	<i>25(50%)</i>
<i>Метопролол</i>	<i>13(26%)</i>
<i>Пропранолол</i>	<i>9(18%)</i>
<i>Топирамат</i>	<i>7(14%)</i>
<i>Суматриптан</i>	<i>27(54%)</i>
<i>Элетриптан</i>	<i>21(42%)</i>
<i>Ибупрофен</i>	<i>1(2%)</i>
<i>Ацетилсалициловая кислота</i>	<i>1(2%)</i>

Через 3 месяца от начала лечения можно выделить две группы пациентов: группа I с положительным ответом на проводимое лечение (уменьшение количества дней головной боли в месяц на  $\geq 25\%$ ) - 34 пациента (68%),

группа II с недостаточным положительным результатом проводимой терапии – 16 пациентов (32%).

После 3 месяцев терапии отмечается изменение в структуре распределения когнитивных нарушений при мигрени на фоне проводимой терапии (рисунок 3). Так легко выраженные нейродинамические КН выявлены у 24% пациентов, умеренные КН выявлены у 14% пациентов (рисунок 3).

Как видно из данных, представленных в таблице 8, незначительное улучшение показателей когнитивных функций отмечено только через 6 месяцев терапии.

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

Показатели нейропсихологических тестов	Контрольная группа (n=40)	Пациенты с мигренью (n=50)			P
		исходно	через 3 мес	через 6 мес	
Баллы по MoCA	27,4±1,6	25,7±2,7	25,8±2,7	26,1±2,4	*p=0,004 **p<0,01 ***p<0,01
Тест 12 слов:					
непосредственное воспроизведение	10,9±1,0	9,7±1,9	10,0±1,7	10,3±1,2	*p=0,0003 **p<0,01 ***p=0,01
отсроченное воспроизведение	10,9±1,0	9,6±1,9	9,7±2,0	10,1±1,4	*p=0,0007 **p<0,01 ***p=0,01
Тест Мюнстерберга	23,8±1,0	19,3±4,4	19,7±3,9	20,6±3,3	*p<0,0001 **p<0,01 ***p<0,01

Продолжение таблицы 8

ТМТ:					
часть А	45,2±11,7	46,0±22,0	45,6±20,5	45,4±17,8	*p=0,306 **p<0,05 ***p>0,05
часть В	95,4±23,6	127,7±26,9	124,56±24,2	115,4±13,2	*p<0,0001 **p<0,01 ***p<0,01
ТМТ В – ТМТ А	50,2±14,5	81,7±30,6	81,9±30,0	71,4±21,0	*p<0,0001 **p<0,01 ***p<0,01
Тест Струпа:					
Т1	24,9±4,3	26,7±8,7	26,9±9,4	26,3±8,4	*p=0,939 **p>0,05 ***p>0,05
Т2	27,1±4,1	29,0±9,3	29,8±9,1	29,7±8,6	*p=0,63 **p>0,05 ***p>0,05
Т3	59,3±10,3	83,6±27,4	84,4±26,9	83,6±25,4	*p<0,0001 **p>0,05 ***p<0,01

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

Через 3 месяца отмечается изменение в структуре аффективных показателей пациентов. Так отсутствие клинически выраженной депрессии выявлено у 28 (56%) пациентов, легко выраженная степень депрессии у 15 (30%), клинически выраженная депрессия средней тяжести у 2 (4%), клинически выраженная тяжелая депрессия у 5 (10%) пациентов (рисунок 5).

После 3 месяцев терапии отмечается уменьшение доли пациентов с высокой степенью тревоги – 23 (46%), пациентов с умеренной степенью тревоги 22 (44%), отсутствие выраженных признаков тревожного расстройства отмечается у 5 (10%) пациентов (рисунок 6).

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

Эмоционально-аффективные функции	Контрольная группа (n=40)	Пациенты с мигренью (n=50)			p
		исходно	через 3 мес наблюдения	через 6 мес наблюдения	
Депрессия:					
HADS	4,1±3,1	5,7±4,1	5,4±3,9	5,3±3,6	*p=0,04 **p<0,01 ***p>0,05
BDI	7,1±3,9	12,9±10,0	12,3±9,5	11,6±9,0	*p=0,003 **p<0,01 ***p=0,03
CES-D	6,9±4,7	15,3±9,7	14,7±8,9	14,2±8,5	*p<0,0001 **p<0,01 ***p<0,01
Тревога:					
HADS	4,9±2,9	9,2±3,8	8,8±3,7	8,4±3,4	*p<0,0001 **p<0,01 ***p<0,01

Продолжение таблицы 9

ЛТ	28,6±7,3	45,6±10,3	44,7±9,9	43,5±9,1	*p<0,0001 **p<0,01 ***p<0,01
СТ	29,5±6,8	43,8±9,1	42,8±9,1	42,2±8,5	*p<0,0001 **p<0,01 ***p<0,01

Примечание. ЛТ – личностная тревожность; СТ – ситуативная тревожность

При анализе эмоционально-аффективных расстройств у пациентов с мигренью после трех месяцев комбинированной терапии отмечается улучшение большинства показателей (таблица 9) при использовании различных шкал оценки, по сравнению с данными до начала терапии. Однако сохраняются высокие степени тревоги по данным разных шкал. Отмечается уменьшение доли пациентов с выраженными эмоциональными нарушениями, представленными тревожным и депрессивным синдромами.

После 6 месяцев от начала терапии высокая приверженность лечению отмечалась у 27 (54%) пациентов, средняя – у 10 (20%), низкая - у 13 (26%).

На фоне комбинированного лечения наблюдается снижение среднего количества дней головной боли в месяц до 12,6±4,4 дней головной боли в месяц, по сравнению с данным показателем до лечения – 19,4±2,9 (p<0,01).

Через 6 месяцев от начала лечения в группу с положительным ответом на проводимое лечение (уменьшение количества дней головной боли в месяц на  $\geq 25\%$ ) включено 41 пациента (82%), в группу с недостаточным положительным результатом проводимой терапии – 9 пациентов (18%). Количество пациентов с достигнутым клиническим эффектом в отношении частоты приступов ГБ, увеличилось с 68% (после 3 месяцев терапии) до 82% (после 6 месяцев терапии) (p<0,01).

После 6 месяцев терапии отмечается изменение в структуре распределения когнитивных нарушений при мигрени на фоне проводимой терапии. Легко выраженные нейродинамические КН выявлены у 28% пациентов, умеренные КН выявлены у 8% пациентов (рисунок 3).

Повторное динамическое наблюдение в течение шести месяцев демонстрирует улучшение когнитивных показателей, увеличение среднего балла по МоСА, улучшение показателей теста 12 слов, Мюнстерберга, в тесте литеральных и категориальных ассоциаций, ТМТ А и В. При выполнении цветового теста Струпа статистически значимых различий при сравнении не выявлено.

Через 6 месяцев отмечается изменение в структуре аффективных показателей пациентов, отсутствие клинически выраженной депрессии выявлено у 29 (58%) пациентов, легко выраженная степень депрессии у 14 (28%), клинически выраженная депрессия средней тяжести у 1 (2%), клинически выраженная тяжелая депрессия у 6 (12%) пациентов (рисунок 5).

После 6 месяцев терапии пациентов с высокой степенью тревоги – 22 (44%), пациентов с умеренной степенью тревоги 25 (50%), отсутствие выраженных признаков тревожного расстройства отмечается у 3 (6%) пациентов (рисунок 6).

При проверке эмоциональных нарушений после шести месяцев динамического наблюдения отмечается общее улучшение всех показателей, снижение уровня тревожного и депрессивного синдрома (таблица 9).

При анализе эмоционально-аффективных расстройств у пациентов с мигренью после 6 месяцев комбинированной терапии отмечается дальнейшее улучшение большинства показателей (таблица 9) при использовании различных шкал оценки, по сравнению с данными до начала терапии. Однако сохраняются высокий уровень эмоциональных нарушений, высокие степени

тревоги по данным разных шкал. Отмечается уменьшение доли пациентов с выраженными эмоциональными нарушениями, представленными тревожным и депрессивным синдромами. Сохраняется в целом высокий уровень распространенности тревожного синдрома среди пациентов с мигренью, отмечается увеличение доли умеренного выраженного тревожного расстройства.

Также при анализе КН у пациентов с мигренью и признаками лейкоэнцефалопатии после 6 месяцев наблюдения отмечается достоверное улучшение большинства функций по сравнению с КФ после 3 месяцев терапии ( $p < 0,05$ ) (таблица 8).

При анализе эмоциональных расстройств, у пациентов с мигренью и признаками лейкоэнцефалопатии после 6 месяцев наблюдения отмечается достоверное уменьшение уровней тревоги и депрессии по сравнению с результатами после 3 месяцев терапии ( $p < 0,05$ ) (таблица 9).

Несмотря на положительную динамику показателей КФ пациентов с мигренью через 6 месяцев терапии, они остаются существенно ниже, чем в контрольной группе (более низкий средний балл по MoCA, тесте 12 слов, Мюнстерберга, литеральных и категориальных ассоциациях, ТМТ часть В, цветовом тесте Струпа) (таблица 8). Также у пациентов с мигренью сохраняется более высокий уровень тревожности по сравнению с группой здоровых обследуемых (таблица 9), а также пониженный фон настроения по шкале депрессии Бека и CES-D.

Таким образом, в результате проведенного профилактического лечения статистически значимо уменьшилось как число дней с головной болью, улучшились когнитивные функции и эмоциональное состояние пациентов, однако при этом у пациентов сохраняются как когнитивные, так и эмоциональные нарушения при сравнении с контрольной группой.

#### ГЛАВА 4. Обсуждение результатов исследования

Результаты проведенного исследования показали высокую частоту КН среди пациентов с мигренью и клинически «немым» поражением белого вещества головного мозга (приблизительно у 44% пациентов выявлено объективное ухудшение когнитивных функций). В структуре расстройств когнитивных функций у пациентов с мигренью значительную долю занимает ухудшение внимания (68%), трудности концентрации при выполнении поставленной задачи. При этом первичные нарушения запоминания не были выявлены. Согласно результатам исследования все пациенты до поступления в клинику нервных болезней ранее неоднократно обращались по поводу головной боли в различные медицинские учреждения, а также проходили стационарное и/или амбулаторное обследование и лечение, однако стойкого положительного эффекта от лечения достигнуто не было.

На сегодняшний день в РФ качество оказания специализированной медицинской помощи, диагностики и лечения мигрени и других форм головной боли не соответствует актуальным требованиям клинической практики и мировым стандартам диагностики и терапии цефалгии [72].

В настоящее время большое количество врачей все еще испытывают сложности в диагностике и трактовке этиологии цефалгических синдромов. Значительное число специалистов пренебрегает рекомендациями доступной МКГБ-3 доработанной версии 2018 г. [72], [124].

Также исследование продемонстрировало недостаточный уровень диагностики различных подтипов мигрени и других первичных ГБ, поскольку в клинике нервных болезней диагноз хроническая мигрень впервые установлен у большинства (86%) пациентов. Уровень диагностики коморбидных аффективных нарушений, по данным проведенного исследования, был еще ниже, поскольку впервые они были выявлены у 48 (96%) пациентов. До поступления и обследования пациентов в клинику



значительной части пациентов были поставлены ошибочные диагнозы. Наиболее распространенным диагнозом среди представленных пациентов являлась "Дисциркуляторная энцефалопатия" (ДЭП или ХИГМ, Хроническая ишемия головного мозга) - 33 (66%) пациентов. "Синдром вегетативной дистонии" ранее был поставлен 10 (20%) пациентам. Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований [72].

Всем 50 пациентам, ранее была проведена МРТ головного мозга, в результате которого обнаружены неспецифические изменения. Во всех представленных случаях ранее имела место ошибочная интерпретация выявленных изменений на МРТ, значительная часть пациентов связывали обнаруженные бессимптомные изменения МРТ с сосудистой патологией, что могло способствовать феноменам катастрофизации, «болевого поведения» и развитию эмоциональных расстройств. Большинство изменений, согласно предоставленным данным медицинской документации, были описаны как «мелкоочаговые изменения вероятнее сосудистого генеза», и интерпретированы как признаки ишемического поражения головного мозга. Таким образом, ранее все пациенты получили ошибочную информацию о взаимосвязи цефалгического синдрома с органической патологией, что до обращения в клинику сформировало у части пациентов ложную картину о связи головной боли и ишемической патологии головного мозга.

К сожалению, в нашей стране все еще сохраняется низкий уровень знаний врачей в вопросе диагностики мигрени и широкая распространенность необоснованного назначения МРТ пациентам с мигренью, а также ошибочная интерпретация выявленных изменений МРТ (гипердиагностика цереброваскулярного заболевания), что подтверждают результаты проведенного исследования. Неоднократно было показано, что дополнительные методы исследования в большинстве случаев у пациентов с мигренью не несут диагностической ценности [17], [18], [72].

Проведение МРТ у пациентов с мигренью, не показано в случае нормального неврологического статуса и отсутствии «красных флагов» [72]. Следует отметить, что МРТ головного мозга - дорогостоящий диагностический метод, поэтому его рутинное проведение, особенно многократное, что отмечалось у части пациентов, связано с высокими финансовыми затратами как для самого пациента, так и для государства. Анализ историй пациентов с мигренью показал, что в некоторых случаях врачи назначают МРТ с целью исключения органической патологии, однако при неправильной трактовке МРТ получается обратный результат в виде усиления эмоциональных нарушений пациента.

В наблюдаемой группе пациентов неспецифические изменения МРТ у пациентов с мигренью в определенной степени соответствовали по выраженности критериям Fazekas-1, которые характеризуют единичные очаги церебральной микроангиопатии (мягкий лейкоареоз). Указанный тип изменений отмечался у 94% обследованных пациентов. У остальных 6% отмечались более выраженные изменения белого вещества головного мозга, соответствующие по шкале Fazekas-2 степени (умеренный лейкоареоз с тенденцией к слиянию).

В проведенном исследовании также не было выявлено связи между характеристиками приступа и степенью изменений на МРТ. Учитывая отсутствие статистически значимой связи между объемом неспецифических изменений белого вещества головного мозга и степенью КН среди пациентов с мигренью, можно предположить отсутствие влияния обнаруженных при МРТ изменений на КФ пациентов с мигренью.

В проведенном исследовании среди пациентов с мигренью умеренные КН были обнаружены у 22 (44%) пациентов, субъективные (легкие) у 28 (56%) пациентов. При этом все пациенты предъявляли жалобы на ухудшение когнитивных функций, однако при проведении развернутого нейропсихологического обследования у большинства пациентов нарушений

не выявлено существенных изменений, что указывает на их субъективный характер. Механизмы КН при мигрени продолжают обсуждаться, предполагаются несколько возможных причин когнитивного дефицита при мигрени: коморбидные эмоциональные нарушения (тревога и депрессия), непосредственно сами патофизиологические механизмы развития приступа и ауры мигрени, а также феномен центральной сенситизации и нейропластических изменений в соответствующих зонах ГМ [150], [151], [152]. КН при депрессии изучены достаточно хорошо, и на данный момент расстройства памяти и внимания являются одним из критериев при постановке диагноза депрессивного расстройства. В представленном исследовании у всех 50 пациентов не было выявлено первичных расстройств запоминания, как и в ранее проведенных исследованиях было обнаружено выраженное ухудшение внимания, замедление психических процессов и скорости обработки информации [150-156]. Схожая картина КН наблюдается при депрессивных нарушениях, кроме того, у части пациентов с наиболее выраженным депрессивным расстройством были обнаружены характерные для когнитивных расстройств при депрессии замедление психических процессов, медленная скупая речь и типичное для депрессии колебание выраженности КН [40]. В проведенном исследовании была выявлена связь между степенью КН и уровнем депрессивного расстройства. Согласно полученным результатам КН у пациентов с мигренью носят дизрегуляторно-нейродинамический характер и в определенной степени могут быть связаны с эмоциональными нарушениями (в первую очередь с депрессией). Депрессивное расстройство выявлено у 44% пациентов с мигренью (в том числе 12% пациентов имели клинически выраженную депрессию тяжелой степени). При проведении статистического анализа не была получена достоверная связь КН с тревожным расстройством, что соответствует ранее указанным данным о том, что при тревожных состояниях пациенты часто предъявляют жалобы на ухудшение памяти и умственных способностей при

нормальных результатах нейропсихологического обследования [40], [80], [81], [82], [86]. Доказано, что тревога тесно связана с мигренью, полученные в представленном исследовании данные согласуются с результатами более ранних исследований [157], [158], [159]. Таким образом, несмотря на то, что среди эмоциональных нарушений у большинства пациентов с мигренью отмечались высокие уровни тревожного расстройства (96% пациентов имели умеренную или высокую степень тревоги), статистически значимого влияния высоких уровней тревоги на когнитивные функции выявлено не было. Однако влияние высоких уровней депрессии нельзя назвать единственно значимым фактором риска развития КН при мигрени, поскольку в некоторых исследованиях не было получено корреляции между уровнем депрессивного расстройства и степенью КН [156], [160], [161], [162], [163]. Это подтверждает теорию о многофакторности КН среди пациентов с мигренью.

При хронической мигрени расстройства когнитивных функций могут быть следствием атрофических, нейрохимических и электрических патологических изменений в отделах мозга отвечающих за регуляцию хронической боли и обеспечение когнитивных функций. Аналогичные процессы в головном мозге происходят и при длительно текущей депрессии, что вероятнее всего указывает на некоторую общность данных механизмов [150], [151], [156]. В настоящее время предполагается, что ряд патологических механизмов в ноци- и антиноцицептивных системах у пациентов с мигренью является не только основой хронизации непосредственно болевого синдрома, но и когнитивных расстройств [152], [154].

Известно, что при центральной сенситизации запускается целая цепочка нейрогуморальных реакций, включается системная продукция провоспалительных цитокинов и хемокинов, а также повышается синтез интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) эндотелиоцитами сосудов головного и спинного мозга, что в свою очередь провоцирует активацию клеток микроглии. Кроме

того, в результате феномена центральной сенситизации, в ткани мозга возрастает концентрация простагландина E2 (PGE2), который повышает интенсивность синаптической передачи возбуждения в области заднего рога [150], [151]. При центральной сенситизации в нейронах заднего рога возрастает экспрессия рецепторов глутамата, (NR1, NR2A, GluR1, mGluR1, mGluR5), других рецепторных протеинов (NK1, EP, trkB, IL-1R), диффузных мессенджеров (NO, CO), ферментов оксидантного стресса (nNOS, iNOS, COX-1, COX-2), протеинкиназ (PKR2, PKC3, PKG, CaMKII, ERK1, ERK2, p38 MAPK, Src), факторов транскрипции (CREB, Fos) [150-154]. В то же время снижается экспрессия теми же клетками опиоидных рецепторов  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ , рецепторов ГАМК А и В, рецептора каннабиноидов CB1 [150-154].

Указанные механизмы участвуют в формировании долговременной потенциации зоны гиппокампа, дезадаптивных нейропластических изменений, в зонах ГМ отвечающих не только за восприятие болевого синдрома, но и за когнитивные функции [150-154].

Определенную роль в развитии эмоциональных нарушений могут играть ошибочные представления пациентов о наличии у них сосудистого поражения головного мозга, высоком риске инсульта и смерти от него. Таким образом, снижение когнитивных функций у пациентов в представленном исследовании вероятнее всего была связана с коморбидными эмоциональными расстройствами, особенно с высоким уровнем депрессии (в любом возрасте), поскольку не было получено убедительных данных о влиянии изменений на МРТ на когнитивные функции.

В сфере эмоциональных расстройств при мигрени в представленном исследовании значительно преобладало тревожное расстройство умеренной и высоко степени выраженности (96% обследованных пациентов до начала лечения имели тревожное расстройство). Однако, несмотря на чрезвычайно высокую распространенность тревоги в представленном наблюдении не было обнаружено статистически значимой связи между степенью тревоги и КН.

Кроме указанных причин, значимую роль в развитии и обнаружении КН среди пациентов с мигренью среднего и старшего возраста могут играть возможные сосудистые факторы. В общей популяции КН чаще всего ассоциированы с болезнью Альцгеймера, хроническим цереброваскулярным заболеванием (сосудистая деменция), и смешанная деменция, развивающаяся при сочетании нейродегенеративного и сосудистого процессов [64]. В представленном исследовании одним из критериев исключения было наличие факторов риска развития ЦВЗ, возраст пациентов, а также исключались пациенты с другими заболеваниями способными привести к развитию поражения вещества ГМ и последующим КН. Можно предположить, что если у пациентов с мигренью и лейкоэнцефалопатией появятся другие факторы риска поражения белого вещества головного мозга (артериальная гипертензия, сахарный диабет, церебральная амилоидная ангиопатия), то в пожилом возрасте ассоциированная с мигренью лейкоэнцефалопатия будет усиливать развивающиеся КН. Поскольку структурные изменения мозга при мигрени могут негативно влиять на когнитивные функции, целесообразен их периодический контроль

КН у пациентов с мигренью могут быть вызваны негативным влиянием лекарственных средств, назначаемых с целью профилактики приступов, например, противоэпилептических (топирамат и другие) [76]. Ни один из наблюдаемых нами пациентов не использовал лекарственных средств, принимаемых с целью профилактической терапии мигрени, поэтому влияние этого фактора не представляется существенным и не объясняет КН у большинства пациентов с мигренью.

В представленном исследовании после обследования всем пациентам была назначена комбинированная терапия в зависимости от типа мигрени и сопутствующих нарушений, после чего всем пациентам проведено повторное нейропсихологическое обследование. Через 3 месяца после начала лечения отмечено незначительное улучшение когнитивных показателей, что

вероятнее всего может быть связано с несколькими факторами (недостаточная комплаентность пациентов, частые стрессовые ситуации за период наблюдения). Через 3 месяца от начала лечения отмечается снижение доли пациентов с клинически выраженным снижением когнитивных функций. Также через 3 месяца отмечается уменьшение доли пациентов с тяжелой и клинически выраженной степенью депрессии, уменьшение доли пациентов с высокой степенью тревоги.

Стойкость КН у пациентов с ХМ может быть вызвана дисфункциональным нейропластическим процессом, который является следствием центральной сенситизации, являющейся основой хронизации любого болевого синдрома, в том числе мигрени [150-152], [163,164].

Согласно ряду исследований, доказано, что представленный феномен нарушает структуру и ухудшает функции зон мозга, ответственных за контроль боли и когнитивные функции [151,152,163]. Согласно данной гипотезе длительное наличие хронического болевого синдрома способно привести к альтерации структур головного мозга ответственных за когнитивные функции, а при отсутствии адекватной терапии со временем эти изменения приобретают необратимый характер. Доказано, что при депрессивном расстройстве развивается аналогичный патофизиологический процесс, приводящий к когнитивным нарушениям, при этом стоит отметить, что после ремиссии симптомов депрессии расстройства когнитивных функций сохраняются приблизительно у 40% пациентов [163], [166]. Ряд исследований когнитивных функций у пациентов с хронической формой мигрени демонстрирует, что при развитии постоянной центральной сенситизации в процессе хронизации мигрени, расстройства когнитивных функций также становятся постоянными и продолжаются даже после окончания непосредственно фаз приступа мигрени (болевой и постдромальной). Следует отметить, что на этапе эпизодической формы мигрени данный феномен развивается исключительно во время приступа

цефалгии [163], [165], [166], [167], [168]. В соответствии с результатами исследований, патологические процессы в ноцицептивных и антиноцицептивных системах у пациентов с мигренью являются основой не только непосредственно самого болевого синдрома, но и расстройства памяти и внимания.

Ранее было подтверждено, что многократные и частые приступы мигрени оказывают воздействие на функциональные связи между околосредоводным серым веществом и другими отделами мозга. Префронтальная кора, передняя поясная извилина, миндалевидное тело и инсулярная область обеспечивают как ноцицептивные, так и когнитивные функции, при повторных частых приступах мигрени повышается возбудимость и нарушается функция данных структур, вследствие чего развивается ухудшение когнитивных функций [169], [170-173].

Данную гипотезу также подтверждают результаты некоторых исследований, доказывающих коморбидность мигрени с фибромиалгией, депрессией, паническим и тревожным расстройством, синдромом эмоционального выгорания, а также с бронхиальной астмой, аллергическим ринитом [164], [174-186].

Ведущую роль в развитии КН у пациентов с мигренью, особенно ХМ, может играть наличие хронической боли, приводящей к процессам центральной сенситизации и негативно влияющей на когнитивные функции [201,202]. Наличие постоянной боли сопровождается снижением концентрации внимания, что приводит к ухудшению выполнения различных нейропсихологических тестов [203]. В наблюдаемой группе пациенты имели небольшую интенсивность боли во время выполнения тестов, что могло быть одной из причин более плохого выполнения тестов, чем в контрольной группе без каких-либо болевых ощущений. Роль фактора хронической боли в генезе КН показывает преобладание КН у пациентов с ХМ (в сравнении с ЭМ), особенно при формировании лекарственно



индуцированной головной боли [204], а также нарастание степени КН при учащении приступов мигрени [203]. Преобладание среди населения пациентов с ЭМ в определенной степени объясняет результаты популяционных исследований, согласно которым не отмечается существенного снижения КН у пациентов с мигренью [205,206]. Однако у пациентов с ХМ обнаруживаются КН [201,207,208], что отмечено и в наблюдаемой нами группе пациентов, в которой преобладали пациенты с ХМ. Мигрень чаще сопровождается когнитивными нарушениями в межприступный период, чем ГБН или кластерная головная боль [187]. Уже доказано, что в момент приступа мигрени КН выражены особенно сильно, значительно снижая трудоспособность пациента и ограничивая повседневную активность [188]. Ряд исследований подтверждает значительную роль феномена катастрофизации боли и психологические нарушения (чаще всего представленные депрессией и тревогой) в развитии КН у пациентов с мигренью [189-199]. Важность эмоциональных коморбидных нарушений в качестве предикторов неблагоприятного течения мигрени и развитии КН подчеркивает высокая эффективность терапии направленной на устранение депрессии, тревоги, снижение катастрофизации боли [197], [200].

Профилактическое лечение мигрени привело к уменьшению среднего количества дней головной боли в месяц. Количество пациентов с достигнутым клиническим эффектом в отношении частоты приступов ГБ, увеличилось с 68% (после 3 месяцев терапии) до 82% (после 6 месяцев терапии). При этом отмечено снижение доли пациентов с клинически выраженным снижением когнитивных функций. Легко выраженные нейродинамические КН выявлены у 28% пациентов, умеренные КН выявлены у 8% пациентов. Отмечено улучшение эмоционального состояния пациентов, уменьшение доли пациентов с депрессивным расстройством. Обращает на себя внимание постепенное снижение доли пациентов с

высокой степенью тревожного расстройства, а также увеличение доли пациентов без признаков выраженных аффективных нарушений.

Вышеуказанные данные свидетельствуют об эффективности комбинированного лечения не только в отношении клинических характеристик головной боли, но и сопутствующих когнитивных и эмоциональных нарушений. Эффективно подобранное комбинированное лечение позволяет существенно улучшить качество жизни пациентов с мигренью и сопутствующими когнитивными и эмоциональными нарушениями. Сохраняющиеся при повторном сравнении с контрольной группой более низкие показатели когнитивных функций можно объяснить тем, что даже после 6 месяцев проводимой профилактической терапии число дней с головной болью оставалось значительным. Исходя из этого, можно предположить, что нормализация когнитивных функций наступит при значительном снижении частоты приступов цефалгии и уменьшении числа дней с головной болью.

Согласно полученным данным, часто обнаруживаемые при мигрени изменения белого вещества головного мозга носят бессимптомный характер. В проведенном исследовании не было получено статистически значимых данных подтверждающих связь КН при мигрени с инфарктоподобными изменениями белого вещества головного мозга. Учитывая отсутствие статистически значимой связи между объемом бессимптомных инфарктоподобных изменений белого вещества головного мозга и степенью КН среди пациентов с мигренью, можно предположить отсутствие влияния изменений на МРТ на КФ пациентов с мигренью.

Следует отметить, что относительно небольшая группа и сравнительно короткий период наблюдения, а также неиспользование психологических методов терапии мигрени и коморбидных эмоциональных расстройств среди пациентов с мигренью наряду с отсутствием существенного снижения дней с ГБ на фоне профилактической терапии.

Можно предположить, что комбинированная терапия, включающая как лекарственные и нелекарственные методы терапии, как мигрени, так и ассоциированных эмоциональных расстройств, могла бы привести к более существенному уменьшению дней с ГБ, выраженности эмоциональных нарушений и вследствие этого нормализации когнитивных функций.

Таким образом, у пациентов с мигренью и признаками лейкоэнцефалопатии имеются КН, которые не могут быть объяснены поражением вещества головного мозга. В развитии КН значительную роль играет негативное влияние хронической боли, вероятно, опосредованное процессами центральной сенситизации, а также эмоциональные нарушения, которые ассоциируются с хронической болью и приводят к дополнительному ухудшению когнитивных функций. Профилактическое лечение мигрени сопровождается как уменьшением дней с ГБ, так и снижением эмоциональных расстройств, улучшением когнитивных функций. Профилактическое лечение мигрени и сопутствующих эмоциональных расстройств представляется наиболее эффективным направлением улучшения когнитивных функций.

## ВЫВОДЫ

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

б. Улучшение когнитивных функций, наблюдаемое у пациентов с мигренью на фоне существенного снижения дней с головной болью вследствие профилактической терапии, указывает на ведущую роль хронической боли в генезе когнитивных нарушений у пациентов с мигренью.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обнаружении у пациентов с мигренью среднего и пожилого возраста КН на фоне инфарктоподобных изменений по данным МРТ необходимо провести анализ факторов риска ЦВЗ и нейропсихологических результатов (характерной картины КН) с целью дифференциальной диагностики. Отсутствие факторов риска ЦВЗ при КН легкой степени выраженности позволяет предположить иную природу когнитивных расстройств.
2. Проведение МРТ не рекомендуется пациентам с мигренью при типичной картине заболевания. Обнаружение у пациентов с мигренью неспецифических изменений по данным МРТ может привести к ошибочной диагностики цереброваскулярного заболевания, развитию эмоциональных нарушений и, как следствие к ухудшению течения мигрени.
3. Основой эффективной коррекции КН у пациентов с мигренью является комбинированная терапия, направленная на уменьшение числа и выраженности приступов мигрени, лечение коморбидных эмоциональных нарушений (особенно депрессии).

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертензия

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ВПФ – высшие психические функции

ГБ – головная боль

ГБН – головная боль напряжения

ГМ – головной мозг

ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия

КН – когнитивные нарушения

КФ – когнитивные функции

ЛИГБ – лекарственно-индуцированная головная боль

ЛТ – личностная тревожность

МКГБ – международная классификация головных болей

МКГБ-3 - международная классификация головных болей третьего пересмотра

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

НСГМ – нормальное старение головного мозга

ПВР – пространства Вирхова-Робина

РОИБ - Российское Общество по Изучению Боли

РОИГБ - Российское Общество по Изучению Головной Боли

РС – рассеянный склероз

СКР – сосудистые когнитивные расстройства

СТ – ситуативная тревожность

ФП – фибрилляция предсердий

ХГБН – хроническая головная боль напряжения

ХЕГБ – хроническая ежедневная головная боль

ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга

ХМ – хроническая мигрень

ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания

ЭМ – эпизодическая мигрень



**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Stovner L.J., Hagen K., Jensen R. et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007; 27: 193–210
2. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2163–2196.
3. Stovner L.J., Zwart J.A., Hagen K. et al. Epidemiology of headache in Europe. *Eur. J. Neurol*. 2006; 13(4): 333–45.
4. Yu S., Liu R., Zhao G. et al. The prevalence and burden of primary headaches in China: a population-based door-to-door survey. *Headache*. 2012; 52(4): 582–91.
5. Burch R.C., Loder S., Loder E. et al. The prevalence and burden of migraine and severe headache in the United States: updated statistics from government health surveillance studies. *Headache*. 2015; 55(1): 21–34.
6. Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A., Chernysh M., Osipova V., Tabeeva G., Yakhno N., Steiner T.J. The prevalence of primary headache disorders in Russia: A countrywide survey. *Cephalalgia*. 2012; 32(5): 373–81.
7. Foti M, V Lo Buono, F Corallo, R Palmeri et al. Neuropsychological assessment in migraine patients: a descriptive review on cognitive implications. *Neurol Sci* 2017.
8. Kavuk I., Yavus A., Cetindere U., Agelink MW, Diener HC. Epidemiology of chronic daily headache. *Eur J Med Res*. 2003 Jun 30;8(6):236-40.
9. Igarashi H, Sakai F, Kan S, Okada J, Tazaky Y. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with migraine. *Cephalalgia*. 1991;11: 69 –74.
10. Aradi M.; Schwarcz A; Perlaki G; Orsi G; Kovács N, Trauninger A, Kamson DO, Erdélyi-Bótor S, Nagy F, Anett Nagy S; T Dóczi.; S Komoly; Z Pfund. Quantitative MRI Studies of Chronic Brain White Matter Hyperintensities in Migraine Patients. *Headache* May 2013.

11. Mark C. Kruit, MD; Mark A. van Buchem, MD, PhD; Paul A. M. Hofman, MD, PhD; et al; Jacobus T. N. Bakkers, MD; Gisela M. Terwindt, MD, PhD; Michel D. Ferrari, MD, PhD; Lenore J. Launer, PhD. Migraine as a Risk Factor for Subclinical Brain Lesions. *JAMA*. 2004;291(4):427-434.
12. Cooney BS, Grossman RI, Farber RE, Goin JE, Galetta SL. Frequency of magnetic resonance imaging abnormalities in patients with migraine. *Headache*. 1996;36:616 – 621.
13. Stephen D Silberstein. *Migraine Lancet* 2004; 363: 381–91.
14. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) *The International Classification of Headache Disorders*, 3rd edition.
15. Todd J Schwedt. *Chronic migraine. BMJ* 2014.
16. Kavuk I., Yavus A., Cetindere U. et al. Epidemiology of chronic daily headache. *European Journal of Medical Research*. 2003; 8:236-240.
17. В.В. Осипова, Мигрень: эффективная диагностика и лечение приступов. *Медицинский совет* 2015 19-22.
18. Артеменко А.Р. Хроническая мигрень: клиника, патогенез, лечение: дис. д-ра мед. наук. 2010: 48.
19. Edmeads J., Shuu-Jiun Wang. Headache in the elderly. *Headache* 2006; 46: 1105-1010.
20. Mia T. Minen, David S. Younger. *Epidemiology of Migraine* 2016 849-861.
21. Deanna Saylor, Timothy J. Steiner. *The Global Burden of Headache Seminars in Neurology* Vol. 38 No. 2/2018 182-190.
22. Rocca MA, Ceccarelli A, Falini A, Colombo B, Tortorella P, Bernasconi L, Comi G, Scotti G, Filippi M. Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: a 3-T MRI study. *Stroke*. 2006 Jul; 37(7):1765-70.
23. Jin C, Yuan K, Zhao L, Zhao L, Yu D, von Deneen KM, Zhang M, Qin W, Sun W, Tian Structural and functional abnormalities in migraine patients without aura. *JNMR Biomed*. 2013 Jan; 26(1):58-64.

24. Ashina, S., Bentivegna, E., Martelletti, P. et al. Structural and Functional Brain Changes in Migraine. *Pain Ther* (2021). <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00240-5>
25. Chen S-P, Eikermann-Haerter K. How imaging can help us better understand the migraine-stroke connection. *Headache J Head Face Pain*. 2020;60:217–28.
26. Bashir A, Lipton RB, Ashina S, Ashina M. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2013; 81: 1260–8.
27. Lipton RB. Tracing transformation: chronic migraine classification, progression, and epidemiology. *Neurology* 2009;72(suppl 1):S3–S7.
28. Lipton RB, Pan J. Is migraine a progressive brain disease? *JAMA* 2004;291:493–494.
29. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain*. 2005 Sep;128(Pt 9):2068-77. Epub 2005 Jul 8.
30. Scher AI, Gudmundsson LS, Sigurdsson S, Ghambaryan A, Aspelund T, Eiriksdottir G, van Buchem MA, Gudnason V, Launer LJ. Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts. *JAMA*. 2009 Jun 24; 301(24):2563-70.
31. Kurth T, Mohamed S, Maillard P, Zhu YC, Chabriat H, Mazoyer B, Bousser MG, Dufouil C, Tzourio C, Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population based Epidemiology of Vascular Ageing-MRI study. *BMJ*. 2011 Jan 18; 342():c7357.
32. Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, Launer LJ, Konishi J, Moonen JM, Bakkers JT, Hofman PA, van Lew B, Middelkoop HA, van Buchem MA, Ferrari MD, Kruit MC Structural brain changes in migraine. *JAMA*. 2012 Nov 14; 308(18):1889-97.
33. L Dinia, L Bonzano, B Albano, C Finocchi, M Del Sette, L Saitta, L Castellan, C Gandolfo, and L Roccatagliata. White Matter Lesions Progression in

- Migraine with Aura: A Clinical and MRI Longitudinal Study. *J Neuroimaging* 2012; XX: 1–6.
34. Asma Bashir, MD, Richard B. Lipton, MD, Sait Ashina, MD, and Messoud Ashina, MD, PhD Migraine and structural changes in the brain. *Neurology*. 2013 Oct 1; 81(14): 1260–1268.
35. Структурные и функциональные изменения белого вещества головного мозга при мигрени. М.И. Корешкина, Т.Н. Трофимова, Ю.В. Назинкина, А.Д. Халиков. *Вестник. Санкт-Петербург* 2013 год.
36. Uggetti C, Squarza S, Longaretti F, Galli A, Di Fiore P, Reganati PF, Campi A, Ardemagni A, Cariati M, Frediani F. Migraine with aura and white matter lesions: an MRI study. *Neurol Sci* (2017) 38 (Suppl 1):S11–S13
37. Matsusue E, Sugihara S, Fujii S, Ohama E, Kinoshita T, Ogawa T. White matter changes in elderly people: MR-pathologic correlations. *Magn Reson Med Sci*. 2006 Jul;5(2):99-104.
38. Elliott DG, Migraine in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol*. 2007;79:281-302.
39. Guan-Yu Lin, Chih-Wei Wang, Tsung-Ta Chiang, Giia-Sheun Peng and Fu-Chi Yang, Multiple sclerosis presenting initially with a worsening of migraine symptoms Email author *The Journal of Headache and Pain* 2013 14:70.
40. Когнитивные расстройства. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С.. Группа Ремедиум, Москва 2014.
41. De Araujo CM, Barbosa IG, Lemos SMA, et al. Cognitive impairment in migraine: A systematic review. *Dement Neuropsychol*. 2012 Apr-Jun;6(2):74-79. doi: 10.1590/S1980-57642012DN06020002.
42. Scherer P, Bauer H, Baum K (1997) Alternate finger tapping test in patients with migraine. *Acta Neurol Scand* 96(6):392–396
43. Evers S, Bauer B, Suhr B, Husstedt I, Grotemeyer K (1997) Cognitive processing in primary headache a study on event-related potentials. *Neurology* 48(1):108–113

44. Hooker WD, Raskin NH (1986) Neuropsychologic alterations in classic and common migraine. *Arch Neurol* 43(7):709–712
45. Jelicic M, Van Boxtel MP, Houx PJ, Jolles J (2000) Does migraine headache affect cognitive function in the elderly? Report from the Maastricht aging study (MAAS). *Headache* 40(9):715–719
46. Leijdekkers ML, Passchier J, Goudswaard P, Menges LJ, Orlebeke JF (1990) Migraine patients cognitively impaired? *Headache* 30(6):352–358
47. Kalaydjian A, Zandi P, Swartz K, Eaton W, Lyketsos C (2007) How migraines impact cognitive function findings from the Baltimore ECA. *Neurology* 68(17):1417–1424
48. Sun Hwa Lee, Yeonwook Kang and Soo-Jin Cho. Subjective cognitive decline in patients with migraine and its relationship with depression, anxiety, and sleep quality. *The Journal of Headache and Pain* (2017) 18:77
49. Costa A, Sansalone A, Squillace A, et al. Self-referred cognitive impairment in migraine patients. *J Headache Pain*. 2015 Dec;16 (Suppl 1):A149. doi: 10.1186/1129-2377-16-S1-A149.
50. Gil-Gouveia R., Martins I.P. Clinical description of attack-related cognitive symptoms in migraine: a systematic review. *Cephalalgia* 2017;1–16. DOI: 10.1177/0333102417728250. PMID: 28847155.
51. O'Brien, J. T. et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol*. 2003; 2, 89–98.
52. Dichgans M, Leys D. Vascular cognitive impairment. *Circ Res*. 2017; 120:573–591.
53. Cuadrado-Godia E., Dwivedi P., Sharma S. Cerebral Small Vessel Disease: A Review Focusing on Pathophysiology, Biomarkers, and Machine Learning Strategies// *J Stroke*. 2018; 20(3): 302–320.
54. João Eudes Magalhães, Pedro Augusto Sampaio Rocha-Filho. Migraine and cerebrovascular diseases: Epidemiology, pathophysiological, and clinical considerations. *Headache* 2018 American Headache Society.

55. Pavese N, Canapicchi R, Nuti A, et al. White matter MRI hyperintensities in a hundred and twenty-nine consecutive migraine patients. *Cephalalgia*. 1994 Oct;14(5):342-5.
56. Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: A meta-analysis. *Arch Neurol*. 2004 Sep;61(9):1366-8.
57. Fazekas F, Koch M, Schmidt R, et al. The prevalence of cerebral damage varies with migraine type: A MRI study. *Headache*. 1992 Jun;32(6):287-91.
58. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 2003 Mar 27;348(13):1215-22.
59. Erdelyi-Botor S, Aradi M, Kamson DO, et al. Changes of Migraine-Related White Matter Hyperintensities After 3 Years: A Longitudinal MRI Study. *Headache*. 2015 Jan;55(1):55-70. doi: 10.1111/head.12459. Epub 2014 Oct 16.
60. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA*. 2006 Jul 19;296(3):283-91.
61. Kurth T, Kase CS, Schurks M, et al. Migraine and risk of haemorrhagic stroke in women: prospective cohort study. *BMJ*. 2010 Aug 24;341:c3659. doi: 10.1136/bmj.c3659.
62. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009 Oct 27; 339:b3914. doi: 10.1136/bmj.b3914.
63. Rist PM, Kang JH, Buring JE, et al. Migraine and cognitive decline among women: prospective cohort study. *BMJ*. 2012 Aug 8; 345:e5027. doi: 10.1136/bmj.e5027.
64. Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ и др. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(2):30–5. [Yakhno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, et al. Prevalence of cognitive impairments

- in neurological diseases: Analysis of the activities of a specialized outpatient reception office. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2):30–5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-378
65. Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol Med*. 2011 Jun;41(6):1165–74. doi: 10.1017/S0033291710001911. Epub 2010 Oct 8.
66. Головачева ВА, Пожидаев КА, Головачева АА. Когнитивные нарушения у пациентов с мигренью: причины, принципы эффективного предупреждения и лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10(3):141–149.
67. Buse D., Silberstein S., Manack A. et al. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *J Neurol* 2013;260(8):1960–9. PMID: 23132299. DOI: 10.1007/s00415-012-6725-x.
68. Lam R., Kennedy S., McIntyre R. et al. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: effects on psychosocial functioning and implications for treatment. *Can J Psychiatry* 2014;59(12):649–54. PMID: 25702365.
69. Ferreira K., Oliver G., Thomaz D. et al. Cognitive deficits in chronic pain patients, in a brief screening test, are independent of comorbidities and medication use. *Arq Neuropsiquiatr* 2016;74(5):361–6. PMID: 27191230. DOI: 10.1590/0004-282X20160071.
70. Magalhães S., Hamdan A. The Rey Auditory Verbal Learning Test: normative data for the Brazilian population and analysis of the influence of demographic variables. *Psychol Neurosci* 2010;3(1):85–91.
71. Beghi E, Bussone G, D'Amico D, et al. Headache, anxiety and depressive disorders: the HADAS study. *J Headache Pain*. 2010 Apr;11(2):141–50. doi: 10.1007/s10194-010-0187-2. Epub 2010 Jan 27

72. Головачева ВА, Парфенов ВА, Табеева ГР и др. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(2):4-9.
73. Осипова ВВ, Вознесенская ТГ. Коморбидность мигрени: обзор литературы и подходы к изучению. Журнал неврологии и нейропсихиатрии им. С.С. Корсакова. 2007; 107(3):64-73.
74. Lampl C, Thomas H, Tassorelli C, et al. Headache, depression and anxiety: associations in the Eurolight project. J Headache Pain. 2016;17:59. doi: 10.1186/s10194-016-0649-2. Epub 2016 Jun 1.
75. Oedegaard KJ, Neckelmann D, Mykletun A, et al. Migraine with and without aura: association with depression and anxiety disorder in a population-based study. The HUNT study. Cephalalgia. 2006 Jan; 26(1):1-6.
76. Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, et al. Headache and major depression: is the association specific to migraine? Neurology. 2000 Jan 25;54(2):308-13.
77. Табеева ГР, Яхно НН. Мигрень. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 624 с. [Tabeeva GR, Yakhno NN. Migren' [Migrane]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 624 p.]
78. Zwart JA, Dyb G, Hagen K, et al. Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trondelag Health Study. Eur J Neurol. 2003 Mar;10(2): 147-52.
79. Hagen K, Linde M, Steiner TJ, et al. Risk factors for medication-overuse headache: an 11-year follow-up study. The Nord-Trondelag Health Studies. Pain. 2012 Jan;153(1):56-61. doi: 10.1016/j.pain.2011. 08.018. Epub 2011 Oct 22.
80. Malhi G.S., Cahill S.M., Mitchell Ph. Impact of mood, anxiety and psychotic symptoms on cognition in patients with bipolar disorders // Cognitive dysfunction in bipolar disorder. A guide for clinicians / J.F. Goldberg, K.E. (Eds.). Burdick. American Psychiatric Publishing, 2008. P. 89–111.



81. Влияние тревоги на когнитивные процессы при депрессивном синдроме. М.В. Алфимова, И.А. Лапин, Е.В. Аксенова, Т.С. Мельникова. Социальная и клиническая психиатрия 2017, т. 27 № 1.
82. Gijnther T., Holtkamp K., Jolles J., Herpertz-Dahlmann B., Konrad K. Verbal memory and aspects of attentional control in children and adolescents with anxiety disorders or depressive disorders // *J. Affect. Dis.* 2004. Vol. 15; P. 265–259.
83. Airaksinen E., Larsson M., Forsell Y. Neuropsychological functions in anxiety disorders in population-based samples: evidence of episodic memory dysfunction // *J. Psychiatr. Res.* 2005 . Vol. 39, N 2. P. 207–214.
84. Airaksinen E., Larsson M., Lundberg I., Forsell Y. Cognitive functions in depressive disorders: evidence from a population-based study // *Psychol. Med.* 2004. Vol. 34, N 1. P. 83–91.
85. Tam C.W., Lam L.C. Cognitive Function, Functional Performance and Severity of Depression in Chinese Older Persons with Late-onset Depression // *East Asian Arch. Psychiatry.* 2012. Vol. 22, N 1. P. 12–17.
86. Derakshan N., Eysenck M.W. Introduction to the special issue: Emotional states, attention, and working memory // *Cognition & Emotion.* 2010. Vol. 24, N 2. P. 189–199
87. Rist PM, Dufouil C, Glymour MM, et al. Migraine and cognitive decline in the population-based EVA study. *Cephalalgia.* 2011 Sep; 31(12):1291-300. doi: 10.1177/033310241 1417466. Epub 2011 Aug 4.
88. Осипова В.В., Табеева Г.Р. Первичные головные боли: диагностика, клиника, терапия. Практическое руководство. – М., 2014. – 336 с.
89. Табеева Г.Р., Яхно Н.Н. Мигрень. – М., 2011. – 624 с.
90. Merikangas K.R., Angst J., Isler H. // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1990. – Vol.47. – P.849–853.
91. Sheftell FD, Atlas SJ (2002) Migraine and psychiatric comorbidity: from theory and hypotheses to clinical application. *Headache* 42(9):934–44

92. Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ и др. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(2):30–5.
93. Chuang CS1, Lin CL, Lin MC, et al. Migraine and risk of dementia: a nationwide retrospective cohort study. *Neuroepidemiology*. 2013;41(3-4):139-45. doi: 10.1159/000353559. Epub 2013 Jul 30.
94. Oppenheimer SM, Bryan RN, Conturo TE, Soher BJ, Preziosi TJ, Barker PB. Proton magnetic resonance spectroscopy and gadolinium-DTPA perfusion imaging of asymptomatic MRI white matter lesions. *Magn Reson Med*. 1995;33:61-68.
95. Enrico B. Arkink; Gisela M. Terwindt; Anton J.M. de Craen, ; Junya Konishi; Jeroen van der Grond; Mark A. van Buchem, Michel D. Ferrari; Mark C. Kruit, on behalf of the PROSPER Study Group. Infratentorial Microbleeds Another Sign of Microangiopathy in Migraine. *Stroke*. 2015;46:1987-1989.
96. Gaist D, Garde E, Blaabjerg M, et al. Migraine with aura and risk of silent brain infarcts and white matter hyperintensities: an MRI study. *Brain*. 2016;139(7):2015-2023. doi:10.1093/brain/aww099.
97. Spalice A, Del Balzo F, Papetti L, et al. Stroke and migraine is there a possible comorbidity? *Italian Journal of Pediatrics*. 2016;42:41. doi:10.1186/s13052-016-0253-8.
98. Вахнина НВ. Сосудистые когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(1):74–79.
99. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Second edition of Cerebrovascular disease and dementia. O'Brien J, Ames D, Gustafson L, et al., editors. London: Martin Dunitz; 2004. 420 p.
100. Преображенская ИС. Деменция – эпидемиология, клиническая картина, диагностика, подходы к терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;(4):71–7.

101. Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2009 Sep;16(9):968-81. doi: 10.1111/j.1468- 1331.2009.02748.x.
102. Campbell JK, Penzien DB, Wall EM. Evidence-based guidelines for migraine headaches: behavioral and psychological treatments. [www.aan.com/public](http://www.aan.com/public)
103. Evans R. A rational approach to the management of chronic migraine / R. Evans // *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* — 2013. — V. 53(1). — P. 168-76.
104. Амелин А.В., Тарасова С.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А., Мятлева М.И. Применение антидепрессантов с различным механизмом действия при хронической ежедневной головной боли. *Журн. невропатол. и психиатр.* 2007; 107(9): 38-44.
105. Амелин А.В., Тарасова С.В., Соколов А.Ю., Тумелевич Б.Ч., Мятлева М.И., Ендальцева С.М., Туманова Г.Н. Эффективность разных антиконвульсантов при хронической ежедневной головной боли. *Журн. невропатол. и психиатр.* 2007; 107(1): 16-20.
106. Matchar D.V., Harpole L., Samsa G.P. et al. The headache management trial: a randomized study of coordinated care. *Headache* 2008;48:1294-1310.
107. Азимова Ю.Э., Рачин А.П. Мигрень, кофеин, эрготамин: классическое трио. *Поликлиника* 2016; 1-1: 28-30.
108. А.В. Сергеев, Г.Р. Табеева, Приступ мигрени: новые возможности патогенетической терапии. *Нервные болезни* 3\*2014 17-22.
109. Ю.Э. Азимова, Мигрень: Эффективная диагностика и лечение приступов. *Медицинский совет* 2014 №5 27-29
110. В.В.Осипова Современные подходы к диагностике и лечению мигрени, / *Вестник семейной медицины*, №2, 2010, стр. 19-24.

111. Осипова В.В. Мигрень и головная боль напряжения. В: Клинические рекомендации. Неврология и нейрохирургия. Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова. 2-е изд., перераб.
112. Азимова Ю.Э., Рачин А.П., Ищенко К.А., Данилов А.Б. Инновационные методы лечения мигрени // РМЖ. Болевой синдром. 2015. С. 27–30.
113. Edvinsson L. Clinical data on the CGRP antagonist BIBN4096BS for treatment of migraine attacks // CNS Drug Rev. 2005. Vol. 11 (1), P. 69–76.
114. S. Silberstein, P. Tfelt-Hansen, D. Dodick [et al.] Guidelines for controlled trials of prophylactic treatment of chronic migraine in adults // Cephalalgia. — 2008. — V. 28. — P. 484-95.
115. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia 2007;27:814-23.
116. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache 2007;47:170-80.
117. Silvestrini M, Bartolini M, Coccia M, Baruffaldi R, Taffi R, Provinciali L. Topiramate in the treatment of chronic migraine. Cephalalgia 2003;23:820-4.
118. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. Cephalalgia 2010;30:793-803.
119. Aurora SK, Winner P, Freeman MC, Spierings EL, Heiring JO, DeGryse RE, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. Headache 2011;51:1358-73.

120. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010;30:804-14.
121. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50:921-36.
122. Yurekli VA, Akhan G, Kutluhan S, Uzar E, Koyuncuoglu HR, Gultekin F. The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups. *J Headache Pain* 2008;9:37-41.
123. Spira PJ, Beran RG. Gabapentin in the prophylaxis of chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003;61:1753-9.
124. Голубев В.Л., Данилов А.Б., Шевченко Е.В. Роль информационно-образовательной подготовки пациентов в повышении эффективности лечения головной боли. *РМЖ. Специальный выпуск Болевой синдром* 2013: 2-5.
125. Grazzi L, Andrasik F, D'Amico D, et al. Behavioral and pharmacologic treatment of transformed migraine with analgesic overuse: Outcome at 3 years. *Headache*. 2002;42:483-490.
126. Gaul C., van Doorn C., Webering N. et al. Clinical outcome of a headache-specific multidisciplinary treatment program and adherence to treatment recommendations in a tertiary headache center: an observational study. *J Headache Pain* 2011;12:475-483.
127. Hawkins K., Wang S., Rupnow M. Direct cost burden among insured US employees with migraine. *Headache* 2008;48:553-563.
128. Tassorelli C., Sances G., Allena M. et al. The usefulness and applicability of basic headache diary before first consultation: results of a pilot study conducted in two centres. *Cephalalgia* 2008;28:1023-1030.

129. Castelnuovo G, Giusti EM, Manzoni GM, et al. Psychological treatments and psychotherapies in the neurorehabilitation of pain: evidences and recommendations from the Italian consensus conference on pain in neurorehabilitation. *Front Psychol.* 2016 Feb 19;7:115. doi: 10.3389/fpsyg.2016.00115. eCollection 2016.
130. Andrew Sullivan, Sian Cousins, Leone Ridsdale. Psychological interventions for migraine: a systematic review. *J Neurol* DOI 10.1007/s00415-016-8126-z
131. Holroyd KA, Cottrell CK, O'Donnell FJ et al (2010) Effect of preventive (beta blocker) treatment, behavioural migraine management, or their combination on outcomes of optimised acute treatment in frequent migraine: randomised controlled trial. *BMJ* 341:c4871. doi:10.1136/bmj.c4871
132. Wells RE, Burch R, Paulsen RH, et al. Meditation for migraines: a pilot randomized controlled trial. *Headache.* 2014 Oct;54(9): 1484-95. doi: 10.1111/head.12420. Epub 2014 Jul 18.
133. Day MA, Thorn BE, Ward LC, et al. Mindfulness-based cognitive therapy for the treatment of headache pain: a pilot study. *Clin J Pain.* 2014 Feb;30(2):152-61. doi: 10.1097/ AJP.0b013e318287a1dc.
134. Day MA, Thorn BE. Mindfulness-based cognitive therapy for headache pain: An evaluation of the long-term maintenance of effects. *Complement Ther Med.* 2017 Aug;33:94-98. doi: 10.1016/j.ctim.2017.06.009. Epub 2017 Jul 1.
135. Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2017.
136. Азимова Ю.Э. Паттерны диагностики и лечения головных болей. В сб.: Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Головная боль – актуальная междисциплинарная проблема». Смоленск, 2009: 141.
137. Азимова Ю.Э. Распространенность головных болей и причины не обращения к врачу по поводу головной боли по данным Интернет-

- опроса. В сб.: Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Головная боль – актуальная междисциплинарная проблема». Смоленск, 2009: 122.
138. Азимова Ю.Э., Сергеев А.В., Осипова В.В., Табеева Г.Р. Диагностика и лечение головных болей в России: результаты анкетного опроса врачей. *Росс. журнал боли* 2010; 3–4: 12–17.
139. Тарасова С.В., Амелин А.В., Скоромец А.А. Распространенность и выявляемость первичных и симптоматических форм хронической ежедневной головной боли. *Казанский мед. журн.* 2008; 4: 427–431.
140. Лебедева Е.Р., Кобзева Н.Р., Гилев Д.В., Олесен Е. Анализ качества диагностики и лечения первичной головной боли в разных социальных группах Уральского региона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2015; 1: 19-26.
141. Осипова В.В., Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р. Международные принципы диагностики головных болей: проблемы диагностики головных болей в России. *Вестник семейной медицины.* 2010; 2: 8.
142. Шмидт ЕВ. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1985;85(9):1281-8.
143. Филатова ЕГ, Истомина ОИ. Лечение хронической ежедневной головной боли. *Клиническая неврология.* 2011;(1):30-5.
144. Martins K., Bordini C.A., Bigal M.E., Spesiali J. G. Migraine in the elderly: a comparison with migraine in young adults. *Headache* 2006; 46: 312—316.
145. Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике. *Практическое руководство для врачей (под ред. Т.Дж. Стайнер, пер. с англ. Ю.Э. Азимовой, В.В. Осиповой).* М.: ОГГИ. Рекламная продукция, 2010.

146. Яхно Н.Н. Головная боль как медицинская проблема. В сб.: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Головная боль – 2007». М., 2008: 168.
147. Корешкина М. И. Совершенствование клинико-инструментальных подходов к диагностике и лечению мигрени. Автореф. дисс. ... докт.мед.наук: Спб.; 2014.
148. Наумова Г.И., Пашков А.А., Орехова В.И. Опыт организации альгологической помощи пациентам с головной болью в Витебской области. Боль 2008; 3: 41-46.
149. Шаров М.Н. Хронические прозокраниалгии (клиника, диагностика, лечение и организация лечебного процесса). По результатам 17-летнего опыта работы нейростоматологического отделения ГКБ N 50 г. Москвы: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук: М.; 2005.
150. Moriarty O., McGuire B.E., Finn D.P. The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. *Prog Neurobiol* 2011;93(3): 385–404. DOI: 10.1016/j.pneurobio. 2011.01.002. PMID: 21216272.
151. Arkarian A.V., Baliki M.N., Farmer M.A. Predicting transition to chronic pain. *Curr Opin Neurol* 2013;26(4):360–7. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32836336ad. PMID: 23823463.
152. Латышева Н.В., Филатова Е.Г., Осипова Д.В. Нарушения памяти и внимания у пациентов с хронической мигренью. Нервно-мышечные болезни 2018;8(2):10–6.
153. Hooker WD, Raskin NH (1986) Neuropsychologic alterations in classic and common migraine. *Arch Neurol* 43:709–712
154. Calandre EP, Bembibre J, Arnedo ML, Becerra D (2002) Cognitive disturbances and regional cerebral blood flow abnormalities in migraine patients: their relationship with the clinical manifestations of the illness. *Cephalalgia* 22:291–302



155. Camarda C, Monastero R, Pipia C, Recca D, Camarda R (2007) Interictal executive dysfunction in migraineurs without aura: relationship with duration and intensity of attacks. *Cephalalgia* 27(10):1094–1100
156. Moutran AR, Villa TR, Diaz LA, Noffs MH, Pinto MM, Gabbai AA, Carvalho Dde S (2011) Migraine and cognition in children: a controlled study. *Arq Neuropsiquiatr* 69:192–195
157. Mario Fernando Prieto Peres, Juliane P. P. Mercante, Patricia R. Tobo, Helder Kamei and Marcelo Eduardo Bigal. Anxiety and depression symptoms and migraine: a symptom-based approach research. Peres et al. *The Journal of Headache and Pain* (2017) 18:37 DOI: 10.1186/s10194-017-0742-1.
158. Lucchetti G, Peres MF, Lucchetti AL et al (2013) Generalized anxiety disorder, subthreshold anxiety and anxiety symptoms in primary headache. *Psychiatry Clin Neurosci* 67(1):41–9
159. Mercante JP, Peres MF, Bernik MA (2011) Primary headaches in patients with generalized anxiety disorder. *J Headache Pain* 12(3):331–8
160. Tesio V., Torta D.M., Colonna F. et al. Are fibromyalgia patients cognitively impaired? Objective and subjective neuropsychological evidence. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67(1):143–50. DOI: 10.1002/acr.22403. PMID: 25047247.
161. Apkarian A.V., Sosa Y., Krauss B.R. et al. Chronic pain patients are impaired on an emotional decision-making task. *Pain* 2004;108(1–2):129–36. DOI: 10.1016/j.pain.2003.12.015. PMID: 15109516.
162. Doga Vuralli, Cenk Ayata and Hayrunnisa Bolay. Cognitive dysfunction and migraine. Vuralli et al. *The Journal of Headache and Pain* (2018) 19:109 <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0933-4>
163. Латышева Н.В., Филатова Е.Г., Осипова Д.В. Депрессия – не единственная причина когнитивных нарушений у пациентов с хронической мигренью. *Нервно-мышечные болезни* 2018;8(4):35–42

164. Simone Grassini & Steven Nordin (2015): Comorbidity in Migraine with Functional Somatic Syndromes, Psychiatric Disorders and Inflammatory Diseases: A Matter of Central Sensitization?, *Behavioral Medicine*, DOI: 10.1080/08964289.2015.1086721
165. Conradi H., Ormel J., de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol Med* 2011;41(6):1165–74. PMID: 20932356. DOI: 10.1017/S0033291710001911.
166. Fallon N., Chiu Y., Nurmikko T. et al. Functional connectivity with the default mode network is altered in fibromyalgia patients. *PLoS One* 2016;11(7):1–12. DOI: 10.1371/journal.pone.0159198. PMID: 27442504.
167. Tolner EA, Chen SP, Eikermann-Haerter K. Current understanding of cortical structure and function in migraine. *Cephalalgia*. 2019 Nov;39(13):1683-99. doi: 10.1177/0333102419840643. Epub 2019 Mar 28.
168. Lai T, Protsenko E, Cheng Y, et al. Neural plasticity in common forms of chronic headaches. *Neural Plast*. 2015;2015:205985. doi: 10.1155/2015/205985. Epub 2015 Aug 20.
169. Mainero C, Boshyan J, Hadjikhani N. Altered functional magnetic resonance imaging resting state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. *Ann Neurol*. 2011 Nov;70(5):838-45. doi: 10.1002/ana.22537
170. Vuralli D, Boran HE, Cengiz B, Coskun O, Bolay H (2016) Chronic Migraine Is Associated With Sustained Elevation of Somatosensory Temporal Discrimination Thresholds. *Headache* 56:1439–1447
171. Xue T, Yuan K, Zhao L, Yu D, Zhao L, Dong T et al (2012) Intrinsic brain network abnormalities in migraines without Aura revealed in resting-state fMRI. *PLoS One* 7(12):e52927
172. Mathur VA, Khan SA, Keaser ML, Hubbard CS, Goyal M, Seminowicz DA (2015) Altered cognition-related brain activity and interactions with acute pain in migraine. *Neuroimage Clin* 7:347–358

173. Schwedt TJ, Chiang CC, Chong CD, Dodick DW. Functional MRI of migraine. *Lancet Neurol.* 2015;14(1):81–91.
174. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of twelve-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCSR).
175. Davey G, Sedgwick P, Maier W, Visick G, Strachan DP, Anderson HR. Association between migraine and asthma: matched case-control study. *Br J Gen Pract.* 2002; 52:723-727.
176. Özge A, Özge C, Öztürk C, et al. The relationship between migraine and atopic disordersthe contribution of pulmonary function tests and immunological screening. *Cephalalgia.* 2006;26:172-179.
177. Sauro KM, Becker WJ. The stress and migraine interaction. *Headache.* 2009;49:1378-1386.
178. Dodick, D. Review of comorbidities and risk factors for the development of migraine complications (infarct and chronic migraine). *Cephalalgia.* 2009;29:7-14.
179. Radat F, Mekies C, Géraud G, et al. Anxiety, stress and coping behaviours in primary care migraine patients: results of the SMILE study. *Cephalalgia.* 2008;28:1115-1125.
180. Schoenen J, Dodick DW, Sándor P. *Comorbidity in Migraine*; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2011.
181. Frediani F, Villani V. Migraine and depression. *Neurological Sci.* 2007;28(Suppl 2):S161-S165.
182. Warren JW, Clauw DJ. Migraines are associated with functional somatic syndromes. *J Psychosom Res.* 2013;75:191.
183. Bülow-Olsen A. Migraine is not a functional somatic syndrome. *J Psychosom Res.* 2013;75:190.

184. Ravindran MK, Yin Z, Timbol C, Merck SJ, Baraniuk JN. Migraine headaches in chronic fatigue syndrome (CFS): comparison of two prospective cross-sectional studies. *BMC Neurol.* 2011;11(suppl 1):30-38.
185. Evans RW, De Tommaso M. Migraine and Fibromyalgia. *Headache.* 2011;51:295-299.
186. Le H, Tfelt-Hansen P, Russell MB, Skytthe A, Ohm Kyvik K, Olesen J. Comorbidity of migraine with somatic disease in a large population-based study. *Cephalalgia.* 2011;31(suppl 1):43-64.
187. Smith AP (2016) Acute tension-type headaches are associated with impaired cognitive function and more negative mood. *Front Neurol* 7:42
188. Raquel Gil-Gouveia, Isabel Pavão Martins. Cognition and Cognitive Impairment in Migraine. *Current Pain and Headache Reports* (2019) 23:84 <https://doi.org/10.1007/s11916-019-0824-7>
189. Elizabeth K. Seng ; Dawn C. Buse, ; Jaclyn E. Klepper; Sarah J. Mayson; Amy S. Grinberg; Brian M. Grosberg; Jelena M. Pavlovic; Matthew S. Robbins; Sarah E. Vollbracht; Richard B. Lipton. Psychological Factors Associated With Chronic Migraine and Severe Migraine-Related Disability: An Observational Study in a Tertiary Headache Center. *Headache* doi: 10.1111/head.13021 VC 2017 American Headache Society.
190. Seng EK, Holroyd KA. Behavioral migraine management modifies behavioral and cognitive coping in people with migraine. *Headache.* 2014;54:1470-1483.
191. Martin PR, Aiello R, Gilson K, Meadows G, Milgrom J, Reece J. Cognitive behavior therapy for comorbid migraine and/or tension-type headache and major depressive disorder: An exploratory randomized controlled trial. *Behav Res Ther.* 2015;73:8-18.
192. Yong N, Hu H, Fan X, et al. Prevalence and risk factors for depression and anxiety among outpatient migraineurs in mainland China. *J Headache Pain.* 2012;13:303-310.

193. Kim SY, Park SP. The role of headache chronicity among predictors contributing to quality of life in patients with migraine: A hospital-based study. *J Headache Pain*. 2014;15:68.
194. Baldacci F, Lucchesi C, Cafalli M, et al. Migraine features in migraineurs with and without anxiety depression symptoms: A hospital-based study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;132:74-78.
195. Irimia P, Palma JA, Fernandez-Torron R, Martinez-Vila E. Refractory migraine in a headache clinic population. *BMC Neurol*. 2011;11:94.
196. Hubbard CS, Khan SA, Keaser ML, et al. Altered brain structure and function correlate with disease severity and pain catastrophizing in migraine patients. *Eneuro*. 2014;1:e20.
197. Bushnell MC, Ceko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14:502–511.
198. Mia Tova Minen, Olivia Begasse De Dhaem, Ashley Kroon Van Diest, Scott Powers, Todd J Schwedt, Richard Lipton, David Silbersweig. Migraine and its psychiatric comorbidities. 2016 Jul;87(7):741-9. doi: 10.1136/jnnp-2015-312233. Epub 2016 Jan 5.
199. Hsuan-Te Chu, Chih-Sung Liang, Jiunn-Tay Lee, Ta-Chuan Yeh, Meei-Shyuan Lee, Yueh-Feng Sung, Fu-Chi Yang. Associations Between Depression/Anxiety and Headache Frequency in Migraineurs: A Cross-Sectional Study. 2018 Mar;58(3):407-415. doi: 10.1111/head.13215. Epub 2017 Oct 18.
200. Singer AB, Buse DC, Seng EK. Behavioral treatments for migraine management: Useful at each step of migraine care. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15:533.
201. Ferreira KS, Teixeira CT, Cáfaro C, Oliver GZ, Carvalho GLP, Carvalho LASD, Silva BG, Haes FBB, Ciciarelli MC Chronic migraine patients show cognitive impairment in an extended neuropsychological assessment *Arq Neuropsiquiatr*. 2018 Sep;76(9):582-587. doi: 10.1590/0004-282X20180085

202. Yasuda CL, Centeno M, Vollmar C, Stretton J, Symms M, Cendes F et al. The effect of topiramate on cognitive fMRI. *Epilepsy Res.* 2013 Jul;105(1-2):250-5. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2012.12.007>
203. Aurora SK, Brin MF. Chronic migraine: an update on physiology, imaging, and the mechanism of action of two available pharmacologic therapies. *Headache.* 2017 Jan;57(1):109-25. <https://doi.org/10.1111/head.12999>
204. Zucca M, Rubino E, Vacca A, De Martino P, Roveta F, Govone F, Gai A, Caglio M, Gentile S, Giordana MT, Rainero I. Metacognitive impairment in patients with episodic and chronic migraine. *J Clin Neurosci.* 2020 Feb;72:119-123.
205. Gaist D, Pedersen L, Madsen C, Tsiropoulos I, Bak S, Sindrup S et al. Long-term effects of migraine on cognitive function: a populationbased study of Danish twins. *Neurology.* 2005 Feb;64(4):600-7.
206. Pearson AJ, Chronicle EP, Maylor EA, Bruce LA. Cognitive function is not impaired in people with a long history of migraine: a blinded study. *Cephalalgia.* 2006 Jan; 26(1):74-80.
207. Латышева Н.В., Филатова Е.Г., Осипова Д.В. Нарушения памяти и внимания у пациентов с хронической мигренью. *Нервно-мышечные болезни* 2018;8(2):10–6. [Latysheva N.V., Filatova E.G., Osipova D.V. Impaired memory and attention in patients with chronic migraine. *Nervno-my`shechny`e bolezni* 2018;8(2):10–6. (In Russ.)]
208. Pellegrino Baena C, Goulart AC, Santos IS, Suemoto CK, Lotufo PA, Bensenor IN. Migraine and cognitive function: Baseline findings from the Brazilian longitudinal study of adult health: ELSABrasil ELSABrasil. *Cephalalgia* 2017 Jan 1:333102417737784.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### Приложение А Клинический пример лечения пациента с хронической мигренью и лейкоэнцефалопатией по данным МРТ

Пациентку А., 37 лет, беспокоили возникающие с периодичностью 1 раз в месяц высокоинтенсивные головные боли, пульсирующего характера, до 8-9 баллов по шкале ВАШ, с фото-фонофобией, продолжительностью до 2-х дней, купирующиеся приемом обезболивающих средств. Также предъявляет жалобы на ежедневные головные боли ноющего, давящего характера, локализующиеся в теменных областях иррадиирующие в орбитальные области с двух сторон, интенсивностью по ВАШ до 4-5 баллов, без фото-фонофобии, сопровождающиеся ознобом, тошнотой, несколько уменьшающимися при приеме НПВС. Из анамнеза известно, что пациентка страдает головной болью на протяжении длительного времени. Типичные приступы цефалгии возникают с частотой 1 раз в месяц, совпадают с менструальным циклом. Продолжительность болевого приступа до 2-х дней, купируется приемом анальгетиков (флурбипрофен, парацетамол). Подобные приступы цефалгии наблюдаются у родственников пациентки (мать, сестра). В течение месяца перед госпитализацией отмечает ухудшение состояния в виде усиления приступов цефалгии, увеличения частоты, ухудшение общего самочувствия, снижение фона настроения, нарастание уровня эмоциональной лабильности. Пациентка отмечает головные боли, сопровождающиеся тошнотой, периодическим подъемом уровня АД, сердцебиением, возникающие и регрессирующие без каких-либо провоцирующих факторов. По данным МРТ головного мозга от 05.11.2011 – МР-данные соответствуют многоочаговым изменениям в обоих полушариях большого мозга, не совсем ясного генеза, вероятнее сосудистого фактора. По месту жительства поставлен диагноз «Хроническая ишемия головного мозга».

Соматический статус: без особенностей, нормостенического телосложения АД=120/80 мм.рт.ст., ЧСС=72 уд. в мин., ЧДД-17 в минуту.

Неврологический статус: при осмотре обращает на себя внимание выраженная тревожность пациентки, сниженный фон настроения, сознание ясное, менингеальных знаков нет. Краниальная иннервация без признаков очаговой неврологической симптоматики. Сила достаточная во всех группах мышц, до 5 баллов. Тонус мышц не изменен, трофика мышц не нарушена, сухожильные рефлексы не изменены, симметричны. Чувствительных нарушений нет. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно в пробе Ромберга устойчива.

Данные лабораторных обследований: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови - без патологии. Данные диагностических обследований: зрительные соматосенсорные вызванные потенциалы в пределах нормальных значений.

Данные нейропсихологического обследования (таблица 10): пациентка в ясном сознании, контактна, ориентирована в месте и времени. Со стороны памяти выявляются легкие модально-неспецифические изменения в виде тормозимости следа памяти интерференцией, введение стратегии запоминания и подсказок при воспроизведении не полностью нормализуют память. Тест 12 слов: непосредственное воспроизведение – 7 слов, отсроченное воспроизведение 6 слов.



Таблица 10 - Показатели нейропсихологических тестов пациентки исходно, а также через 3 и 6 мес. профилактической терапии

Показатели нейропсихологических тестов	До лечения	Через 3 месяца от начала лечения	Через 6 месяцев от начала лечения
Баллы по MoCA	25	25	25
Тест 12 слов:			
непосредственное воспроизведение	7	8	9
отсроченное воспроизведение	6	7	11
Тест Мюнстерберга	19	20	19
ТМТ:			
часть А	42 сек.	42 сек.	42 сек.
часть В	140 сек. (2 ош.)	140 сек. (0 ош.)	140 сек. (0 ош.)
ТМТ В – ТМТ А	98	98	98
Тест Струпа:			
T <sub>1</sub>	25	26	24
T <sub>2</sub>	28	27	26
T <sub>3</sub>	60 (3 ош.)	60 (3 ош.)	55 (2 ош.)

Отмечается легкое снижение в тесте повторения цифр в прямом и обратном порядке (4+3=7) (норма 9-10). Семантическая память в пределах нормы. Речь: отмечается умеренное снижение беглости речи в тесте литеральных ассоциаций 17 слов, при достаточном количестве 21 слов.

Отмечается легкое снижение внимания при выполнении теста Мюнстерберга 19 слов из 25, отмечается истощение психической деятельности (первые 5 слов за 19 сек, вторые 5 слов 25 сек, третьи 5 слов 40 сек.). Тест символично-цифрового кодирования 40 ответов, 7 ошибок. Тест ТМТ (А): 42 сек. Тест ТМТ (В): 140 сек. (2 ош.). МОСА тест 25 баллов. При выполнении цветового теста Струпа допущено 3 ошибки. Обследование эмоциональных функций (таблица 6): ШЛСТ (Спилбергера-Ханина): ЛТ-67 баллов (высокая степень личностной тревожности), СТ- 56 баллов (высокая степень ситуативной тревожности). HADS (12- клинически выраженная тревога, 9-баллов клинически выраженная депрессия). Шкале CES-D - 20 баллов, субклинически выраженная депрессия, Шкала депрессии Бека - 22 балла, депрессия средней тяжести. Более подробно эмоционально-аффективные расстройства представлены на таблице 11.

Таблица 11 - Показатели эмоционального состояния пациентки исходно, а также через 3 и 6 мес. профилактической терапии

Эмоционально-аффективные функции	До лечения	Через 3 месяца от начала лечения	Через 6 месяцев от начала лечения
Депрессия:			
HADS	9	8	5
BDI	22	20	18
CES-D	20	19	17
Тревога:			
HADS	12	12	10
ЛТ	67	57	46

Продолжение таблицы 11

СТ	56	48	45
----	----	----	----

Выявленные симптомы можно рассматривать в рамках синдрома легких когнитивных нарушений преимущественно дизрегуляторно-нейродинамического характера. В нейропсихологическом статусе пациентки преобладают аффективные расстройства, снижение уровня внимания. В сфере эмоциональных расстройств отмечается высокая тревожность, умеренный депрессивный синдром.

Учитывая данные проведенного обследования, поставлен следующий диагноз: Эпизодическая мигрень без ауры, Хронические головные боли напряжения. Тревожно-депрессивный синдром.

В период пребывания в Клинике нервных болезней с пациенткой проведены образовательные беседы в отношении мигрени, хронической головной боли, неспецифического характера изменений на МРТ, возможности благоприятного течения заболевания. В качестве профилактической терапии, хронической ежедневной головной боли назначен amitriptylin 37,5 мг. Пациентке рекомендованы соблюдение гигиены сна, ведение дневника головной боли, при приступе мигрени с целью купирования рекомендован прием суматриптана или элетриптана.

На фоне проведенного лечения в период пребывания в Клинике отмечена положительная динамика в виде уменьшения частоты и интенсивности приступов цефалгии. С пациенткой были проведены образовательные беседы о причинах и прогнозе ее заболевания. Разъяснено, что изменения, обнаруженные при выполнении МРТ, не играют существенной роли в её состоянии.

В течение 6 месяцев лечения частота головной боли уменьшилась до 6 болевых дней в месяц, которые были расценены как 6 приступов мигрени и

эффективно купировались приемом элетриптана. Не отмечено болезненности при пальпации перикраниальных мышц.

Обнаружено некоторое улучшение в тесте запоминания 12 слов: непосредственное воспроизведение – 9 слов, отсроченное воспроизведение – 11 слов. Сохраняется легкое снижение в тесте повторения цифр в прямом и обратном порядке (4+3=7) (норма 9-10). Семантическая память в пределах нормы. Беглость речи не нарушена. Сохраняется легкое снижение внимания при выполнении теста Мюнстерберга 19 слов из 25, отмечается истощение психической деятельности (первые 5 слов за 19 сек, вторые 5 слов 25 сек, третьи 5 слов 40 сек.). Тест символично-цифрового кодирования 40 ответов, 5 ошибок. Тест ТМТ (А): 42 сек. Тест ТМТ (В): 140 сек. (0 ош.). При выполнении цветового теста Струпа допущено 2 ошибки. Обследование эмоциональных функций: ШЛСТ (Спилбергера-Ханина): ЛТ-46 баллов (высокая степень личностной тревожности), СТ- 45 баллов (высокая степень ситуативной тревожности). HADS (10- клинически выраженная тревога, 5- баллов отсутствие клинически выраженной депрессии). CES-D (17 б.) отсутствие клинически выраженных признаков депрессии, BDI- 18 баллов (легкая депрессия).

Таким образом на фоне проводимого лечения отмечены как уменьшение дней с головной болью, так и улучшение когнитивных функций, снижение выраженности депрессии и уровня тревоги. Пациентка вернулась к нормальной повседневной жизни.

## Приложение Б

### Результаты нейровизуализационного исследования (МРТ) (снимки) пациентов с мигренью и изменениями белого вещества головного мозга

1. Пациентка 58 лет, диагноз: Хроническая мигрень без ауры.  
Цервикокраниалгия.

Результаты МРТ: МР-данные соответствуют единичным мелкоочаговым изменениям (Fazekas-1) в обоих полушариях большого мозга (рисунок 11).

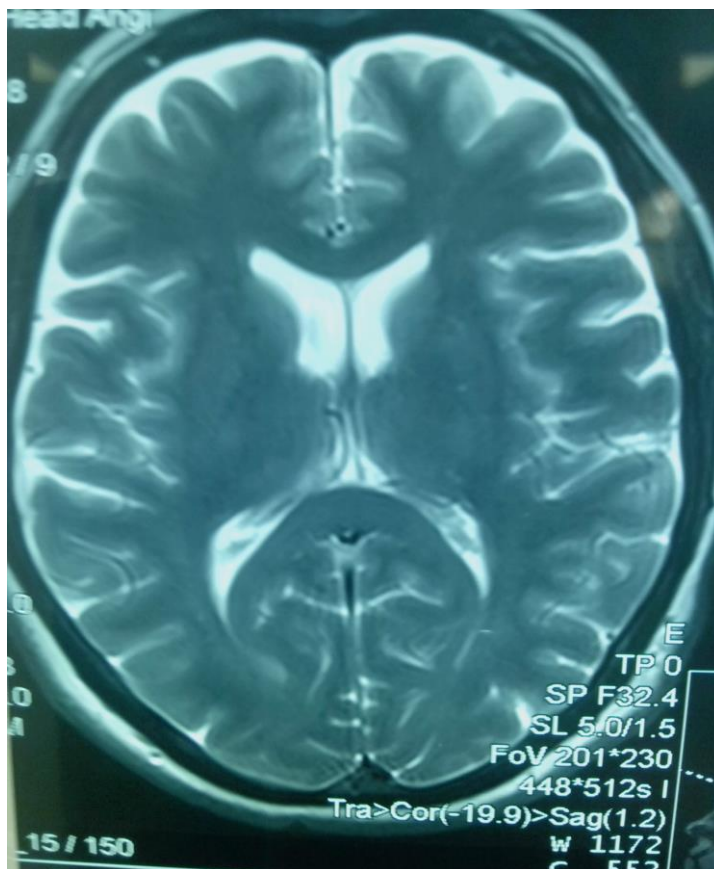


Рисунок 11 - Единичные мелкоочаговые изменения (Fazekas-1) в обоих полушариях большого мозга, пациентка 58 лет

2. Пациентка 58 лет, диагноз:

Хроническая мигрень без ауры. Головная боль напряжения.

Результаты МРТ: МР-данные соответствуют

единичным мелкоочаговым изменениям (Fazekas-1) в обоих полушариях большого мозга (рисунок 12).

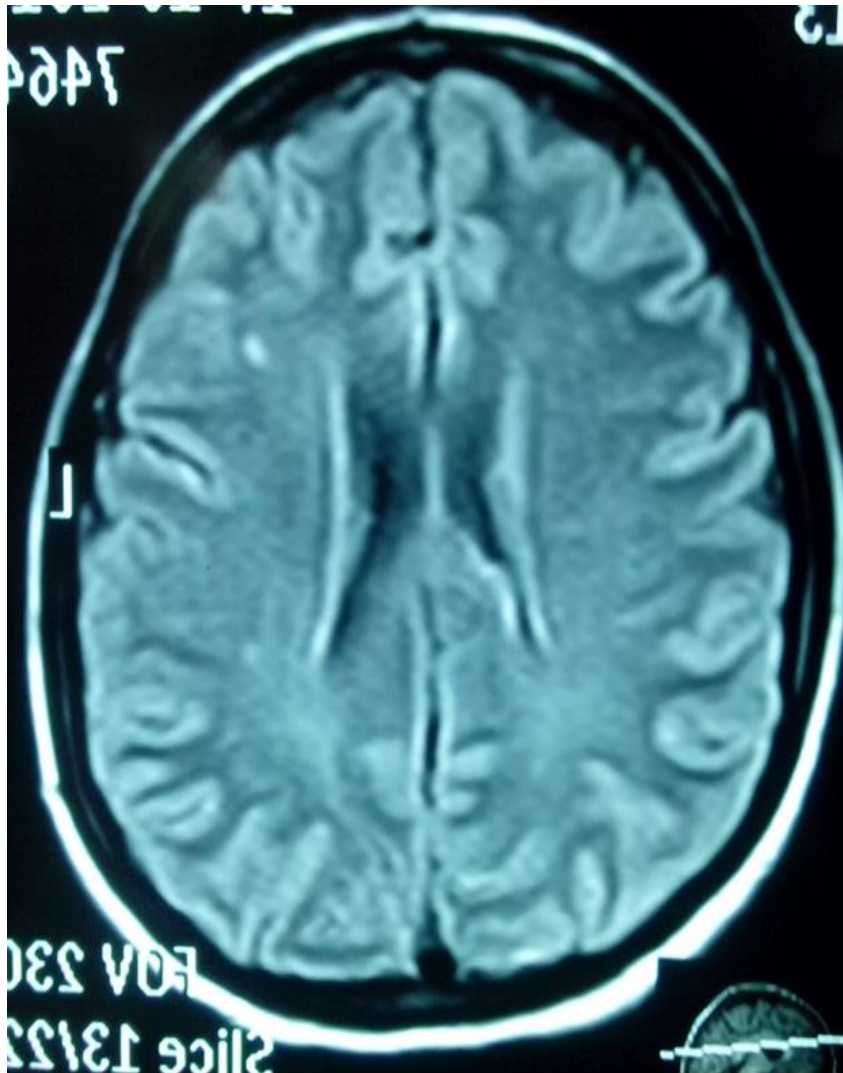


Рисунок 12 - Единичные мелкоочаговые изменения (Fazekas-1) в обоих полушариях большого мозга, пациентка 58 лет

3. Пациентка 37 лет. Диагноз: Хроническая мигрень без ауры. Головная боль напряжения. Цервикокраниалгия. Результаты МРТ: МР-данные соответствуют многоочаговым изменениям (Fazekas-2) в обоих полушариях большого мозга (рисунок 13).

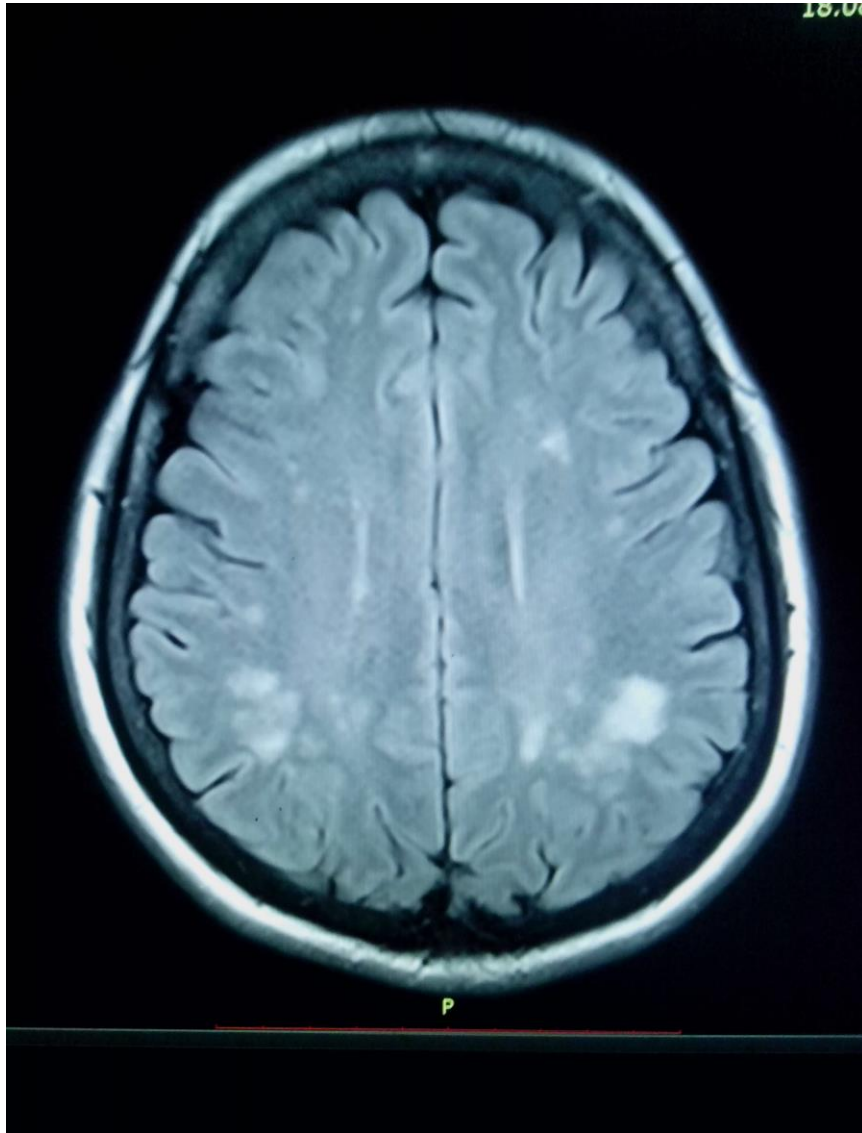


Рисунок 13 - Многоочаговые изменения (Fazekas-2) в обоих полушариях большого мозга в обоих полушариях большого мозга, пациентка 37 лет

4. Пациент 19 лет. Диагноз: Мигрень с аурой. Результаты МРТ: МР-данные соответствуют многоочаговым изменениям (Fazekas-2) в обоих полушариях большого мозга (рисунок 14).

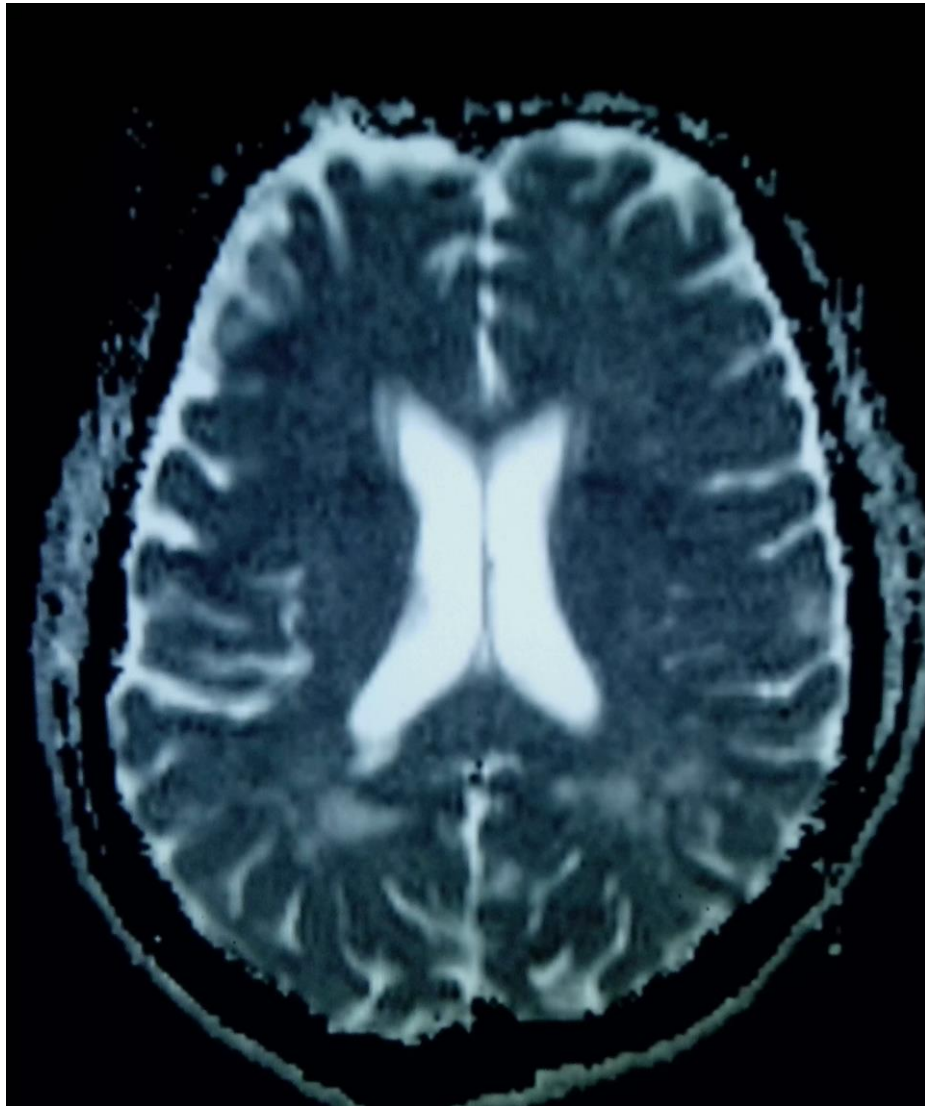


Рисунок 14 - Многоочаговые изменения (Fazekas-2) в обоих полушариях большого мозга в обоих полушариях большого мозга, пациент 19 лет



5. Пациент 54 лет. Диагноз: Хроническая мигрень без ауры. Результаты МРТ: МР-данные соответствуют многоочаговым изменениям (Fazekas-2) в обоих полушариях большого мозга (рисунок 15).

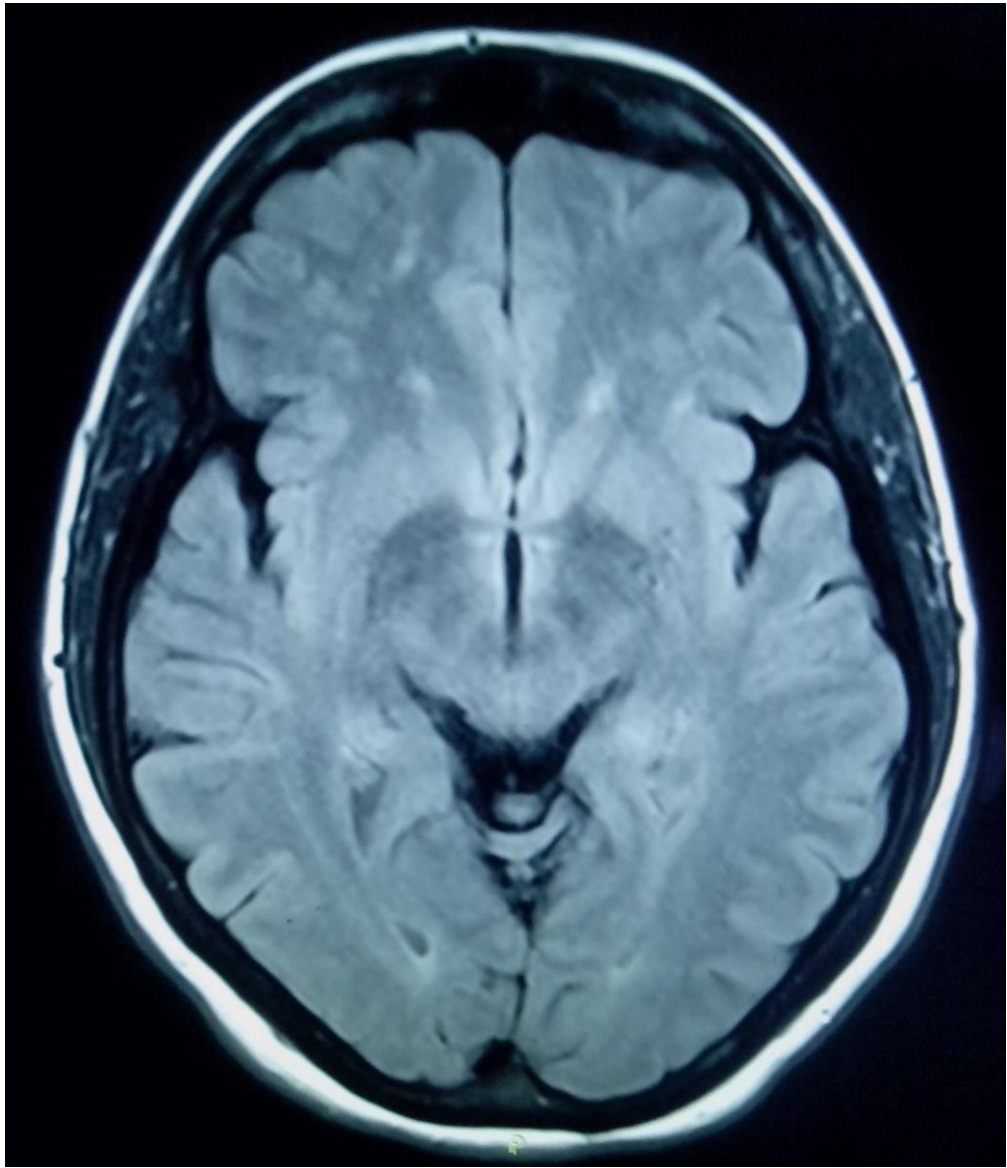


Рисунок 15 - Многоочаговые изменения (Fazekas-2) в обоих полушариях большого мозга в обоих полушариях большого мозга, пациент 54 лет

6. Пациент 32 лет. Диагноз: Хроническая мигрень без ауры. Результаты МРТ: МР-данные соответствуют очагам в проекции перивентрикулярного белого вещества обеих гемисфер головного мозга (Fazekas-2) (рисунок 16).

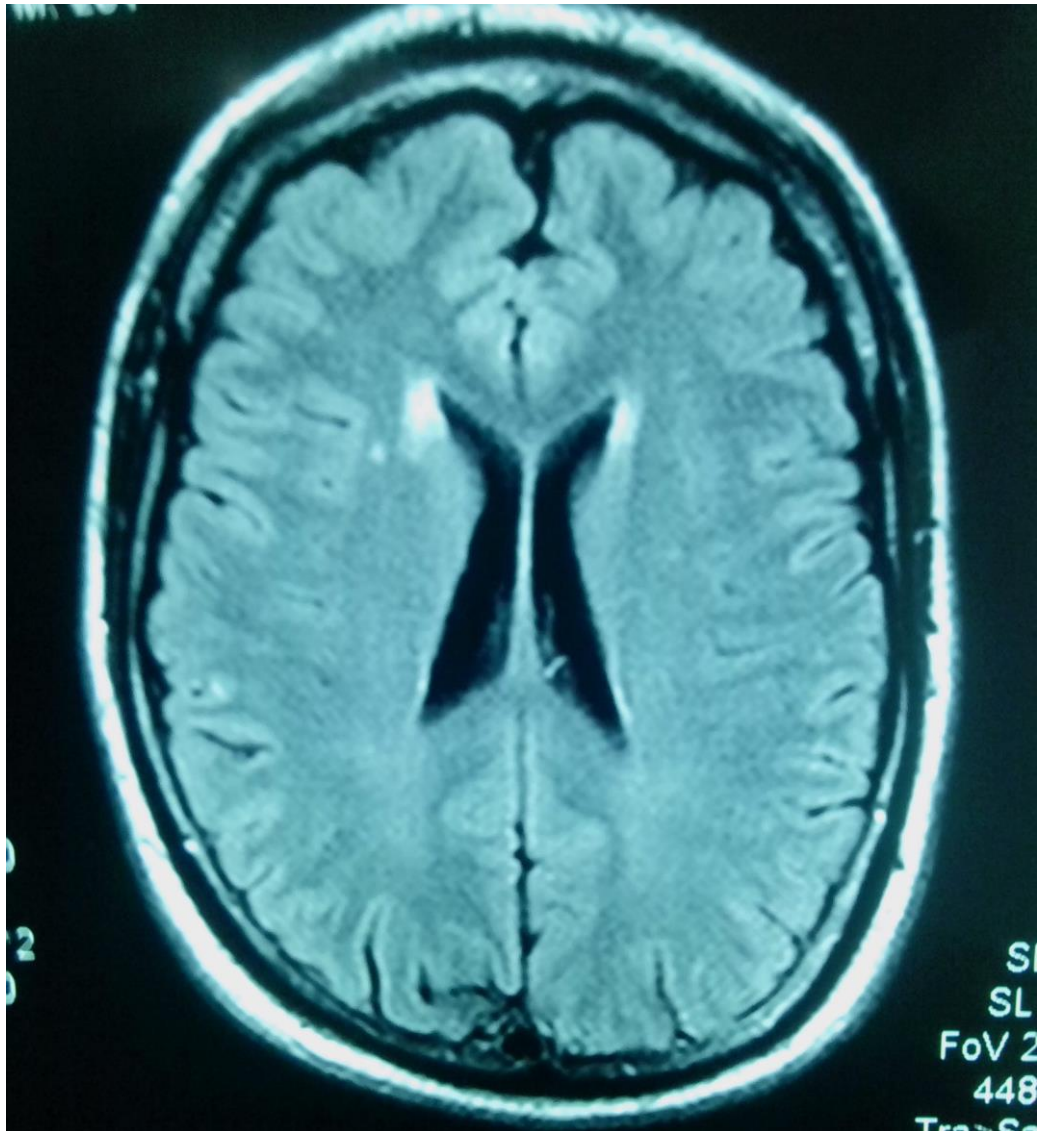


Рисунок 16 - Многоочаговые изменения (Fazekas-2) в проекции перивентрикулярного белого вещества обеих гемисфер головного мозга, пациент 32 лет

7. Пациентка 42 лет. Диагноз: Хроническая мигрень без ауры.  
Результаты МРТ: МР-данные соответствуют мелким очагам белого вещества обеих гемисфер головного мозга (Fazekas-1) (рисунок 17).

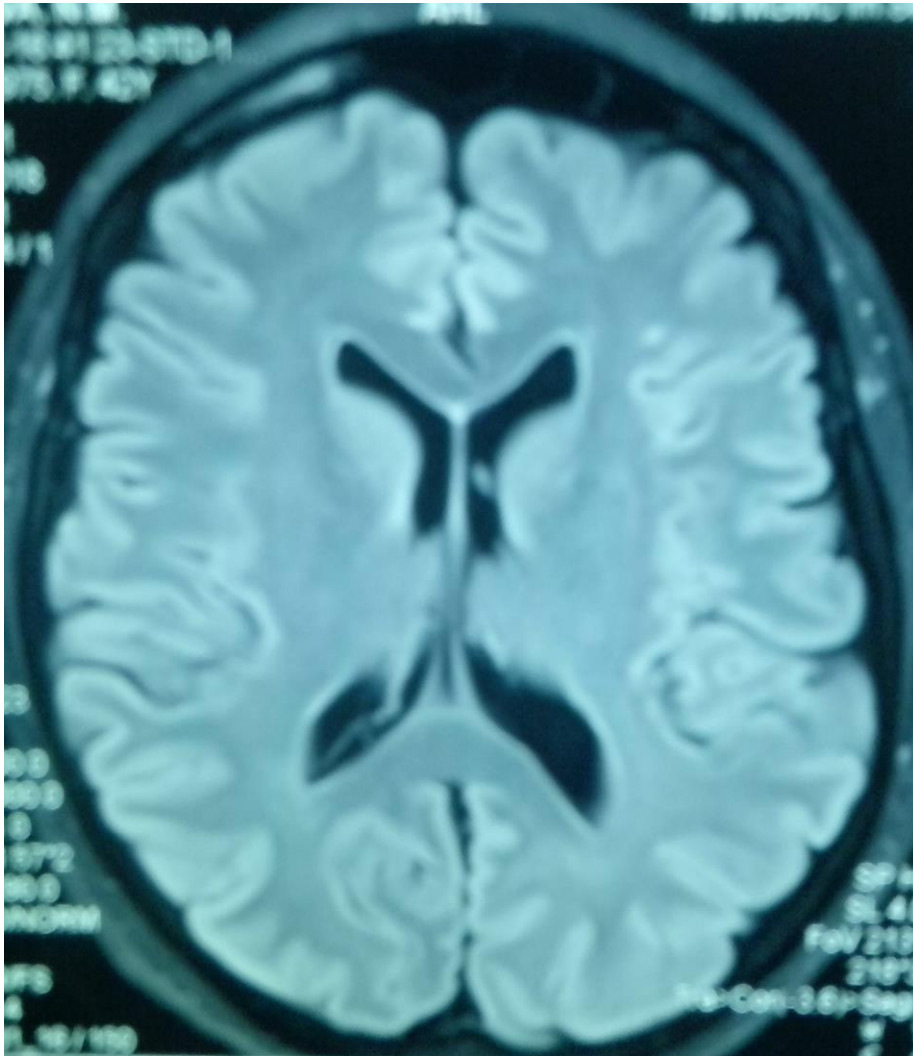


Рисунок 17 - Единичные мелкоочаговые изменения (Fazekas-1) в обоих полушариях большого мозга, пациентка 42 лет

8. Пациентка 63 лет. Диагноз: Хроническая мигрень без ауры. Головная боль напряжения. Цервикокраниалгия. Результаты МРТ: МР-данные соответствуют многоочаговым изменениям (Fazekas-2) в обоих полушариях большого мозга (рисунок 18).

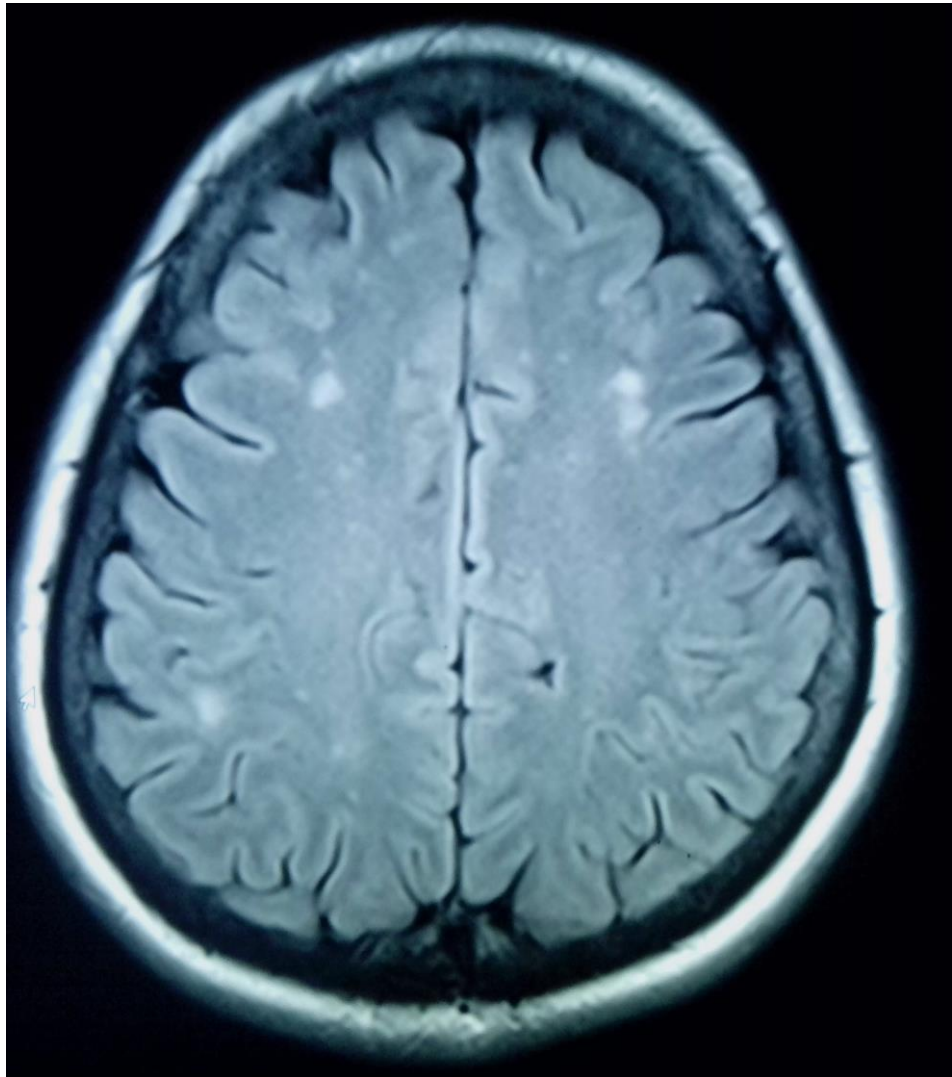


Рисунок 18 - Многоочаговые изменения (Fazekas-2) в проекции перивентрикулярного белого вещества обеих гемисфер головного мозга, пациентка 63 лет

9. Пациентка 20 лет. Диагноз: Хроническая мигрень без ауры. Результаты МРТ: МР-данные соответствуют мелким очагам белого вещества обеих гемисфер головного мозга (Fazekas-1) (рисунок 19).

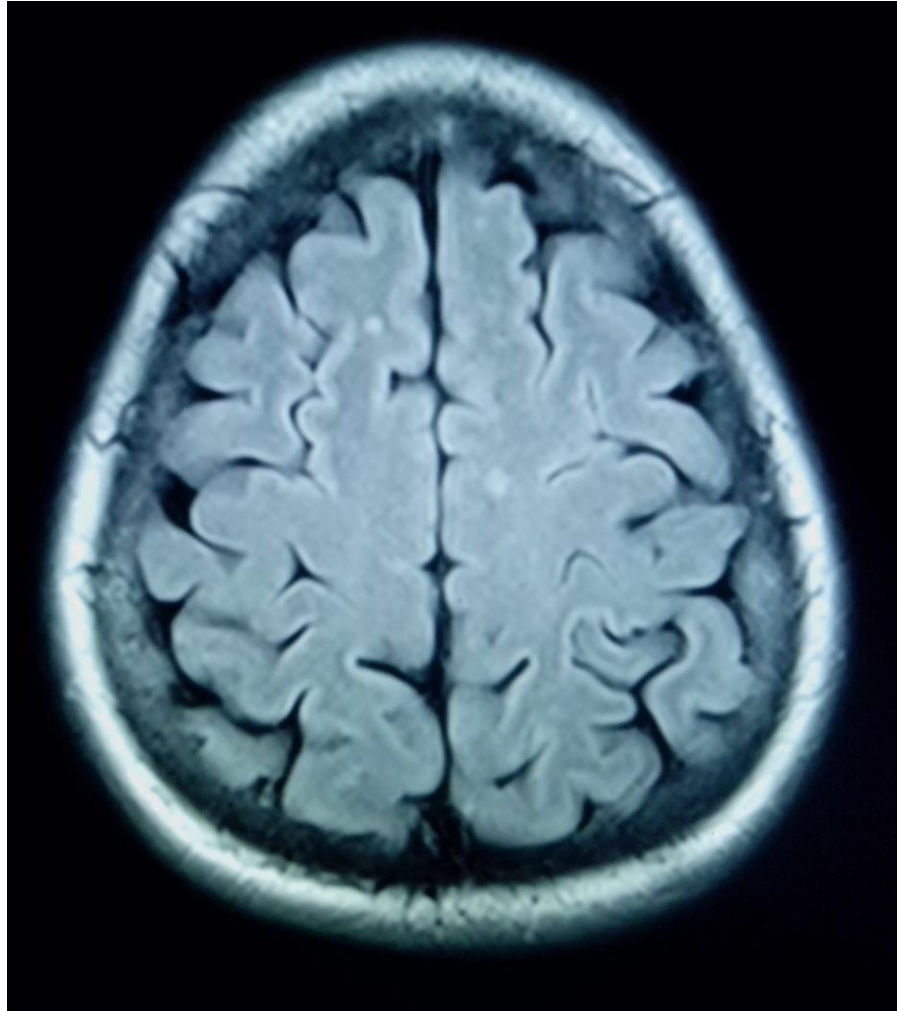


Рисунок 19 - Единичные мелкоочаговые изменения (Fazekas-1) в обоих полушариях большого мозга, пациентка 20 лет

10. Пациентка 24 лет. Диагноз: Хроническая мигрень без ауры. Результаты МРТ: МР-данные соответствуют мелким очагам белого вещества обеих гемисфер головного мозга (Fazekas-1) (рисунок 20).

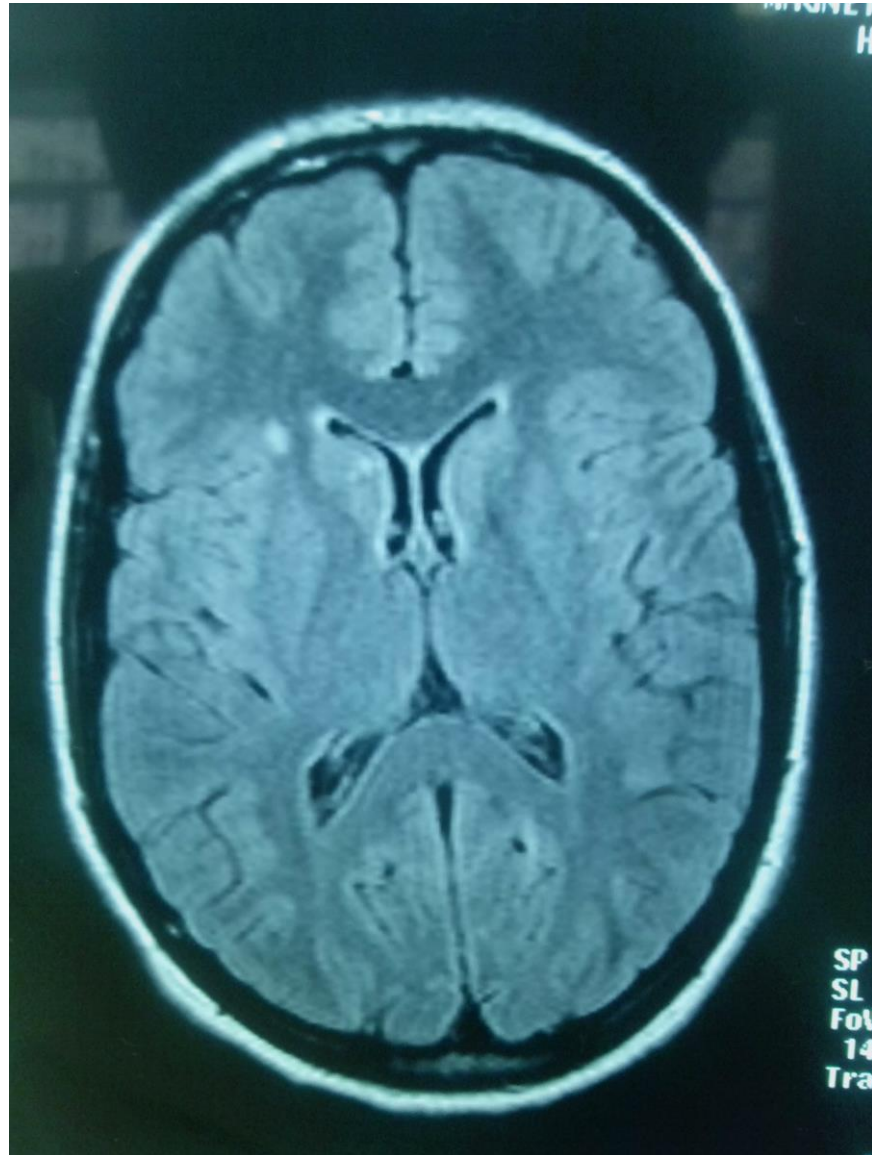


Рисунок 20 - Единичные мелкоочаговые изменения (Fazekas-1) в обоих полушариях большого мозга, пациентка 24 лет

11. Пациентка 34 лет. Диагноз: Хроническая мигрень без ауры.

Лекарственно-индуцированная головная боль. Результаты МРТ: МР-данные соответствуют мелким очагам белого вещества обеих гемисфер головного мозга (Fazekas-1) (рисунок 21).

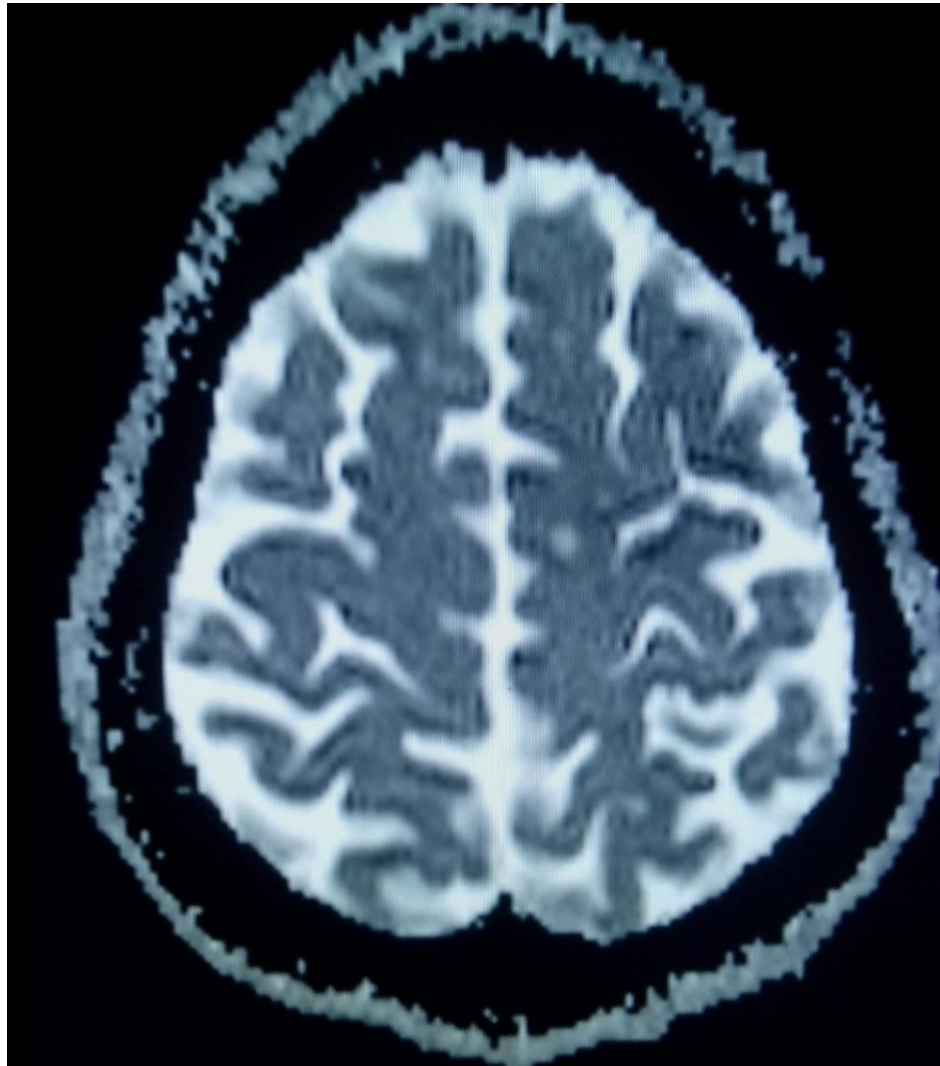


Рисунок 21 - Единичные мелкоочаговые изменения (Fazekas-1) в обоих полушариях большого мозга, пациентка 34 лет

12. Пациент 34 лет. Диагноз: Хроническая мигрень без ауры.

Результаты МРТ: МР-данные соответствуют мелким очагам белого вещества обеих гемисфер головного мозга (Fazekas-1) (рисунок 22).

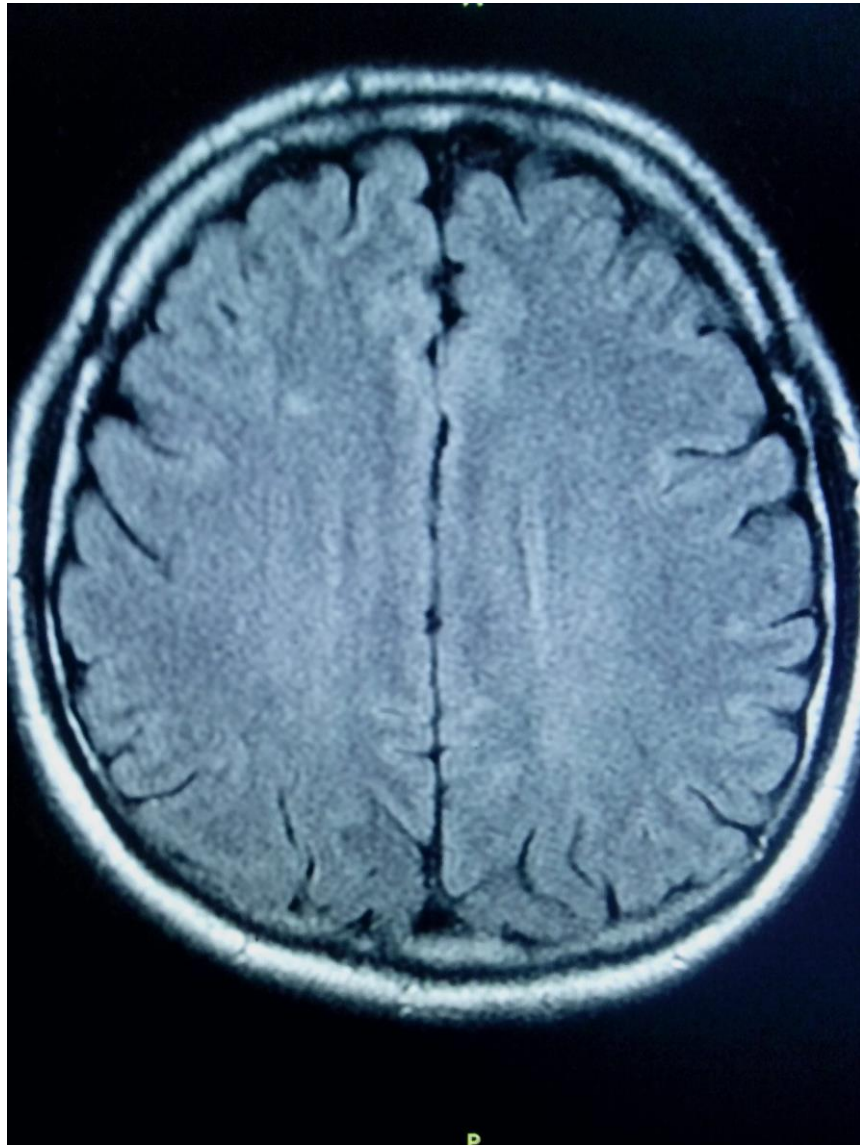


Рисунок 22 - Единичные мелкоочаговые изменения (Fazekas-1) в обоих полушариях большого мозга, пациент 34 лет



13. Пациент 31 лет. Диагноз: Мигрень без ауры. Результаты МРТ: МР-данные соответствуют мелким очагам белого вещества обеих гемисфер головного мозга (Fazekas-1) (рисунок 23).

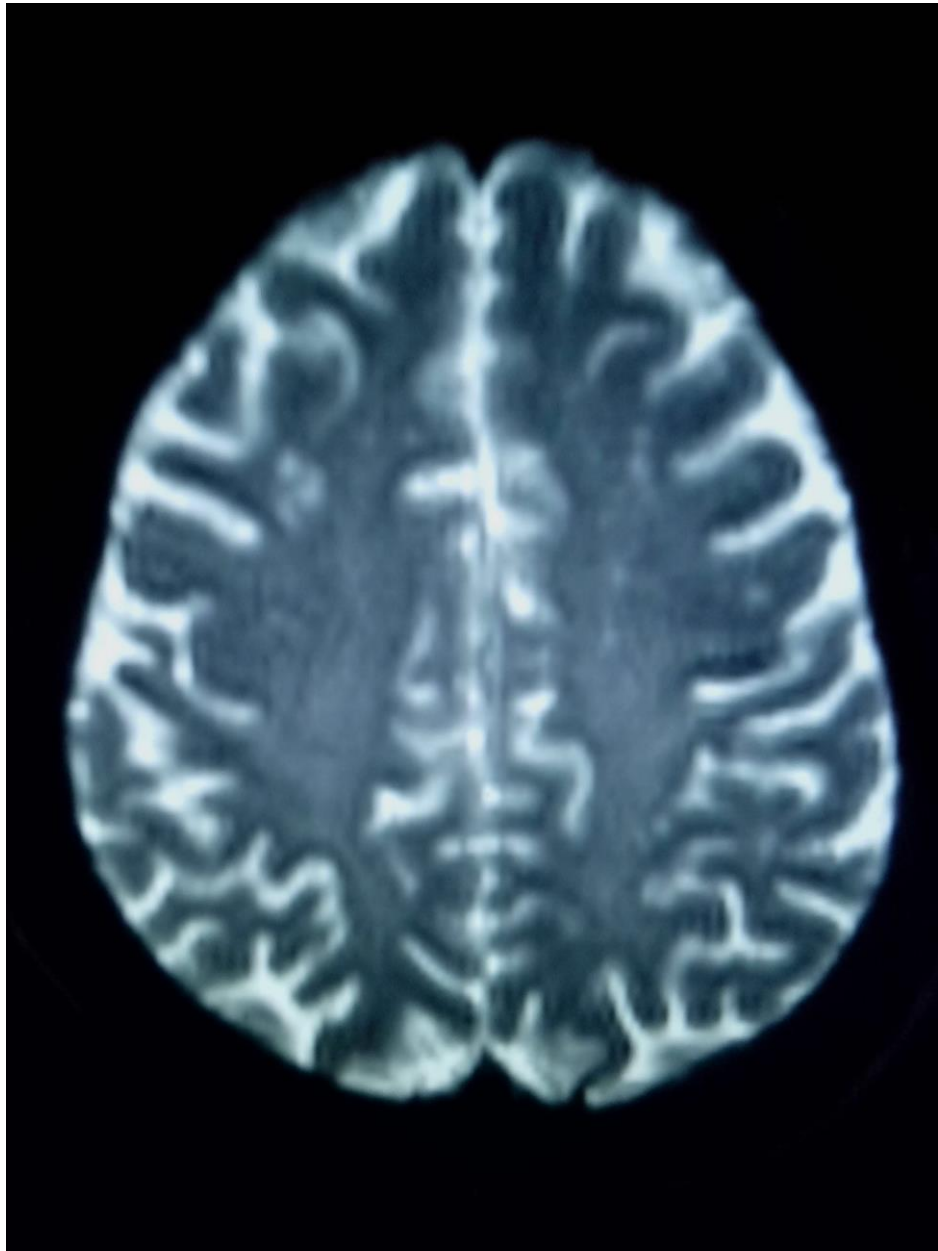


Рисунок 23 - Единичные мелкоочаговые изменения (Fazekas-1) в обоих полушариях большого мозга, пациент 31 лет

14. Пациентка 32 лет. Диагноз: Хроническая мигрень без ауры. Лекарственно-индуцированная головная боль. Результаты МРТ: МР-данные соответствуют очагам белого вещества обеих гемисфер головного мозга (Fazekas-1) (рисунок 24).

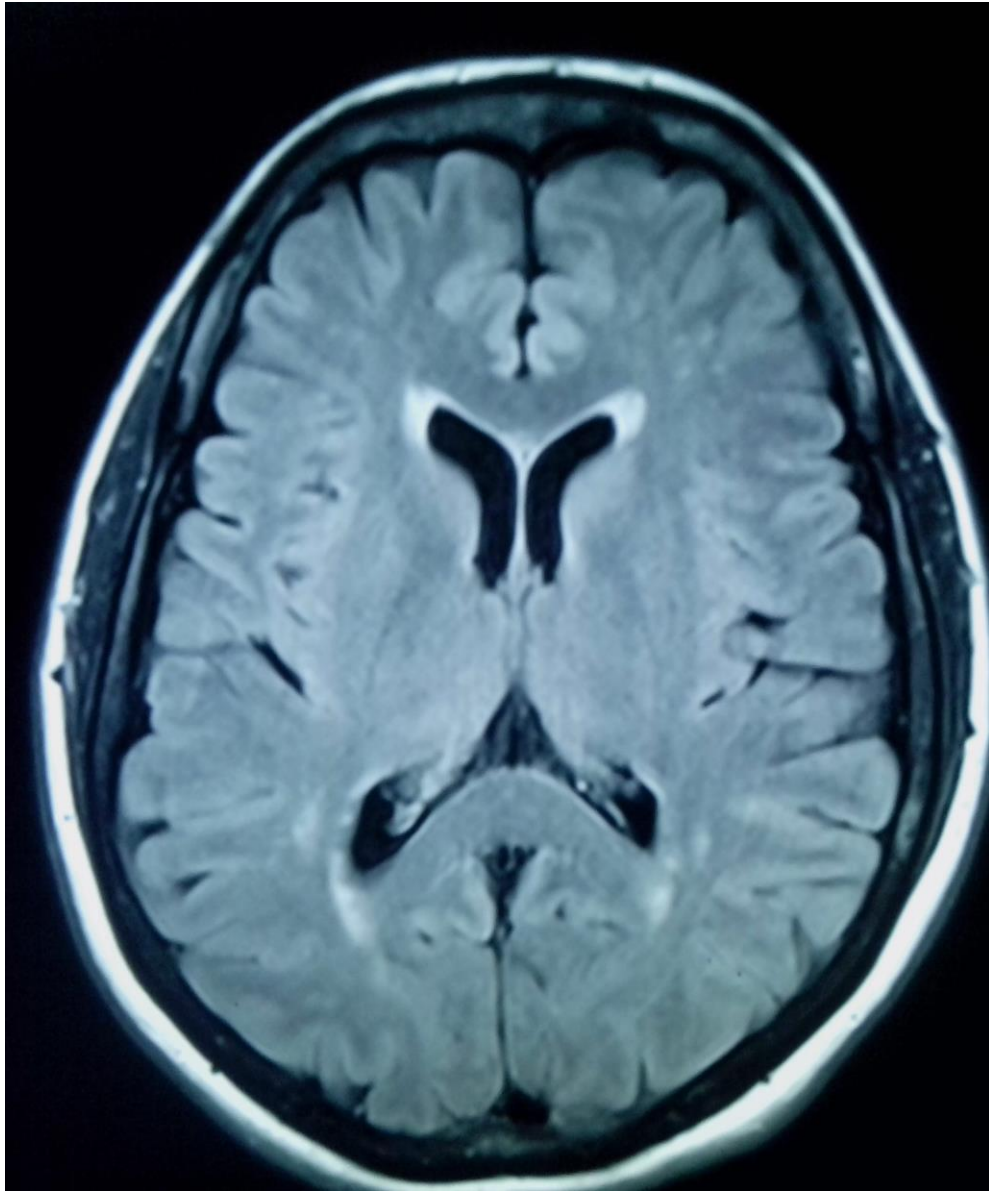


Рисунок 24 - Единичные мелкоочаговые изменения (Fazekas-1) в обоих полушариях большого мозга, пациентка 32 лет

15. Пациентка 23 лет. Диагноз: Хроническая мигрень без ауры.  
Результаты МРТ: МР-данные соответствуют мелким очагам белого вещества обеих гемисфер головного мозга (Fazekas-1) (рисунок 25).

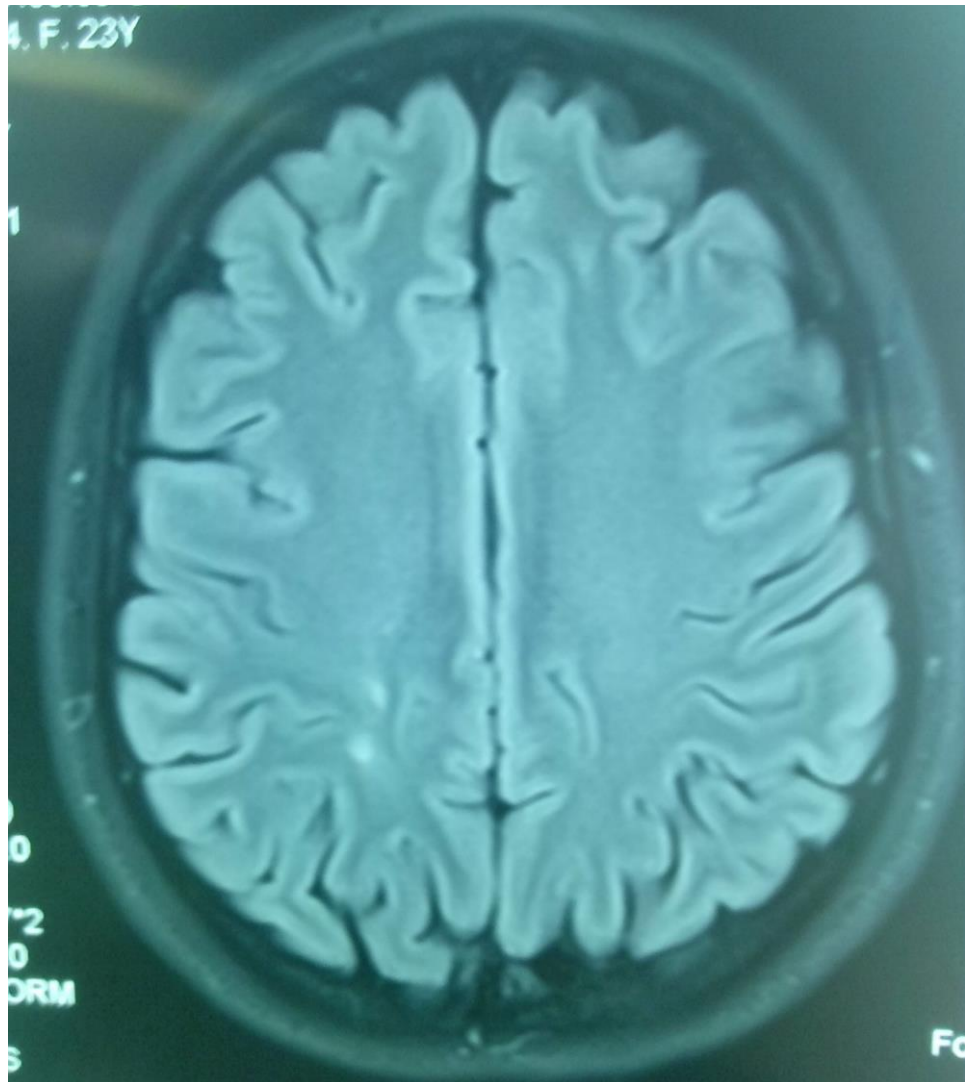


Рисунок 25 - Единичные мелкоочаговые изменения (Fazekas-1) в обоих полушариях большого мозга, пациентка 23 лет

16. Пациентка 49 лет. Диагноз: Хроническая мигрень без ауры.  
Результаты МРТ: МР-данные соответствуют мелким очагам белого вещества обеих гемисфер головного мозга (Fazekas-1) (рисунок 26).



Рисунок 26 - Единичные мелкоочаговые изменения (Fazekas-1) в обоих полушариях большого мозга, пациентка 49 лет

17. Пациентка 42 лет. Диагноз: Хроническая мигрень без ауры.  
Результаты МРТ: МР-данные соответствуют мелким очагам белого вещества обеих гемисфер головного мозга (Fazekas-1) (рисунок 27).

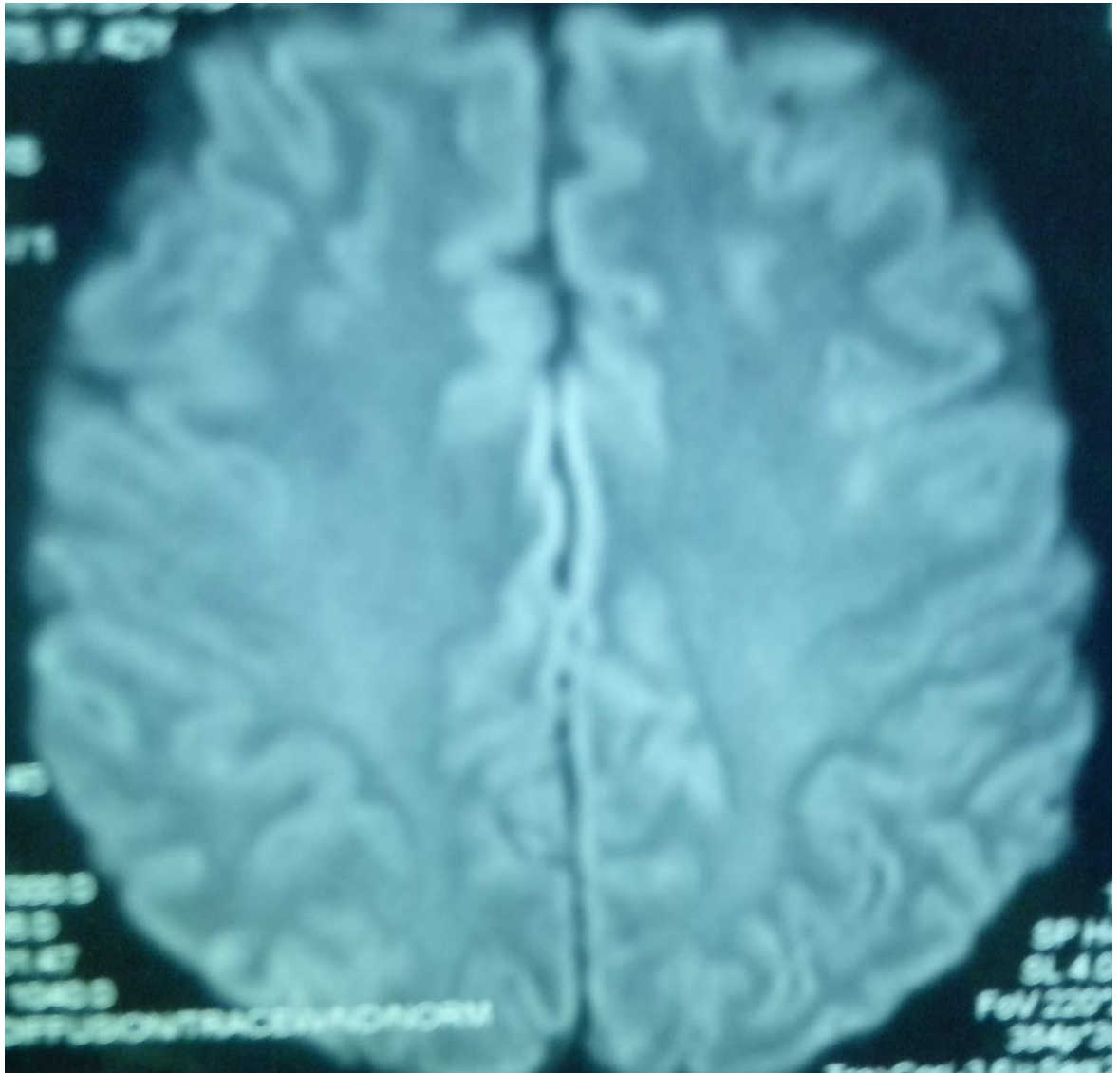


Рисунок 27 - Единичные мелкоочаговые изменения (Fazekas-1) в обоих полушариях большого мозга, пациентка 42 лет

18. Пациентка 43 лет. Диагноз: Хроническая мигрень без ауры. Головная боль напряжения. Результаты МРТ: МР-данные соответствуют мелким очагам белого вещества обеих гемисфер головного мозга (Fazekas-1) (рисунок 28).

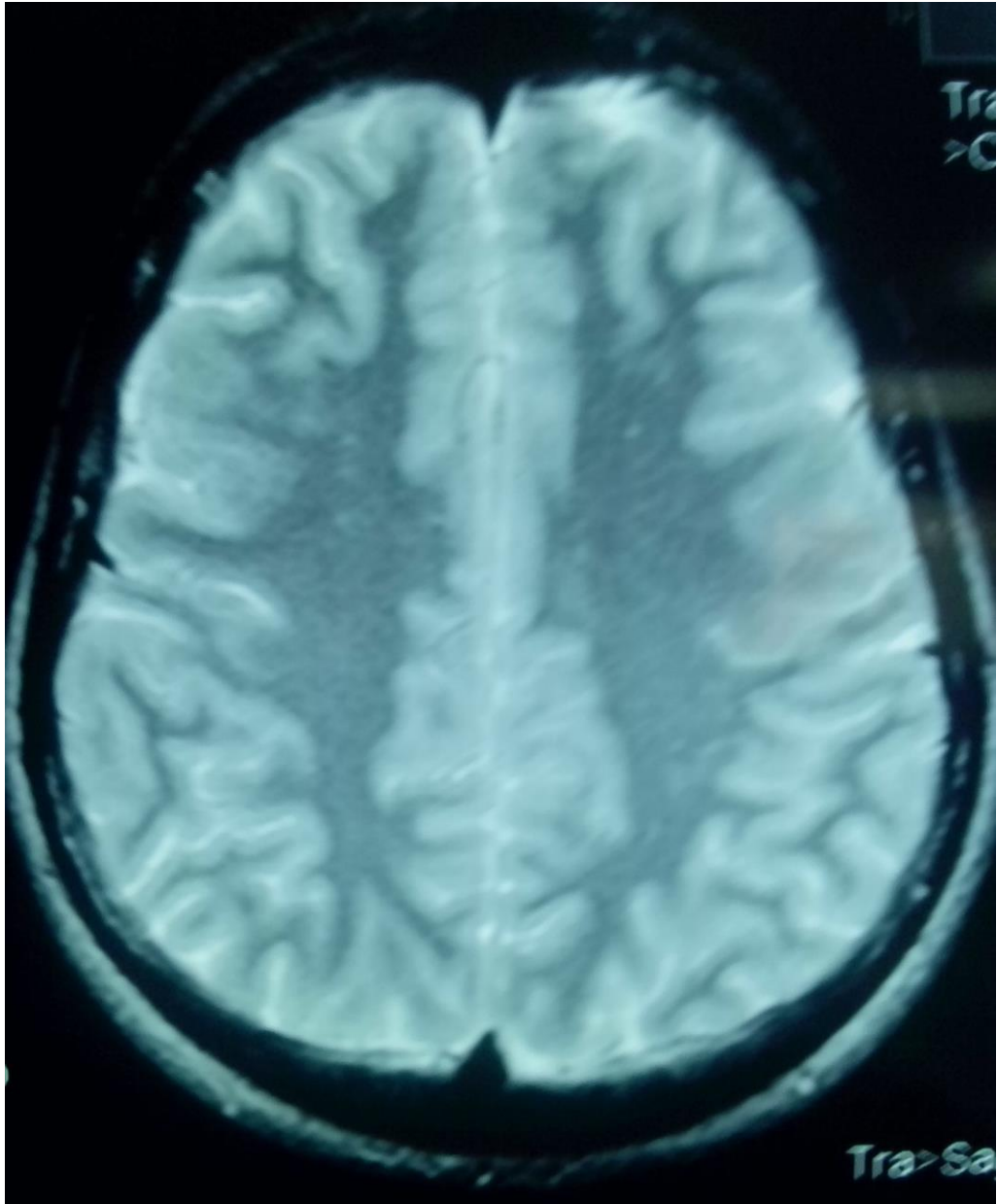


Рисунок 28 - Единичные мелкоочаговые изменения (Fazekas-1) в обоих полушариях большого мозга, пациентка 43 лет

19. Пациентка 39 лет. Диагноз: Хроническая мигрень без ауры.

Результаты МРТ: МР-данные соответствуют мелким очагам белого вещества обеих гемисфер головного мозга (Fazekas-1) (рисунок 29).

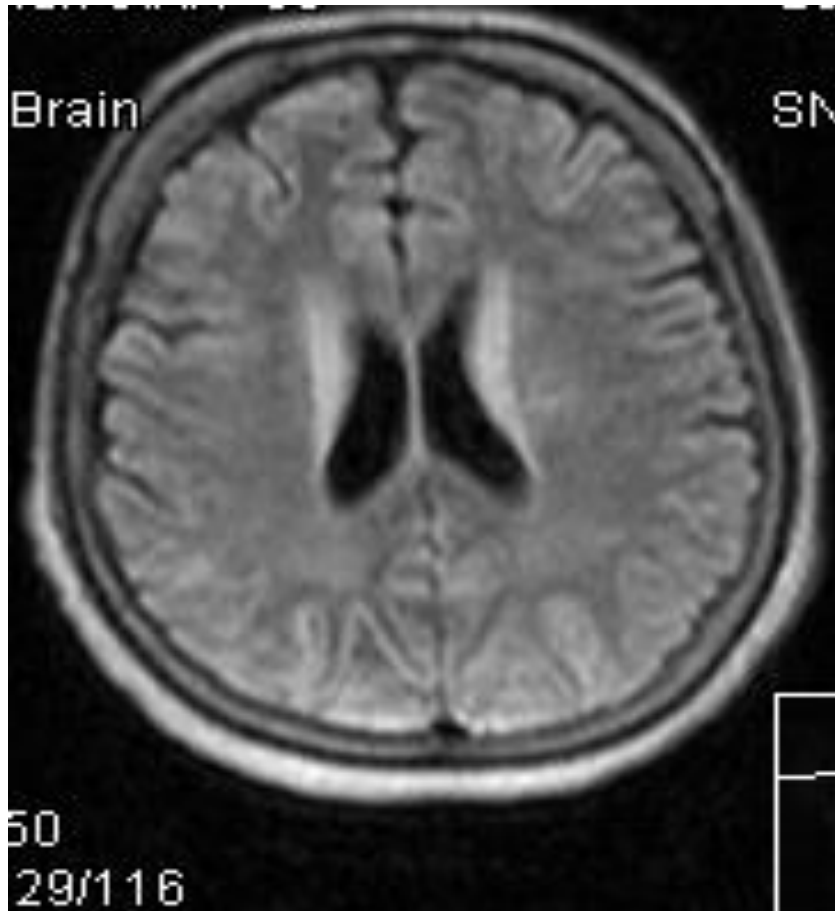


Рисунок 29 - Единичные мелкоочаговые изменения (Fazekas-1) в обоих полушариях большого мозга, пациентка 39 лет

20. Пациентка 51 лет. Диагноз: Хроническая мигрень без ауры. Головная боль напряжения. Цервикокраниалгия. Результаты МРТ: МР-данные соответствуют единичным мелким очагам белого вещества обеих гемисфер головного мозга (Fazekas-1) (рисунок 30).

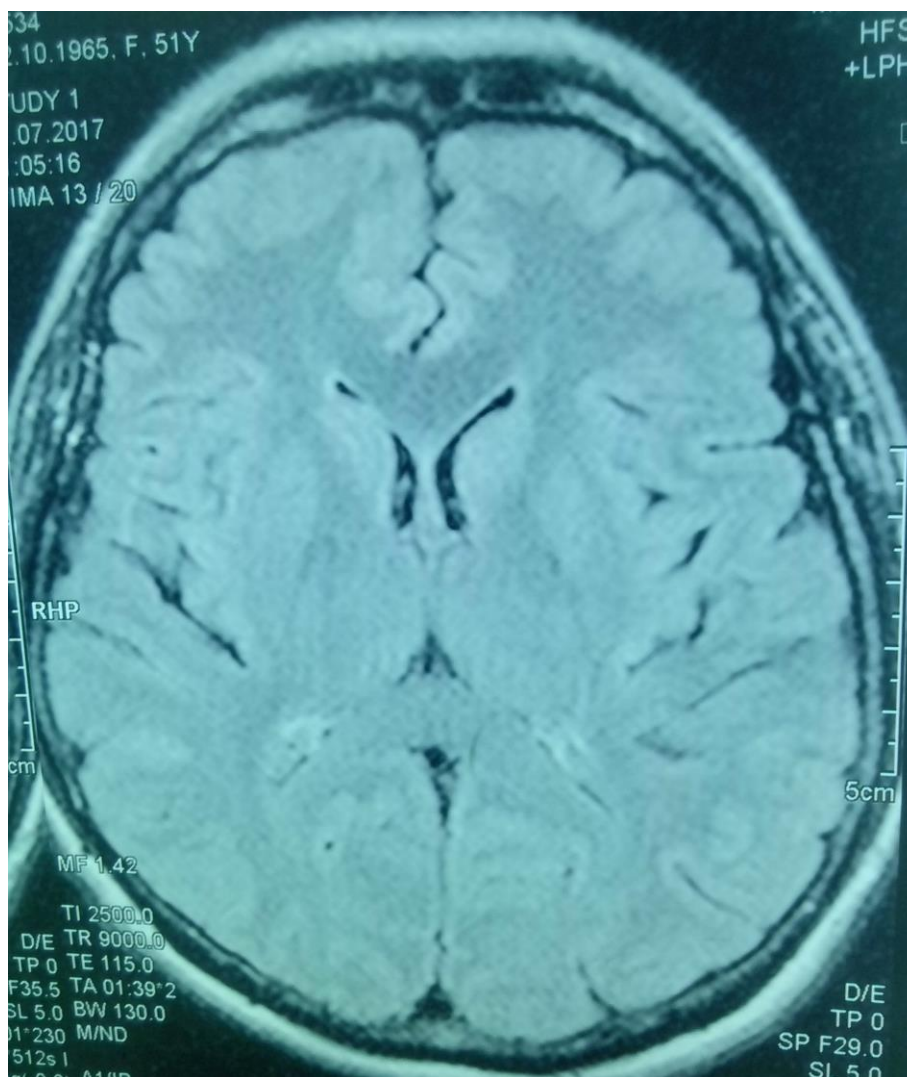


Рисунок 30 - Единичные мелкоочаговые изменения (Fazekas-1) в обоих полушариях большого мозга, пациентка 51 лет



21. Пациентка 48 лет. Диагноз: Хроническая мигрень без ауры. Цервикокраниалгия. Результаты МРТ: МР-данные соответствуют единичным мелким очагам белого вещества обеих гемисфер головного мозга (Fazekas-1) (рисунок 31).

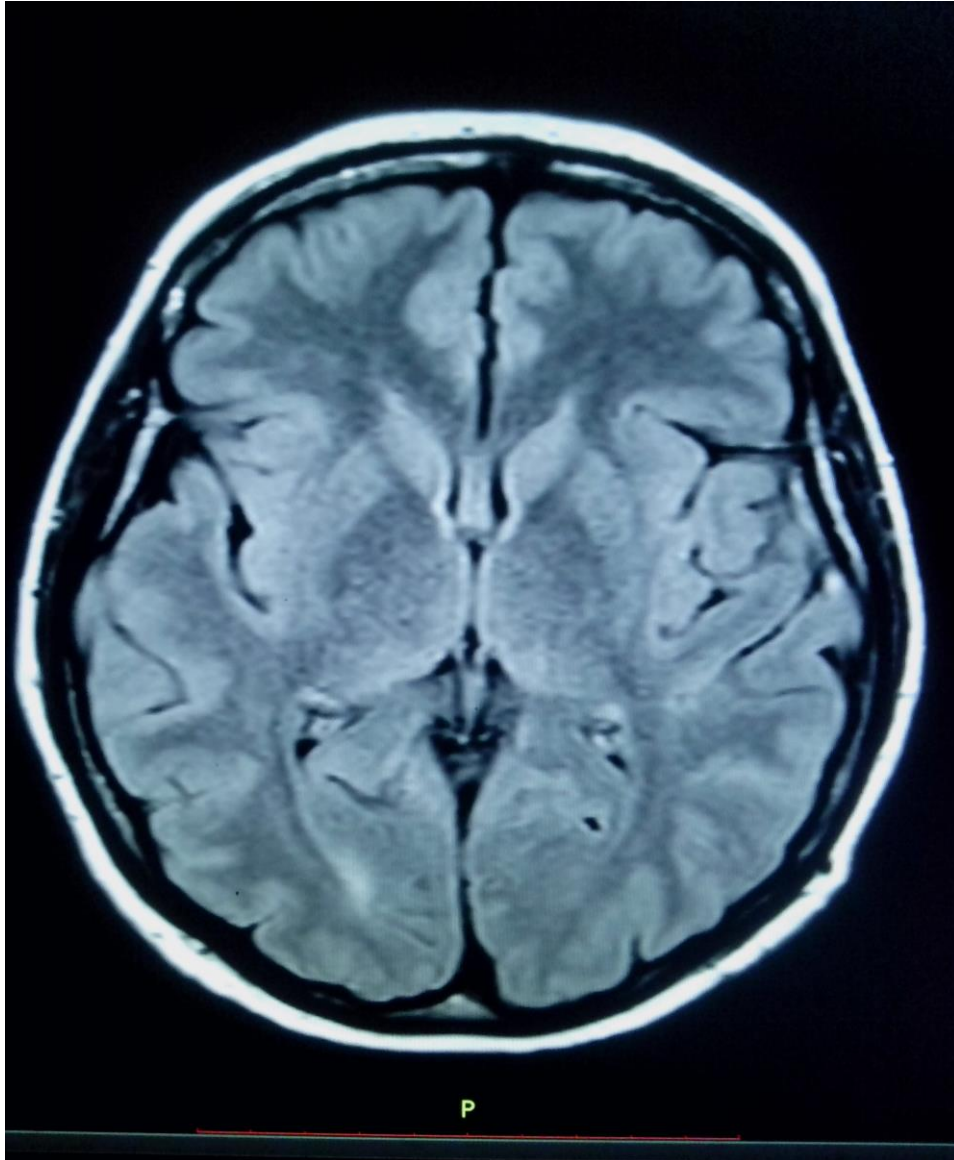


Рисунок 31 - Единичные мелкоочаговые изменения (Fazekas-1) в обоих полушариях большого мозга, пациентка 48 лет

22. Пациентка 50 лет. Диагноз: Хроническая мигрень без ауры.  
Результаты МРТ: МР-данные соответствуют единичным мелким очагам белого вещества обеих гемисфер головного мозга (Fazekas-1) (рисунок 32).

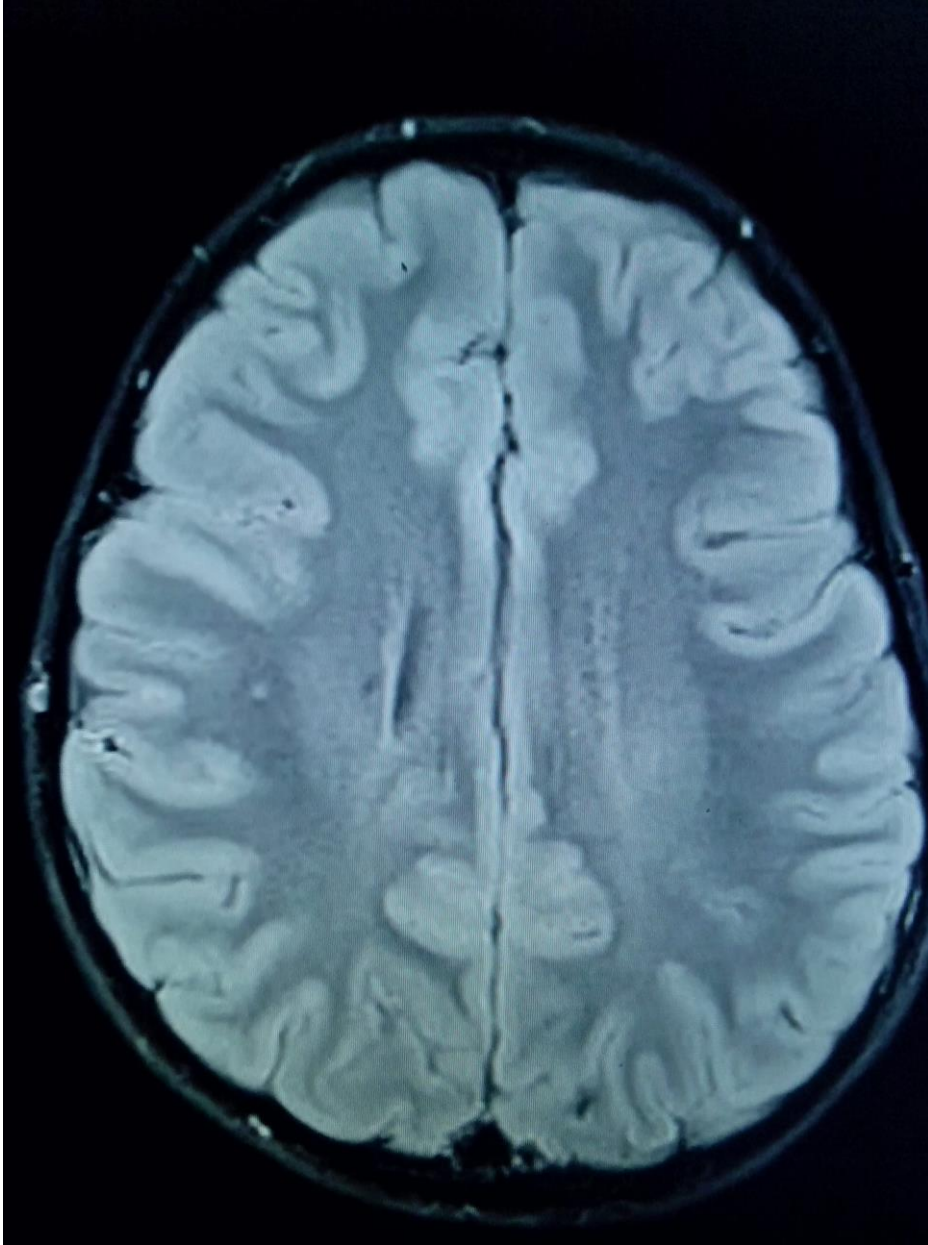


Рисунок 32 - Единичные мелкоочаговые изменения (Fazekas-1) в обоих полушариях большого мозга, пациентка 50 лет

23. Пациентка 35 лет. Диагноз: Хроническая мигрень без ауры. Цервикокраниалгия. Результаты МРТ: МР-данные соответствуют единичному мелкому очагам белого вещества левой лобной доли (Fazekas-1) (рисунок 33).



Рисунок 33 - Единичный мелкий очаг белого вещества левой лобной доли (Fazekas-1), пациентка 35 лет

24. Пациентка 51 лет. Диагноз: Хроническая мигрень без ауры.  
Результаты МРТ: МР-данные соответствуют единичным мелким очагам белого вещества обеих гемисфер головного мозга (Fazekas-1) (рисунок 34).

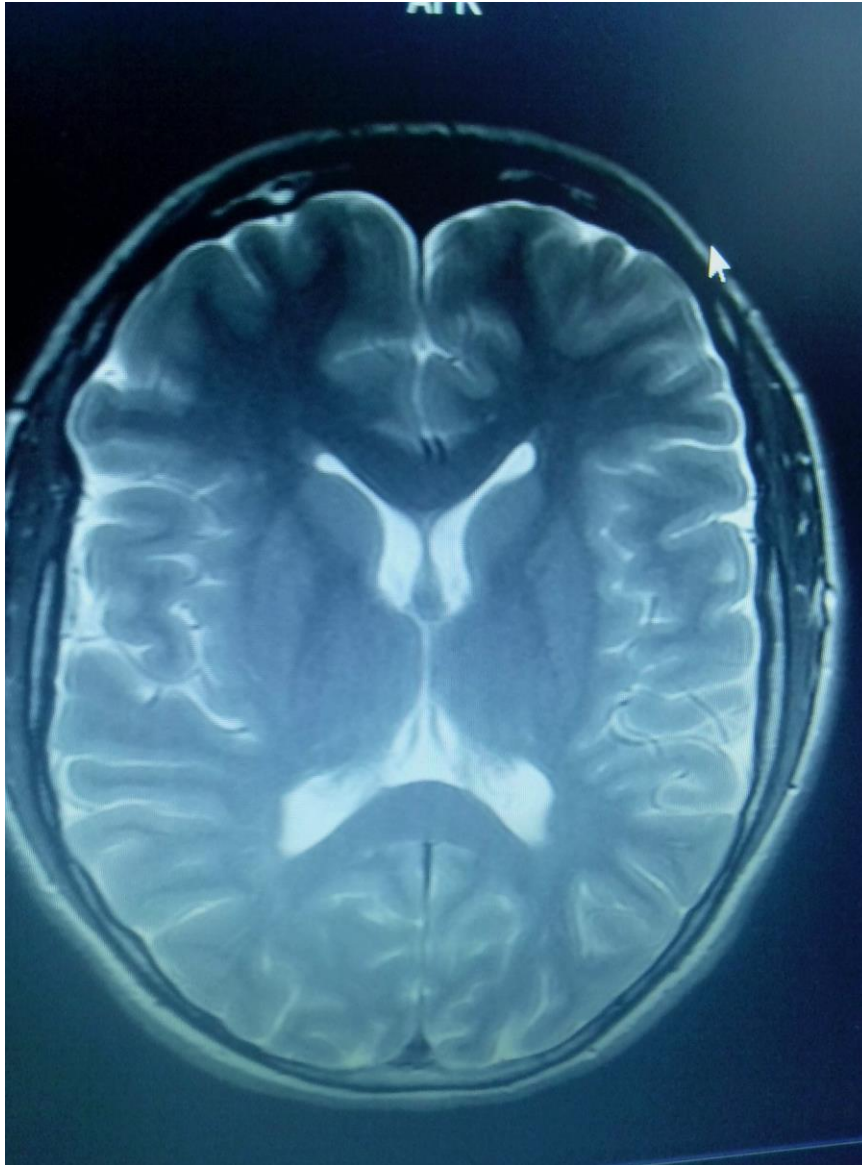


Рисунок 34 - Единичные мелкоочаговые изменения (Fazekas-1) в обоих полушариях большого мозга, пациентка 51 лет

25. Пациентка 36 лет. Диагноз: Хроническая мигрень без ауры.  
Результаты МРТ: МР-данные соответствуют единичным мелким очагам белого вещества обеих гемисфер головного мозга (Fazekas-1) (рисунок 35).

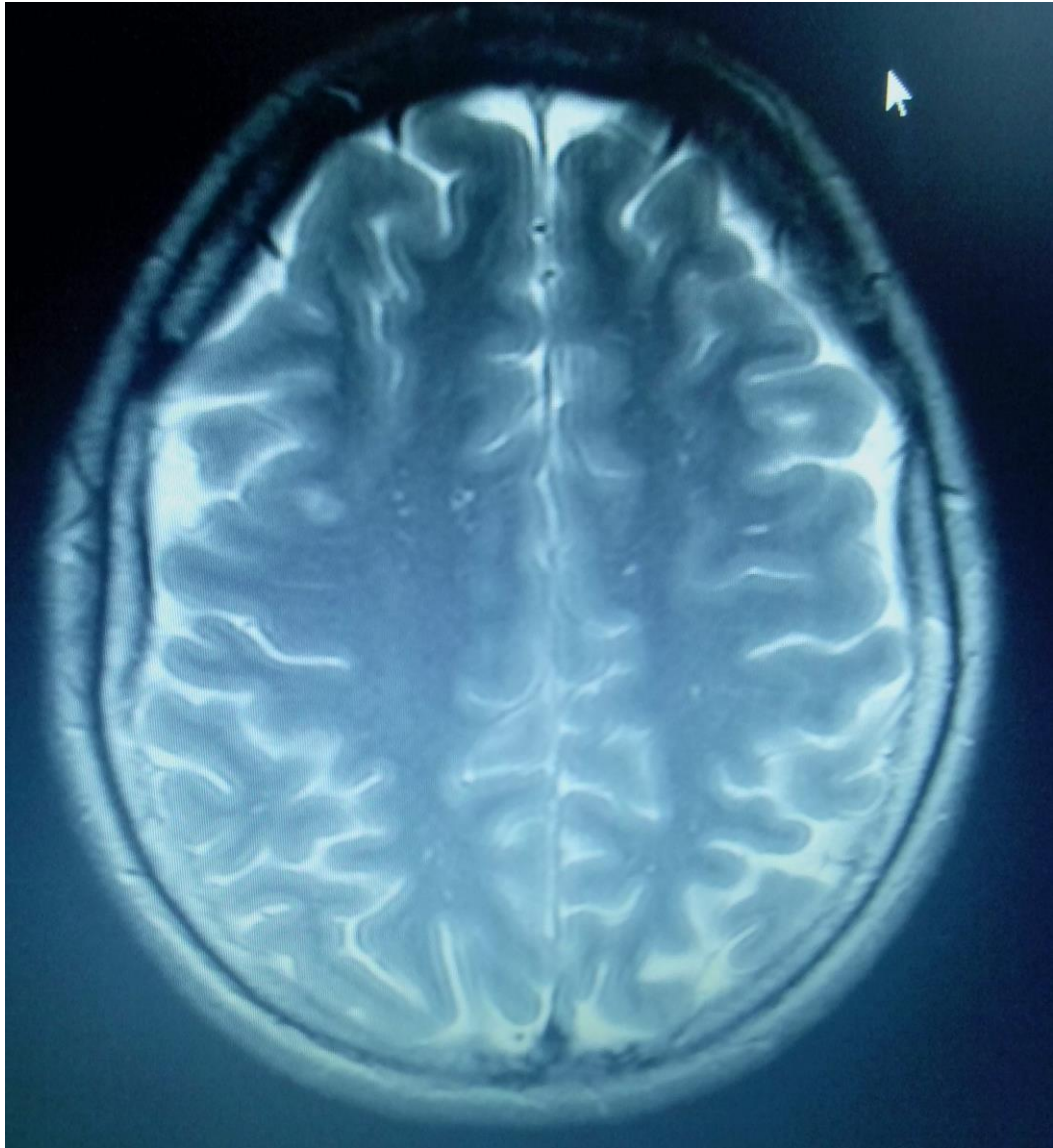


Рисунок 35 - Единичные мелкоочаговые изменения (Fazekas-1) в обоих полушариях большого мозга, пациентка 36 лет