

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



Сергеев Алексей Владимирович

**Лекарственно-индуцированная головная боль:
механизмы predisпозиции и развития, генетические и
клинико-психофизиологические маркеры, оптимизация терапии и
профилактики**

3.1.24. Неврология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Табеева Гюзяль Рафкатовна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	21
1.1. Лекарственно-индуцированная головная боль: определение и классификация	21
1.2. Клинические характеристики лекарственно-индуцированной головной боли.....	25
1.3. Эпидемиология лекарственно-индуцированной головной боли	27
1.4. Профиль личности и спектр коморбидных расстройств при лекарственно-индуцированной головной боли	30
1.5. Нейробиология лекарственно-индуцированной головной боли.....	34
1.5.1. Клиническая патофизиология лекарственно-индуцированной головной боли.....	35
1.5.2. Роль модуляции тригемино-васкулярной системы при развитии лекарственно-индуцированной головной боли.....	38
1.5.3. Влияние избыточного приема анальгетиков на активность тригемино-васкулярной системы и формирование головной боли.....	40
1.5.4. Роль системы кальцитонин-ген-родственного пептида в формировании головной боли на фоне избыточного приема анальгетиков	41
1.5.5. Изменение корковой возбудимости при развитии лекарственно-индуцированной головной боли	42
1.5.6. Когнитивная дисфункция у пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью	43
1.6. Генетические исследования предрасположенности и течения лекарственно-индуцированной головной боли	45
1.7. Современные возможности и ограничения терапии лекарственно-индуцированной головной боли	50
ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	56
2.1. Материалы клинической части исследования	57

2.2. Дизайн исследования	59
2.3. Методы клинической части исследования	61
2.4. Методы оценки эмоционально-личностного профиля и нейропсихологического тестирования.....	62
2.5. Нейрофизиологические методы исследования	63
2.6. Методы генетического исследования	64
2.7. Методы статистического анализа.....	66
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	67
3.1. Анализ структуры лекарственно-индуцированной головной боли	67
3.2. Сравнительный анализ клинических характеристик лекарственно- индуцированной головной боли	68
3.3. Анализ эффективности острой и профилактической терапии у пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью и хронической мигренью.....	75
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И ЛИЧНОСТНОГО ПРОФИЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛЬЮ.....	84
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО- ИНДУЦИРОВАННОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И СТЕПЕНЬ ДЕЗАДАПТАЦИИ	92
5.1. Анализ влияния лекарственно-индуцированной головной боли на повседневную активность пациентов с мигренью.....	92
5.2. Оценка проявлений зависимости при избыточном использовании анальгетиков и лекарственно-индуцированной головной боли.....	97
ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОГО И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	99
ГЛАВА 7. РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	107
7.1. Сравнение результатов генетического анализа пациентов с лекарственно- индуцированной головной болью и хронической мигренью со здоровыми испытуемыми.....	107

7.2. Анализ роли полиморфизмов rs4646994 II, ID, DD гена, кодирующего ангиотензинпревращающий фермент, при лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени	109
7.3. Оценка роли полиморфизмов rs2049046 A-T, rs6265 A-G, rs11030107 C-T гена нейротрофического фактора мозга при лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени	110
7.4. Роль генов дофаминергической системы при лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени: моноклеотидного полиморфизма rs141116007, rs2097629, rs1611115, rs6271 гена дофамин-бета-гидроксилазы, моноклеотидного полиморфизма rs6275 гена, кодирующего рецептор дофамина 2-го типа, и моноклеотидного полиморфизма rs4680 гена, регулирующего катехол-О-метилтрансферазу	112
7.5. Анализ роли полиморфизмов гена, кодирующего кальцитонин-ген-родственный пептид, тип альфа (CALCA) при лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени: rs 1553005 CALCA G-C.....	120
7.6. Анализ роли полиморфизмов генов, кодирующих различные варианты синтазы оксида азота (eNOS3 rs2070744 C-T, iNOS2 rs2779249 G-T, nNOS1 rs41279104 C-T) при лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени.....	121
7.7. Оценка роли ряда мутаций выбранных генов при лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени в сравнении с группой пациентов с эпизодической мигренью.....	124
7.8. Анализ роли полиморфизмов генов холицистокининергической системы (ССК, ССКАР, ССКВР) при лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени.....	128
ГЛАВА 8. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ СТРАТЕГИЙ ТЕРАПИИ И ТРАНСФОРМАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ И ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНИ.....	130

8.1. Оценка базовых клинико-психологических параметров пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью и хронической мигренью при различных стратегиях терапии	130
8.2. Оценка через 3 месяца терапии	135
8.2.1. Анализ трансформации лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени на фоне терапии через 3 месяца	135
8.2.2. Анализ динамики основных клинико-психологических характеристик через 3 месяца	137
8.3. Оценка результатов через 6 месяцев	139
8.3.1. Анализ трансформации лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени на фоне терапии через 6 месяцев	139
8.3.2. Анализ динамики основных клинико-психологических характеристик через 6 месяцев	141
8.4. Оценка результатов в динамике через 12 месяцев	143
8.4.1. Анализ трансформации лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени на фоне терапии через 12 месяцев	143
8.4.2. Анализ динамики основных клинико-психологических характеристик через 12 месяцев	145
8.5. Сравнительный анализ эффективности различных вариантов отказа от избыточного использования анальгезирующих препаратов (полной отмены, ограничение приема и продолжение использования) на трансформацию лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени	148
8.6. Анализ трансформации лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени в зависимости от вариантов отмены абзусного препарата и профилактического лечения через 3, 6 и 12 месяцев	151
ГЛАВА 9. РЕЗУЛЬТАТЫ ПОИСКА ПРЕДИКТОРОВ ТРАНСФОРМАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ С ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНЬЮ	155

9.1. Оценка клинических предикторов, ассоциированных с неблагоприятным течением лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени.....	155
9.2. Оценка психологических предикторов и особенностей профиля личности, ассоциированных с неблагоприятным течением лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени	158
9.3. Анализ генетических предикторов трансформации лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени	160
9.4. Анализ комбинированных генетических полиморфизмов при лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени	164
ГЛАВА 10. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	170
ВЫВОДЫ	192
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	194
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	195
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	197

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Согласно результатам эпидемиологических исследований до 4-5 % населения развитых стран страдают хроническим ежедневными головными болями (ХЕГБ) [230]. По данным национального популяционного исследования, частота ХЕГБ в Российской Федерации выше в 4 раза и составляет 16,9 % [283]. ХЕГБ представляет собой гетерогенную нозологическую группу, объединенную по ключевым клиническим проявлениям: частые головные боли, продолжительностью не менее 4 часов в день, возникающие 15 и более дней в месяц. В настоящее время в структуре ХЕГБ рассматриваются две основные причины: хроническая мигрень (ХМ) и лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ), которая наиболее часто развивается на фоне мигрени [48, 232].

Высокая распространенность головных болей (ГБ) среди лиц молодого трудоспособного возраста (20–59 лет), частая временная нетрудоспособность, инвалидизация при ХЕГБ приводит к выраженным социально-экономическим затратам и значительной нагрузке на систему здравоохранения [18, 159]. Согласно результатам экономических исследований, снижение производительности труда в Японии только по причине мигрени приводит к дополнительным затратам не менее 2 млрд долларов США в год [160]. В США общие затраты, связанные с ГБ, составляют более 20 млрд долларов в год, что приводит к регрессу общей продуктивности экономики на 9 % [210].

По данным международного отчета ВОЗ (2016 г.) мигрень является одной из ведущих причин потери трудоспособности (7-е место), сопоставимой с такими заболеваниями, как сахарный диабет, цереброваскулярные заболевания, ВИЧ-инфекция [159]. В женской популяции показатель потери трудоспособности от мигрени еще выше – 4-е место, что сопоставимо с такими заболеваниями, как болезнь Альцгеймера и бронхиальная астма [159, 160]. В Европе, где популяция

составляет 450 миллионов, 600 тысяч человек ежедневно отсутствуют на работе или учебе по причине мигрени [160]. ЛИГБ одна из наиболее распространенных хронических вторичных форм ГБ. В большинстве случаев данная форма цефалгии развивается на фоне первичной ГБ, преимущественно (более 80 %) при мигрени (М) [124]. Доступные данные по распространенности ЛИГБ находятся в достаточно широком диапазоне от 0,6 % до 7,1 % (среднее 3,4 %, медиана 2,6 %) в зависимости от популяции и методов эпидемиологической оценки [204]. В России зафиксирован один из самых высоких уровней распространенности ЛИГБ - 7,1 % [283]. Можно предположить комплекс причин парадоксальной распространенности ЛИГБ в РФ, включающий свободную доступность анальгетиков, низкий уровень информированности и оказания медицинской помощи, а также высокую частоту ХМ. Увеличение числа приступов М приводит к повышению использования анальгетиков, что при хронизации ГБ является основой для развития ЛИГБ. Важно, что ЛИГБ можно предотвратить, информируя пациентов о правилах приема обезболивающих средств. Часть случаев ЛИГБ связана с ошибочным самолечением или некорректными рекомендациями по острой и профилактической терапии М, что значительно увеличивает риски избыточного приема анальгетиков [19, 214]. Безусловно, это требует проведение научных и клинических исследований по данной проблеме с созданием практических рекомендаций для улучшения оказания качества медицинской помощи пациентам с ЛИГБ и ХМ.

Нейробиология хронизации мигрени на фоне избыточного приема анальгетиков и развития ЛИГБ по-прежнему остается неизученной. Применяющиеся для лечения лекарственные средства полностью не обеспечивают прекращения приступов и предупреждения их развития. Специфические противомигренозные средства – триптаны – купируют до 1,5 приступов из трех, а средства для профилактики мигрени считаются эффективными, если снижают частоту приступов наполовину [35, 52, 67, 96]. При этом около 30 % пациентов с ХЕГБ из общей популяции и 40-60 % среди пациентов специализированных центров головной боли являются резистентными к стандартной терапии [58, 190]. Таким образом, изучение патогенеза хронизации мигрени в сочетании с

исследованием ключевых механизмов формирования ЛИГБ, выявление клинико-психофизиологического и индивидуального генетического профиля пациентов позволит уточнить ключевые предикторы трансформации данных заболеваний, а также разработать стратегии эффективной терапии, что приведет к снижению социально-экономических затрат и нагрузки на систему здравоохранения.

Вышеуказанные данные подтверждают высокую актуальность изучения генетических и нейробиологических механизмов, выявления предикторов трансформации ЛИГБ и ХМ и разработки эффективных терапевтических алгоритмов, что послужило основой для проведения данного диссертационного исследования.

Степень разработанности темы исследования

Анализ международных и российских научных баз данных выявил достаточно высокое число публикаций, посвященных ЛИГБ. Количество научных и клинических исследований, системных обзоров по теме ЛИГБ значительно увеличилось в течение последних 15 лет, что подчеркивает актуальность и практическую важность темы [204]. Однако, если выбрать только оригинальные исследования, то можно выделить менее 100 научных работ с анализом различных аспектов клиники, нейрофизиологии, диагностики и терапии ЛИГБ [162, 279]. Отдельное внимание в исследованиях уделяется изучению патогенеза хронизации ГБ при частом приеме обезболивающих средств, анализу факторов риска и контролю триггеров, разработке эффективных протоколов терапии и вторичной профилактики. При этом большинство авторов подчёркивает необходимость дальнейшего углубленного изучения каждого аспекта в данном направлении [172, 204]. Единичные работы посвящены изучению генетических маркеров предрасположенности и прогнозу ЛИГБ, нейрофизиологическим феноменам хронизации ГБ на фоне лекарственного злоупотребления, практически не проводился многоуровневый анализ клинических, генетических и нейропсихофизиологических ассоциаций. Клинические предикторы ЛИГБ на фоне хронизации М до настоящего времени

описаны частично, без сопоставления с генетическими данными и особенностями нейробиологии заболевания. Анализ стратегий терапии ЛИГБ проведен всего в нескольких рандомизированных открытых исследованиях, что, безусловно, недостаточно для получения полноценной доказательной базы [10, 19, 126, 217]. До настоящего времени нет ни одного таргетного патогенетического лекарственного препарата для терапии ЛИГБ, что еще раз подчеркивает высокую актуальность изучения данного направления, как в фундаментальном, так и клинико-практическом аспектах современной медицинской науки.

Цель и задачи исследования

Цель: выявление клинико-психофизиологических и генетических закономерностей формирования и предикции лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ), разработка подходов к прогнозированию течения и дифференцированной терапии.

Задачи:

1. Выявить клинико-психофизиологические характеристики пациентов с лекарственно-индуцированной головной боли, хронической и эпизодической мигренью и лиц без мигрени;
2. На основании генетического анализа определить роль в формировании ЛИГБ ряда мутаций генов, ассоциированных с мигренью и коморбидной патологией;
3. Показать зависимость клинико-психофизиологических характеристик пациентов с ЛИГБ от течения и генетического полиморфизма мигрени;
4. Выявить клинические, генетические и психофизиологические факторы, определяющие гетерогенность ЛИГБ;
5. Разработать стратегии ведения пациентов с ЛИГБ, выявить предикторы эффективности лечения и факторы риска неблагоприятного течения заболевания;

6. Сформулировать практические рекомендации индивидуализированного подхода к ведению пациентов, основанного на гетерогенности закономерностей формирования, течения и исходов ЛИГБ.

Научная новизна

1. Проведенный впервые комплексный анализ клинических, психологических и нейрофизиологических характеристик лекарственно-индуцированной головной боли в зависимости от генетического полиморфизма выявил предикторы формирования и течения заболевания.

2. Впервые у пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью и хронической мигренью проведен анализ роли 28 однонуклеотидных полиморфизмов 23 генов, участвующих в регуляции тригеминальной ноцицептивной нейротрансмиссии, хронизации мигрени, а также развитии коморбидной психиатрической патологии. Установлена роль генов нейротрофического фактора роста (BDNF), дофаминергической (DBH) и холецистокининовой систем (CCKRA и CCKRB) при лекарственно-индуцированной головной боли и их взаимосвязь с коморбидными заболеваниями и профилем личности пациентов.

3. Впервые выполнен анализ внимания и зрительного восприятия у пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью и хронической мигренью в обычном состоянии и после депривации сна с одновременной оценкой когнитивного вызванного потенциала P300. Выявлено снижение уровня зрительного восприятия и внимания, а также феномен дисгабитуации P300, что может отражать дезинтеграцию активирующих и синхронизирующих структур головного мозга и роль таламокортикальной дизритмии в повышении нейрональной возбудимости при избыточном приеме анальгетиков и хронической мигрени.

4. Впервые при сопоставлении нейрофизиологических данных и генетического профиля пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью выявлены ассоциации общей амплитуды зрительных вызванных потенциалов и феномена дисгабитуации с ключевыми генетическим полиморфизмами BDNF rs11030107 TC, rs6275 CC DRD2 и GG rs2779249 iNOS2.

5. Впервые анализ генетических полиморфизмов выявил кластеры генов высокого и низкого риска развития лекарственно-индуцированной головной боли. Комплексные генотипы 1) BDNF rs11030107 TC, DBH rs141116007 DD, MTDH rs1835740 CC, 2) CCKAR rs1800857 CT, CCKAR rs1800908 GT, DBH rs2097629 AA и 3) BDNF rs11030107 TC, MTDH rs1835740 CC, MTRR rs1801394 AA, MTHFR rs1801133 TT ассоциированы с более чем двухкратным риском ЛИГБ. Кластеры генетических полиморфизмов: BDNF rs2049046 AT, G аллеля DBH 2097629 и CCKAR rs1800908, а также CCK rs11571842 GG, COMT rs4680 AG/AA и CALCA rs1553005 GG ассоциированы с низкой вероятностью развития лекарственно-индуцированной головной боли.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявлены факторы риска развития лекарственно-индуцированной головной боли с трансформацией мигрени: тяжесть приступов головной боли, низкая эффективность обезболивающих препаратов и триптанов, неэффективность профилактического лечения.

Установлены клинико-психологические маркеры хронизации мигрени с развитием лекарственно-индуцированной головной боли: быстрое нарастание интенсивности головной боли, рецидив приступа, кожная аллодиния, фоновая цефалгия и изменения паттерна головной боли (распирающая, жгучая и давящая боль), особенности профиля личности пациентов (ипохондрия, истерия) в сочетании с расстройствами тревожного и депрессивного спектра и поведенческие особенности приема анальгетиков.

Комплексный анализ клинических, психологических, нейрофизиологических и генетических характеристик выявил несколько уровней ассоциаций ряда генетических полиморфизмов с клиническими проявлениями лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени, коморбидной патологией и профилем личности, а также с установленными нейрофизиологическими паттернами.

Генетические полиморфизмы системы нейротрофического фактора мозга BDNF (rs11030107 TC BDNF, AA rs 2049046 гена BDNF), дофаминергической (DBH rs2097629 AA) и холецистокининовой систем (GT rs 1800908 CCKAR и TT rs 1800857 CCKAR) ассоциированы с развитием лекарственно-индуцированной головной боли и ее резистентностью к терапии, а также с коморбидными психоэмоциональными расстройствами (тревога, депрессия).

Впервые установлена связь ключевых генетических полиморфизмов генов нейротрофического фактора мозга (BDNF rs11030107 TC), дофаминовых рецепторов (DRD2 rs6275 CC) и оксида азота (iNOS2 rs2779249 GG) с нейрофизиологическими маркерами феномена таламокортикальной дизритмии при лекарственно-индуцированной головной боли. Установлена ассоциация низкой эффективности препаратов для профилактического лечения мигрени (топирамат, венлафаксин, амитриптилин) и лекарственно-индуцированной головной боли с генетическими полиморфизмами гена нейротрофического фактора мозга (BDNF) rs11030107 TC, rs2049046 AA и rs6265 AG.

На основании полученных клинико-нейрофизиологических и генетических данных предложена модифицированная схема патогенеза лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени.

Применение курса детоксикационной, симптоматической терапии периода отмены при тяжелом течении лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени достоверно улучшает прогноз и ассоциировано с трансформацией в эпизодическую форму заболевания.

Разработан терапевтический алгоритм ведения пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью и хронической мигренью с комплексным

применением поведенческой терапии, отменой/ограничением анальгетиков, детоксикацией и симптоматической терапией периода отмены, обратной связью с пациентом с одновременным назначением профилактического лечения хронической мигрени (топирамат, ботулинический токсин типа А и моноклональные антитела к рецептору и лиганду CGRP).

Методология и методы исследования

Основой для формирования гипотезы, выбора методологии и методов диссертационного исследования является анализ современных научных публикаций по выбранной теме с написанием литературного обзора.

Проведено обследование 153 пациентов, соответствующих критериям включения, с ЛИГБ и различными формами мигрени (ЭМ, ХМ), в возрасте от 18 до 77 лет.

В ходе исследования у всех пациентов проводилась первичная оценка состояния на визите 1 и повторно через 3, 6 и 12 месяцев.

При осмотре пациентов заполнялась информационная карта пациента (ИКП), в которой отражались демографические данные, параметры анамнеза жизни и заболевания, результаты неврологического осмотра, соматического статуса, факторов способных влиять на метаболизм лекарственных средств, данные предшествующей терапии и медицинской документации, параметры анкеты головной боли, интенсивность боли по десятибалльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а также оценка эмоционально-личностного профиля, нейропсихологическое исследование, генетический анализ и нейрофизиологическое исследование В ходе исследования пациенты заполняли дневники головной боли и сопутствующих симптомов. На основании анализа полученных в ходе исследования данных сформулированы выводы и практические рекомендации.

Личный вклад автора

Формулирование гипотезы исследования, анализ научных литературных данных, создание методологии и дизайн проекта научной работы выполнены лично автором с обсуждением совместно с научным консультантом. Автор непосредственно разработал гипотезу и программу настоящего исследования, консультировал и наблюдал пациентов, вел первичную документацию, обрабатывал полученные результаты с формированием базы данных. Автор лично проводил весь объем клинических, нейропсихологических и нейрофизиологических исследований в настоящем исследовании. Автор самостоятельно провел статистическую обработку результатов с последующим анализом, обсуждением и формулированием выводов, алгоритмов и рекомендаций, публикацию статей и выступления на ведущих международных и всероссийских конгрессах.

Положения, выносимые на защиту

Формирование ЛИГБ при хронической мигрени сопровождается изменением фенотипа головной боли в виде быстрого нарастания интенсивности и высокой частоты ее рецидивирования в приступах, двухстороннего характера и изменения характеристик боли (распирающая, жгучая, давящая боль, аллодиния), а также появлением «фоновой» головной боли. Развитие аллодинии и изменение характеристик болевого паттерна на фоне избыточного приема анальгетиков указывает на развитие центральной сенситизации.

У пациентов с ЛИГБ достоверно выше уровень тревожных расстройств и депрессии, среди них преобладают лица с акцентуацией по шкалам ипохондрии и истерии, что коррелирует с количеством дней с головной болью, количеством использованных анальгетиков в месяц, более высоким уровнем зависимости от приема анальгетиков (по шкале ЛОЗ) и риска рецидива избыточного их приема. Вышеперечисленные особенности могут рассматриваться как клинические

маркеры трансформации мигрени при избыточном приеме симптоматических средств.

Развитие лекарственно-индуцированной головной боли при хронической мигрени ассоциировано с полиморфизмами генов нейротрофического фактора мозга (BDNF rs11030107 TC, rs 2049046 AA), гена, кодирующего кальцитонин-ген-родственный пептид (CGRP), тип альфа (rs 1553005 CALCA G-C), генов дофаминергической системы (DBH 2097629 AA, COMT rs4680 GG), системы холецистокинина (ССКАR rs1800908 GT, ССКАR rs1800857 CT, ССКBR rs1805000 CC) и обмена гомоцистеина (MTHFR rs1801133 TT, MTHFR rs1801131 CC).

Течение лекарственно-индуцированной головной боли и сочетание с коморбидными психоэмоциональными расстройствами достоверно связано с генетическими полиморфизмами системы нейротрофического фактора мозга (BDNF) (rs11030107 TC BDNF, AA rs 2049046 гена BDNF), дофаминергической (DBH rs2097629 AA) и холецистокининовой систем (GT rs 1800908 ССКАR и TT rs 1800857 ССКАR).

Для пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью и хронической мигренью характерна высокая частота жалоб на нарушения когнитивных функций, снижение уровня внимания и зрительного восприятия, феномен дисгабитуации на значимый стимул по результатам вызванных потенциалов Р300 и повышение общей амплитуды и дисгабитуация по данным зрительных вызванных потенциалов. Нейрофизиологические изменения при лекарственно-индуцированной головной боли ассоциированы с генетическим полиморфизмами BDNF rs11030107 TC, DRD2 rs6275 CC и iNOS2 rs2779249 GG.

Лекарственно-индуцированная головная боль при хронической мигрени ассоциирована с 3 кластерами генетических полиморфизмов: 1) BDNF rs11030107 TC, DBH rs141116007 DD, MTDH rs1835740 CC, 2) ССКАR rs1800857 CT, ССКАR rs1800908 GT, DBH rs2097629 AA и 3) BDNF rs11030107 TC, MTDH rs1835740 CC, MTRR rs1801394 AA, MTHFR rs1801133 TT. Комплексы полиморфизмов: BDNF rs2049046 AT, G аллеля DBH 2097629 и ССКАR rs1800908, а также ССК rs11571842 GG, COMT rs4680 AG/AA и CALCA rs1553005 GG

ассоциированы с низкой вероятностью развития лекарственно-индуцированной головной боли.

Персонализированный подход к лечению лекарственно-индуцированной головной боли в зависимости от тяжести течения с дальнейшим выбором комплексной терапевтической стратегии с применением поведенческой терапии, отмены/ограничения анальгетиков, симптоматической терапии периода отмены, обратной связи с пациентом, а также одновременного назначения доказательно эффективного профилактического лечения хронической мигрени (топирамат, ботулинический токсин типа А и антиCGRP мАТ) достоверно улучшает эффективность лечения и прогноз заболевания.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология, пунктам: 1 (Нейрогенетика, наследственные и дегенеративные заболевания нервной системы); 9 (Неврология вегетативных и невротических расстройств); 15 (Неврология болевых синдромов) и 20 (Лечение неврологических больных и нейрореабилитация. Медикаментозные и немедикаментозные методы лечения, реабилитация при болезнях центральной, периферической и вегетативной нервной системы, и ассоциированных с ними заболеваний (коморбидных пациентов), изучение механизмов действия медикаментозных и немедикаментозных методов лечения заболеваний нервной системы, переносимость и безопасность лечения и реабилитации неврологических больных, исследование качества жизни и социализации неврологических больных, изучение лекарственных взаимодействий при лечении заболеваний нервной системы, организация лечебной и реабилитационной помощи пациентам с заболеваниями нервной системы) области исследования паспорта научной специальности.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов, полученных в ходе диссертационного исследования основана на изучении репрезентативного объема статистических данных, применении современных методов клинического, генетического, нейropsychологического и нейрофизиологического анализа. Статистический анализ полученных результатов выполнен с применением современного программного обеспечения, что обеспечивает достоверность полученных данных, выводов и рекомендаций. Объем материалов исследований, представленных в диссертации, репрезентативен и достаточен. Дизайн соответствует цели и задачам

исследования. Материалы диссертации доложены на конференциях: 13-я междисциплинарная конференция с международным участием «Вейновские чтения» 2017 г., 5-й международный междисциплинарный конгресс «Экология мозга» 2017 г., III Всероссийская конференция с международным участием «Головная боль и коморбидность» 2017 г., XXIII Российская научно-практическая конференция с международным участием «Боль-болезнь. От теории к практике» 2017 г., 5-я Российская научно-практическая конференция с международным участием «Функциональные расстройства в общей медицинской практике» 2017 г., 11th European Headache Federation Congress 2017 г., IX Российская научно-практическая конференция с международным участием «Новые возможности диагностики и лечения головной боли» 2017 г., 8-й Междисциплинарный Международный конгресс «Manage pain» 2018 г., 14-я Международная Конференция «Вейновские чтения» 2018 г., IV Международная научно-практическая конференция по проблеме головной боли «Лечение головной боли: 100 лет открытий и новые горизонты» совместно с Европейской федерацией головной боли 2018 г., Российская научно-практическая конференция с международным участием «Медицина боли: от понимания к действию» 2018 г., 9-й Междисциплинарный Международный конгресс «Manage pain» 2019 г., 15-я Международная Конференция «Вейновские чтения» 2019 г., 6-я международная научно-практическая конференция «Лечение головной боли: теория и практика»

2020 г., XXVI российская научно-практическая Конференция с международным участием «Медицина боли: от понимания к действию» 2020 г., Всероссийская конференция с международным участием «Болезни мозга: трансляционные, клинические и социальные аспекты» 2020 г., 14th European Headache Federation Congress 2020, VII Международная конференция для врачей «Лечение головной боли: теория и практика» 2021 г., Российская научно-практическая конференция с международным участием «Медицина боли - от понимания к действию» 2021 г., Всероссийская конференция «Головные боли в клинической практике: современные методы диагностики и лечения» 2021 г., XXIX Российская научно-практическая конференция с международным участием «Медицина боли - от понимания к действию» 2023 г., IV Российско-белорусская научно-практическая конференция «Лечение боли без границ» 2023 г., International Headache Congress (IHC) 2023, XXVI World Congress of Neurology 2023, IX Международная конференция «Лечение головной боли: теория и практика» 2023 г., II Национальном междисциплинарном конгрессе с международным участием «Коморбидная неврология» 2024 г., X научно-практической конференция «Лечение головной боли: теория и практика» 2024 г.

Апробация диссертации была проведена на заседании кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 10 от 25.12.2024).

Внедрение результатов

Результаты данного исследования внедрены и используются в лечебном процессе лечебно-диагностического отделения №1 Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Акт № 540 от 18.11.2024 г.

Результаты исследования внедрены и используются в учебном процессе кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Акт № 537 от 18.11.2024 г.

Основные положения научной работы использованы при разработке Российских практических рекомендаций по лекарственно-индуцированной головной боли: «Диагностика и лечение лекарственно-индуцированной головной боли: рекомендации российских экспертов».

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 39 работ, в том числе 11 статей в изданиях, индексируемых в международных базах (Scopus, PubMed, Springer), 2 статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий ВАК, 21 – иные публикации по результатам исследования, 1 монография, 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 4 зарубежных конференций).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа представлена на 231 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 6 глав результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 309 источников, из них 64 отечественных и 245 зарубежных. Работа иллюстрирована 50 рисунками и 53 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Лекарственно-индуцированная головная боль: определение и классификация

Лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ) – вторичная (симптоматическая) головная боль, которая развивается на фоне длительного и избыточного приема анальгетиков [48, 168]. В большинстве случаев ЛИГБ осложняет течение частых и хронических форм первичных головных болей, в первую очередь мигрени, и представляет значительные терапевтические сложности. Практически каждый вариант первичной ГБ может сочетаться с ЛИГБ, но более 80 % ЛИГБ формируется при первичном варианте ХМ [62, 212, 253, 296].

ЛИГБ чаще всего развивается на фоне хронической ежедневной головной боли (ХЕГБ). ХЕГБ – общий термин, включающий в себя все первичные формы ГБ с частотой 15 и более дней в месяц на протяжении 3 и более месяцев [58, 105]. В клинической практике все формы хронических ежедневных головных болей (ХЕГБ) подразделяют на два подтипа: с короткими приступами ГБ (до 4 часов) и с длинными приступами ГБ (более 4 часов) [48]. К первой группе относят хроническую пароксизмальную гемикранию (ХПГ), хроническую пучковую головную боль (ХПГБ) и хронические варианты синдромов SUNCT (кратковременные односторонние невралгические головные боли с инъектированием конъюнктивы и слезотечением) и SUNA (кратковременные односторонние невралгические головные боли с краниальными вегетативными симптомами) [13]. Наиболее часто ЛИГБ осложняет течение длительных подтипов ХЕГБ, таких как хроническая мигрень (ХМ), хроническая головная боль напряжения (ХГБН), гемикrania континуа (ГК) и новая ежедневная персистирующая головная боль (НЕПГБ) [4, 13, 36, 44, 48, 61, 300]. Описаны клинические случаи развития ЛИГБ на фоне базовой вторичной ГБ, при посттравматической ГБ и идиопатической внутричерепной гипертензии [21, 47, 49, 60, 283].

Первые предположения и доказательства возможности развития лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ) были представлены неврологами клиники Mayo Gustavus A. Peters и Bayard T. Horton в серии работ 1950-1951 гг. [237]. Профессор неврологии В.Т. Horton получил всемирную известность благодаря описанию «гистаминовой ГБ», которая сейчас всем известна как кластерная ГБ, и височного артериита. Участвуя в исследованиях эрготамина (эрготамина тартрат) и его комбинации с кофеином при мигрени он впервые заметил, что при избыточном использовании производных эрготамина отмечается учащение приступов головной боли [237, 165].

В 80-х годах были опубликованы несколько статей в которых авторы приводят клинические случаи и обсуждают возможность комбинированных анальгетиков увеличивать частоту ГБ при частом применении. Исследователи также отметили, что при отмене анальгетиков может отмечаться регресс ГБ [181, 305].

Mathew N.T. с соавторами в 1987 году впервые назвали данный тип ГБ «лекарственно-индуцированная ГБ» [198]. В 1988 году ЛИГБ входит в первую Международную классификацию ГБ (МКГБ – I, 1988) под термином «ГБ, вызванная хроническим употреблением ЛС» [167]. Долгое время после этого в практике обычно использовался термин «абузусная головная боль». Современный термин «лекарственно-индуцированная ГБ» (medication-overuse headache) впервые появляется в МКГБ 2-го пересмотра в 2004 году [169]. В данном случае в названии состояния (ЛИГБ) предпринята попытка отразить увеличение частоты ГБ на фоне избыточного использования анальгетиков у пациентов с различными первичными формами ГБ. Однако в версии 2004 года в диагностических критериях был пункт, согласно которому диагноз ЛИГБ можно было выставить только в случае снижения частоты приступов ГБ через 2 месяца после отмены анальгетика, вызвавшего ЛИГБ. До этого момента речь могла идти только о «вероятной ЛИГБ». Понятно, что возможность выставить достоверный диагноз только post factum не соответствовала потребности практической неврологии. На основании данных нескольких исследований уже к 2008 году были сделаны окончательные изменения

в критериях диагностики ЛИГБ [268]. В которых нет критерия обязательного улучшения состояния после отмены анальгетиков. Современные диагностические критерии МКГБ – III, 2018 представлены в Таблице 1 [48, 168].

Таблица 1 – Диагностические критерии лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ) (МКГБ – III, 2018) [48, 168]

А. Головная боль с частотой 15 и более дней в месяц у пациента с наличием предшествующих форм ГБ.
В. Избыточный прием одного или более обезболивающих препаратов, указанных в п.п. 1 и 2, в течение 3 и более месяцев
1. прием эрготамина, триптанов, опиоидов или комбинированных обезболивающих препаратов с частотой 10 дней/месяц и более.
2. прием простых анальгетиков и НПВП с частотой 15 дней/месяц и более.
С. ГБ лучше не классифицируется согласно МКГБ-III.

Согласно современной международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ – III, 2018) ЛИГБ – это головная боль, которая развивается на фоне предшествующих первичных головных болей, с частотой 15 и больше дней в месяц на протяжении 3 и более месяцев и связана с избыточным приемом анальгетиков [45, 168]. Обычно, но не всегда, ЛИГБ регрессирует на фоне отмены чрезмерного употребления обезболивающих препаратов. Согласно критериям МКГБ – III для развития ЛИГБ необходим длительный прием (более 3 месяцев) одного или более препарата для купирования острой боли (Таблица 1). При этом количество лекарственных средств (ЛС), способное вызвать абзус, отличается в зависимости от класса анальгетиков: группа эрготамина, триптанов, опиоидов и комбинированных обезболивающих препаратов с частотой 10 дней/месяц и более, группа простых анальгетиков и НПВП с частотой 15 дней/месяц и более [19, 48, 67, 168].

Установлено, что анальгетики обладают различным потенциалом к развитию лекарственно-индуцированной головной боли [48, 67, 151]. Высокий уровень хронизации ГБ и значительные риски развития ЛИГБ отмечаются при приеме опиоидов, барбитуратов и комбинированных препаратов. Значительно меньше

риски при использовании НПВП. Различные варианты ЛИГБ в зависимости от класса используемых анальгетиков представлены в разделе 8.2. МКГБ-III (Таблица 2) [19, 30, 168].

Таблица 2 – Варианты ЛИГБ в зависимости от типа абзусного препарата (раздел 8.2. МКГБ-III, 2018) [19, 30, 168]

8.2.1. Головная боль при избыточном применении эрготамина
8.2.2. Головная боль при избыточном применении триптанов
8.2.3. Головная боль при избыточном применении неопиоидных анальгетиков
8.2.3.1. Головная боль при избыточном применении парацетамола (ацетаминофена)
8.2.3.2. Головная боль при избыточном применении других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)
8.2.3.2.1. Головная боль при избыточном применении ацетилсалициловой кислоты
8.2.3.3. Головная боль при избыточном применении других неопиоидных анальгетиков
8.2.4. Головная боль при избыточном применении опиатов
8.2.5. Головная боль при избыточном применении комбинации обезболивающих препаратов
8.2.6. Головная боль, связанная с применением нескольких классов препаратов (без четкого превалирования какого-либо одного класса)
8.2.7. Головная боль, связанная с неподтвержденным избыточным применением нескольких классов лекарственных препаратов
8.2.8. Головная боль, связанная с применением других препаратов

Длительность избыточного приема анальгетиков, необходимая для развития ЛИГБ, также отличается для разных классов препаратов [19]. Для формирования ЛИГБ необходимо меньшее количество и длительность использования триптанов в сравнении с НПВП и комбинированными анальгетиками. В экспериментальных исследованиях получены данные по средней продолжительности избыточного приема разных классов препаратов и развитию ЛИГБ. Данный интервал составил 1,7 года для триптанов, 2,7 года для эрготамина и 4,8 года для комбинированных анальгетиков (не содержащих кодеин или фенотарбитал) [48, 101, 151]. Комбинированные анальгетики, содержащие кодеин и фенотарбитал, а также опиоиды могут быстрее приводить к развитию ЛИГБ. Кроме того, на фоне частого

использования комбинированных анальгетиков с кодеином и/или фенobarбиталом характерно развитие тяжелой формы ЛИГБ с резистентностью к терапии и сложностями с отказом от избыточного приема данных обезболивающих препаратов [46, 50, 101].

1.2. Клинические характеристики лекарственно-индуцированной головной боли

Ведущие клинические симптомы ЛИГБ определяются формой хронической первичной ГБ, на фоне которой отмечается избыточный прием анальгетиков. Например, у пациентов с М на фоне злоупотребления триптанами часто нарастает число типичных мигренозных приступов с классическими сопутствующими симптомами (тошнота, рвота, фоно-, осмо- и фонофобия) [280]. На фоне хронической ГБН абюзусная ГБ, как правило, двухстороннего давящего или сжимающего характера, без отчетливых сопутствующих симптомов (возможно появление тошноты, несистемного головокружения) [44].

Однако при длительном применении избыточного количества анальгетиков или триптанов классические клинические проявления базовой первичной формы ГБ значительно трансформируются. В клинической практике трансформация ГБ на фоне лекарственного абзуса может представлять значительные трудности, и на первичном приеме может быть сложно определить первичную форму ГБ и назначить терапию. Установлено, что при частом употреблении любых анальгетиков, особенно комбинированных препаратов и опиоидов, типичный клинический фенотип М трансформируется: классические мигренозные приступы (односторонняя локализация, пульсирующий характер, рвота) становятся реже. При этом болевой паттерн отчетливо изменяется: часто отмечается двухсторонняя ГБ сжимающего и давящего характера с дискомфортом/болью в шее и лице с различными сопутствующими симптомами (тошнота, несистемное головокружение, усиление боли при движении головой и физической активности,

трудности с концентрацией внимания, астения, нарушение памяти, фото-, фоно-, осмофобия, тревога, сердцебиение, нарушения сна) [95, 175].

Класс лекарственных препаратов (НПВП, триптаны, комбинированные анальгетики, опиоиды) достоверно влияет на клинические проявления и скорость развития ЛИГБ [254]. В проспективном исследовании 98 пациентов с ЛИГБ (71 % с первичной формой ХМ) было выделено 2 группы [67]. У пациентов, избыточно использовавших производные эрготамина и комбинированные анальгетики (комбинации кофеина, барбитуратов и кодеина), чаще отмечались типичные черты ГБН. В группе злоупотреблявших триптанами длительное время сохранялись типичный мигренозные черты. Таким образом, тип анальгетиков может указывать на первичную форму ГБ с ЛИГБ [48].

Тяжесть и характеристики периода отмены абзусного препарата также зависят от типа ЛС. ГБ периода отмены достоверно менее интенсивная и продолжительная на фоне отмены избыточного приема триптанов (4,1 дня) в сравнении с эрготамином (6,7 дня) или комбинированными анальгетиками (9,5 дней; $p < 0,002$) [45, 113].

В зависимости от рисков развития ЛИГБ все обезболивающие препараты можно разделить на три группы [48]:

1. Препараты высокого риска развития ЛИГБ (опиоидные анальгетики, включая кодеин, барбитурат-содержащие лекарственные средства и обезболивающие, содержащие комбинацию ацетилсалициловой кислоты, парацетамола и кофеина);

2. Препараты среднего риска развития ЛИГБ (триптаны);

3. Препараты низкого риска развития ЛИГБ (НПВП, парацетамол).

Диагностика ЛИГБ базируется на клинических критериях, что указывает на важность корректного анализа клинических характеристик ГБ [19, 48, 168]:

1. Анамнез первичной форм ГБ (мигрень, ГБН и др.);
2. Длительность и характеристики приема анальгетиков, а также класс обезболивающего препарата;
3. Частота использования анальгетиков.

В подавляющем большинстве случаев ЛИГБ развивается на фоне ХМ или ХГБН при регулярном приеме анальгетиков более 3 раз в неделю [48, 67, 95]. В клинической практике часто приходится сталкиваться с недооценкой значения избыточного приема анальгетиков. На первичном приеме пациент может некорректно указывать частоту и количество обычно используемых обезболивающих препаратов [59]. Необходим активный сбор анамнеза приема анальгетиков, а также объяснение всем пациентам с ГБ значения частого использования анальгетиков и важности своевременной профилактической терапии ГБ. Одним из основных факторов успешной терапии ЛИГБ является активное вовлечение пациента в процесс диагностики и лечения как на этапе отмены, так и в процессе профилактической терапии [24, 23, 48, 58, 162].

1.3. Эпидемиология лекарственно-индуцированной головной боли

Более 1 % населения использует обезболивающие препараты около 10 раз в месяц. В первую очередь частый прием анальгетиков связан с высокой распространенностью головной боли и скелетно-мышечных болевых синдромов [127].

Результаты международных эпидемиологических исследований указывают на высокую распространенность ЛИГБ. 3,4 % в популяции страдает от ГБ, связанной с избыточным использованием анальгетиков [204]. Таким образом, более 250 млн человек в мире испытывают хронические ГБ на фоне чрезмерного потребления обезболивающих средств и триптанов. Данные европейского эпидемиологического исследования (анализом опроса 8271 респондентов), указывают на встречаемость ЛИГБ в течение года у 3,1 % опрошенных с преобладанием в женской популяции до 4,3 % (1,8 % среди мужчин) [281]. Достоверно выше встречаемость ГБ на фоне избыточного применения обезболивающих средств среди пациентов специализированных центров головной боли. До 80 % среди обратившихся к профильным специалистам имеют ЛИГБ

[292]. В среднем каждый 5-й пациент центра головной боли, кроме хронической первичной формы ГБ страдает от ЛИГБ [53, 48, 281, 283]. Наиболее высокий уровень распространенности ЛИГБ до 70 % отмечается среди пациентов ХЕГБ (ХМ и ХГБН) [2, 27, 230].

По нашим предварительным данным, около 40 % пациентов, обращающихся за медицинской помощью в клинику нервных болезней им. А. Я. Кожевникова по причине ГБ избыточно (более 10 таблеток в месяц) принимают различные анальгетики [48].

Установлено, что у пациентов с мигренью, в особенности при ХМ и эпизодической форме с высокой частотой приступов (ЭМВЧ), достоверно выше риск развития ЛИГБ. По данным метаанализа у пациентов с ЛИГБ, в 73 % случаев отмечалось ХМ и в 27 % ХГБН [48, 166, 253]. Важным фактором риска развития ЛИГБ является наличие при мигрени дополнительных болевых синдромов другой локализации, например боль в спине и шее, а также орофациальные боли, что приводит к дополнительному употреблению анальгетиков [73].

Трансформация диагностических критериев ЛИГБ, методов популяционных и эпидемиологических исследований приводит к значительного диапазону данных по распространенности ЛИГБ. По данным большинства исследований распространенность ЛИГБ в популяции составляла 0,5-2,6 % [204]. Однако в России, Замбии и Монголии значительно выше (7,1 %, 7,1 % и 5,7 % соответственно) [246, 278, 283]. Несколько исследований были проведены с целью уточнения частоты ЛИГБ в различных возрастных группах. При эпидемиологическом анализе ЛИГБ в группе старше 65 лет установлена распространенность 1 % в Тайване и 1,7 % в Италии [108, 244]. Также показана достоверно меньшая распространенность ЛИГБ в подростковой популяции в Норвегии и на Тайване (0,3-0,5 %) по сравнению с взрослым населением (1,5 %) [147, 148, 242].

Установлено, что болевой синдром другой локализации (боль в спине, лицевая боль) и желудочно-кишечные расстройства достоверно ассоциированы с хроническими формами ГБ и развитием ЛИГБ, что может указывать на общую

механизмы предрасположенности к хроническим болевым расстройствам. Курение и гиподинамия почти в 2 раза увеличивают риск развития ЛИГБ [73, 243].

В 2016 году были опубликованы данные нового кросс-секционного исследования факторов риска ЛИГБ. Были выделены несколько групп предикторов трансформации ЭМ в ХМ с развитием ЛИГБ [205]. Среди социо-демографических и поведенческих характеристик наиболее значимыми оказались: низкая физическая активность, нахождение в разводе, отдельное проживание, или утрата супруга / супруги. Ранний дебют мигрени, неудачное применение одного и более вариантов профилактической терапии, применение оральных гормональных контрацептивов, семейный анамнез по ГБ, депрессия, черепно-мозговая травма в анамнезе – достоверные факторы риска хронизации мигрени и формирования абзуса [205, 243, 286].

По результатам международного научно-практического проекта мультимодальной динамической оценки ЛИГБ у пациентов стран Европейского Союза и Латинской Америки (COntinuous MOnitoring of Medication Overuse Headache in Europe and Latin America – COMOESTAS) установлено, что почти 80 % пациентов с ЛИГБ страдают мигренью [130]. Таким образом, мигрень – это ведущая форма первичных головных болей, на фоне которой развивается ЛИГБ. Среди остальных 20 % ЛИГБ из предшествующих форм ГБ наиболее часто отмечались головная боль напряжения (ГБН) и посттравматическая головная боль [130, 274]. Интересно, что среди пациентов с кластерной головной болью и ЛИГБ также достоверно чаще отмечается мигрень [135]. Очевидно, что при частых и хронических формах ГБ достоверно выше риск развития ЛИГБ с преобладанием у пациентов с мигренью. Однако сложно определить первоначальную предрасположенность к ЛИГБ: частота ГБ и избыточный прием анальгетиков приводит к ЛИГБ, или у пациентов с высокой частотой ГБ имеется определённая нейробиологическая предрасположенность к развитию ЛИГБ. В группе обследованных пациентов в 4 раза чаще ЛИГБ встречалась у женщин [130]. 42 % респондентов отметили связь учащения ГБ и избыточного приема анальгетиков с психоэмоциональным стрессом, 43,8 % связывали ухудшение с нарушением сна

[135]. Наиболее часто пациенты избыточно принимали комбинированные анальгетики (около 70 %), реже НПВП и триптаны [274].

1.4. Профиль личности и спектр коморбидных расстройств при лекарственно-индуцированной головной боли

Принимая во внимание факт злоупотребления анальгетиками, проблеме ЛИГБ всегда уделяли внимание не только неврологи, но и психиатры. Проведено множество исследований направленных на изучение психоэмоциональных расстройств, профиля личности, склонности к аддиктивным и компульсивным расстройствам у пациентов с ЛИГБ [42, 45, 94, 103, 125, 130, 155, 201, 203, 223, 248, 250, 257, 264, 288, 289].

По данным результатов большинства исследований ЛИГБ достоверно ассоциирована с повышенным уровнем тревоги и депрессии [42, 56, 125, 130, 248, 264]. Базовые исследования взаимосвязи ЛИГБ и психоэмоциональных расстройств были проведены группой французских психиатров под руководством профессора F. Radat [94, 248, 250]. Для анализа были выделены две группы пациентов: 1) пациенты с ЛИГБ, которая развилась на фоне первичной мигрени, 2) пациенты с эпизодической формой мигрени без ЛИГБ. Выявлено, что у пациентов с ЛИГБ достоверно чаще отмечаются расстройства поведения, большой депрессивный эпизод, генерализованное тревожное и паническое расстройство и заболевания, ассоциированные с приемом психоактивных препаратов (не анальгетиков) [19, 71, 248]. Проведенный ретроспективный анализ показал, что указанный спектр психоэмоциональных расстройств отмечался у пациентов еще до развития хронической мигрени и ЛИГБ. При этом не отмечалось семейной предрасположенности к депрессии или тревожным расстройствам, за исключением склонности к злоупотреблению психоактивными веществами. Также у пациентов с ЛИГБ чаще отмечается никотиновая зависимость и гиподинамия. Указанные данные, особенно отчетливая ассоциация ЛИГБ с расстройствами,

ассоциированными с приемом психоактивных веществ, позволяют рассматривать ЛИГБ как состояние с возможной ассоциацией с заболеваниями аддиктивного спектра [94, 103, 155, 250, 288, 289].

Сравнительные исследования ЛИГБ в зависимости от формы первичной головной боли, показали, что у пациентов с хронической ГБН наибольший уровень психиатрических коморбидных расстройств и неблагоприятный прогноз по рецидиву ГБ и избыточному приему анальгетиков [32, 94, 288].

В проспективном 11-летнем популяционном исследовании установлены достоверные факторы риска развития ЛИГБ: регулярный прием транквилизаторов, хронические скелетно-мышечные боли и функциональные расстройства ЖКТ, высокий уровень тревоги и депрессии (по данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии), курение и отсутствие физической нагрузки (Таблица 3) [253]. Данные факторы не достигали высокого уровня значимости в группе пациентов с хронической ежедневной головной болью без лекарственного злоупотребления, что может указывать на различные механизмы развития и персистирования хронической боли у пациентов с и без избыточного приема анальгетиков.

Таблица 3 – Факторы риска развития ЛИГБ

Факторы риска	OR (95 % ДИ)
Демографические:	
Женский пол	1,9 (1,4–2,6)
Возраст (менее 50 лет)	1,8 (1,3–2,4)
Низкий уровень образования	1,9 (1,2–3,0)
Сопутствующая патология:	
Хроническая скелетно-мышечная боль	1,9 (1,4–2,7)
Функциональные нарушения ЖКТ	1,6 (1,1–2,2)
Тревога или депрессия (HADS $\geq$ 11)	4,7 (2,4–9,0)
Метаболический синдром	5,3 (1,6–24,6)
Поведенческие факторы:	
Курение	1,8 (1,2–2,5)
Низкая физическая активность	2,7 (1,2–6,3)
Избыточное употребление кофеина (>540 мг в сутки)	1,4 (0,8–2,5)

Продолжение Таблицы 3

Использование лекарственных препаратов:	
Транквилизаторы	5,2 (3,0–9,0)
Аспирин	0,5 (0,3–0,9)
Ибупрофен	0,7 (0,5–1,0)
Опиоиды	2,3 (1,3–3,9)

Учитывая ключевую роль избыточного приема (злоупотребления) анальгетиков для развития ЛИГБ, подробно обсуждается вопрос взаимосвязи между профилем личности, поведенческими расстройствами, преимущественно аддиктивного и обсессивно-компульсивного спектра и формированием абзуса при хронических ГБ [45, 128, 201, 257, 264]. Ряд авторов указывают, что среди пациентов с ЛИГБ отмечаются поведенческие нарушения, схожие с зависимостями и аддиктивными расстройствами. Наибольшая распространенность аддиктивных нарушений отмечалась у пациентов с ЛИГБ при избыточном приеме опиоидов [94]. Однако схожий спектр расстройств фиксировался в т. ч. при злоупотреблении триптанами [155].

Выдвинуто предположение, что ЛИГБ – это биоповеденческое заболевание, патофизиологической основой которого является сочетание нейробиологии одной из форм ГБ и поведенческих нарушений [19, 250, 257]. У некоторых пациентов с ЛИГБ действительно были выявлены признаки аддиктивных нарушений, компульсивного, навязчивого использования анальгетиков, несмотря на низкую или среднюю эффективность и возможные последствия в виде нежелательных лекарственных реакций [19, 288]. Другая часть пациентов с ЛИГБ используют опиоиды или другие препараты с седативным / анксиолитическим эффектом не только для снижения болевого синдрома, а также с целью облегчения при тревожных расстройствах [289]. Однако практически не анализировалась группа пациентов с ХЕГБ, которые избыточно использовали анальгетики только с целью обезболивания.

Среди наиболее значимых изменений поведения, ассоциированных с ЛИГБ, выделяют страх головной боли, неконтролируемую тревогу, обсессивно-компульсивное поведение, психологическую зависимость от приема ЛС [6, 25, 28, 59].

В проведенном в Норвегии проспективном популяционном исследовании 32067 взрослых, установлено, что ежедневное и регулярное еженедельное использование анальгетиков достоверно повышает риск развития и поддержания хронической боли в течение всего 11-летнего наблюдения. Наиболее отчётливо данная закономерность отмечалась у пациентов с мигренью (относительный риск 13,3 при 95 % ДИ 9,3 – 19,1) [48, 195, 253, 288].

При анализе ЛИГБ, развившейся на фоне мигрени, был показан достоверно повышенный риск развития расстройств, связанных со злоупотреблением психоактивных веществ и аддиктивных состояний, по сравнению с группой мигрени без ЛИГБ [32, 146].

В другом проспективном исследовании 1861 пациента с ХЕГБ выявлены признаки психологической зависимости от употребления анальгетиков в 68 % случаев у пациентов с ЛИГБ в сравнении с 20 % в группе без абузуса [32, 155]. При интерпретации результатов нейровизуализационных (структурная и функциональная МРТ) методов отмечена ассоциация между ЛИГБ и изменением структур и активности зон, заинтересованных при аддиктивных расстройствах, включая отделы мезокортиколимбической дофаминергической системы [259].

В связи с полученными данными можно рассмотреть несколько возможных вариантов сочетания взаимосвязи психических расстройств и ЛИГБ как биоповеденческой патологии. С одной стороны, избыточный прием анальгетиков при ЛИГБ можно рассматривать как вариант поведенческой аддикции и психологической зависимости. С другой стороны, вариант коморбидности между ХЕГБ, ЛИГБ и расстройств, связанных со злоупотреблением психоактивных веществ и аддиктивных состояний, а также расстройствами обсессивно-компульсивного спектра [199].

1.5. Нейробиология лекарственно-индуцированной головной боли

Принимая во внимание, что большинство ЛИГБ развивается на фоне хронизации М, предполагается, что неудовлетворительное купирование приступов М, их высокая частота являются одними из ведущих факторов развития ЛИГБ. Большинство исследователей ЛИГБ отмечает, что важна не только роль психоэмоциональных коморбидных расстройств, избыточного приема абзусного препарата (АП), но собственно неблагоприятное тяжелое течение М как хронического неврологического заболевания [232, 254, 269]. В то же время научные данные, указывающие на первичную роль ХМ в развитии ЛИГБ в настоящее время немногочисленны и достаточно противоречивы [204, 210].

Необходимо подчеркнуть, что сам факт избыточного приема анальгетиков не равнозначен развитию ЛИГБ и трансформации М в хроническую форму. Необходимы длительность (3 и более месяца) и высокая частота приема обезболивающих препаратов. При этом длительный избыточный прием анальгетиков является доказанным фактором высокого риска прогрессирования ЭМ в ХМ [67]. Однако результаты других исследований показывают, что у части пациентов с ХЕГБ (например, ХМ или ХГБН) отмечалась хронизация заболевания без злоупотребления анальгетиков [124]. Данные крупного системного обзора 18 эпидемиологических исследований показали, что распространенность ЛИГБ в популяции пациентов с ХЕГБ вариабельна и составляет от 11 до 68 % [124]. Достаточно большой интервал распространенности ЛИГБ при ХЕГБ также подчеркивает роль других факторов в хронизации ГБ [258].

Обсервационные и популяционные лонгитудинальные исследования показали достоверные ассоциации между частотой приема различных анальгетиков и ухудшением течения первичных ГБ [74, 174, 175]. Однако достаточно сложно утверждать, что частый прием анальгетиков однонаправленно влиял на течение ГБ. На основании полученных результатов можно предположить, что данная связь двухсторонняя [258]. Предположение о роли избыточного приема анальгетиков на хронизацию ГБ основано на данных наблюдений за течением ГБ

при отмене избыточного приема анальгетиков. В ряде работ отмечается, что при отмене приема АП, в течение 2 месяцев отмечается достоверно более выраженный регресс частоты ГБ, чем при продолжении приема анальгетиков [295]. Однако есть ограничения в интерпретации результатов этой группы исследований из-за отсутствия группы контроля, уровня рандомизации, учета сопутствующей терапии и коморбидной патологии, сложности проведения слепого типа исследований и низкого уровня комплаенса при отмене АП.

1.5.1. Клиническая патофизиология лекарственно-индуцированной головной боли

Одной из ключевых характеристик ЛИГБ является ее развитие на фоне существующих первичных ГБ, преимущественно М (более 80 %) и ГБН [130]. Таким образом, можно предположить, что для формирования ЛИГБ, кроме избыточного приема АП, необходимо наличие ноцицептивной трансформации тригемино-васкулярной системы (ТВС) [252]. При этом, не при всех вариантах ноцицептивной тригеминальной сенситизации происходит формированием ЛИГБ. Например, при ТВЦ (ПГБ) крайне редко возможно параллельное развитие ЛИГБ, несмотря на частый прием триптанов [216, 222]. Предполагается, что воспалительный характер трансформации ТВС, например при мигрени, является нейробиологической основой развития ЛИГБ при избыточном приеме анальгетиков [209, 222]. Интересно, что новый класс препаратов для купирования мигрени, антагонисты CGRP (дитаны), не провоцирует развитие ЛИГБ [111, 300].

Кроме предрасположенности в виде первичной ГБ и ноцицептивной активации ТВС, важным звеном ЛИГБ является избыточный прием анальгетиков, в том числе триптанов. Известно, что регулярный прием обезболивающих средств при других болевых синдромах (например, лицевая боль, боль в спине) не приводит к формированию ЛИГБ [73, 232]. Отмена приема АП является основой в терапии ЛИГБ и достоверно ассоциирована со снижением частоты ГБ. Предполагается, что

избыточный приём анальгетиков является важным фактором трансформации первичной формы ГБ в хроническую, а также самостоятельной причиной развития ЛИГБ. Учитывая, что все класса обезболивающих препаратов с разным механизмом действия (парацетамол, НПВП, триптаны, эрготамин, кодеин и т. д.) при избыточном приеме могут приводить к развитию ЛИГБ, можно предположить, что это неспецифический эффект, который не зависит от механизма действия анальгетиков. Предполагается влияние анальгетиков на общие механизмы тригеминальной ноцицепции и антиноцептивной системы при формировании ЛИГБ, по механизму развития феномена опиоидной гипералгезии [209, 222].

Открытие и использование современных классов препаратов для патогенетической терапии ХМ с ЛИГБ (антиCGRP моноклональные антитела и гепанты) позволило получить новые данные о нейробиологии ЛИГБ. Известно, что антиCGRP моноклональные антитела действуют на периферическом уровне ТВС, периваскулярные окончания тройничного нерва и нейроны тригеминального ганглия [87]. При этом данные препараты могут быть эффективны в терапии ХМ с ЛИГБ у пациентов рефрактерных к раннее проводимой терапии и при сохранении частого использования АП [39, 265]. Полученные факты еще раз подтверждают, что активация периферических ноцицепторов и нейронов тригеминального ганглия играет ключевую роль в формировании ЛИГБ.

Предполагается, что новый класс препаратов для острой терапии приступа мигрени, антагонисты CGRP (римегепант, уброгепант), могут не приводить к развитию ЛИГБ, в отличие от агонистов 5-HT_{1F} рецепторов (лазмидитан) [189]. Однако в клинических исследованиях срок и частота использования гепантов были достаточно низкими, что затрудняет интерпретацию результатов в отношении рисков развития ЛИГБ [187]. Предположения о возможном низком риске развития ЛИГБ при использовании гепантов основаны на данных полученных в экспериментальных исследованиях с использованием животных моделей [176]. Первоначально модель ЛИГБ на животных использовалась для изучения процессов нейрональной пластичности и адаптации в условиях длительного избыточного применения различных анальгетиков. В ходе исследований были выявлены

клинические фенотипы, формирующиеся на фоне злоупотребления обезболивающими препаратами: болевое поведение, механическая гипералгезия и аллодиния [209, 222]. Установлено, что развитие кожной аллодинии при использовании модели ЛИГБ с суматриптаном или морфином достоверно ассоциировано с повышением уровня CGRP в крови экспериментальных животных [297]. При этом применение антиCGRP моноклональных антител приводило к снижению уровня CGRP и регрессу аллодинии [245]. Схожая динамика в виде снижения числа дней с ГБ на фоне антиCGRP Мат иногда отмечается и в клинической практике у пациентов с ХМ и ЛИГБ [39]. Таргетное воздействие именно на CGRP систему с целью купирования приступа может приводить к успешному купированию головной боли и иметь низкий риск развития ЛИГБ даже при частом регулярном приеме. В экспериментальных работах показано, что длительный прием уброгепанта или олцегепанта не приводит к развитию кожной аллодинии и механической гипералгезии [129, 300]. При этом постоянный прием лазмидитана у мышей вызывал аллодинию, гипералгезию, болевое поведение, а также развитие нейропластических изменений с увеличением экспрессии CGRP в ТВС [189].

Интересно, что триптаны и дитаны (лазмидитан) действуют на разные типы серотониновых рецепторов, при этом обе группы приводят к постсинаптическому ингибированию цАМФ и могут иметь различный потенциал в формировании ЛИГБ [189]. В то же время необходимо отметить, что есть несколько исследований, которые не подтверждают роль CGRP системы в развитии ЛИГБ [111]. В настоящее время нет убедительных данных, что хронический избыточный прием лазмидитана ассоциирован с ЛИГБ, требуется больше данных и анализа реальной клинической практики для формирования обоснованных выводов и рекомендаций. При этом гепанты как антагонисты CGRP могут иметь важное значения у пациентов с анамнезом и/или высоким риском развития ЛИГБ при частых мигренозных приступах [106].

Анализ современных исследований убедительно показывает, что пациенты с ЛИГБ в сравнении ЭМ или ЭГБН имеют достоверно выше распространенность

коморбидных психоэмоциональных расстройств [204]. Спектр коморбидных заболеваний, встречаемых при ЛИГБ, достаточно широкий, чаще встречаются депрессивные и тревожные расстройства, нарушения сна и хронический болевой синдром (кроме ГБ) [62, 248, 264]. С точки зрения анализа патофизиологии подобных клинических проявлений, можно предположить, что механизм ЛИГБ и хронизации первичных ГБ не ограничивается только дисфункцией ТВС, но и связан с вовлечением центральных звеньев ноци- и антиноцицептивной системы, включая центры регуляции автономной нервной системы (гипоталамус) [45]. Установлено, что при ЛИГБ отмечается изменение функции стволовой аминергической системы, ведущего звена в регуляции настроения и активности антиноцицептивной системы [269].

Таким образом, резюмируя данные анализа клинической трансформации ГБ при избыточном приеме анальгетиков, можно выделить 4 основных звена в развитии ЛИГБ: 1) наличие первичной формы ГБ (крайне редко ЛИГБ развивается при вторичной форме ЛИГБ), 2) длительный избыточный прием обезболивающих препаратов включая триптаны, 3) сенситизация и активация периферических звеньев ТВС, 4) дисфункция центральной аминергической системы и звеньев антиноцицептивной системы.

1.5.2. Роль модуляции тригемино-вазкулярной системы при развитии лекарственно-индуцированной головной боли

Более чем в 80 % случаев ЛИГБ развивается на фоне мигрени [205]. Возможно предположить, что нейробиология мигрени играет важную роль в хронизации болевого синдрома при избыточном применении обезболивающих препаратов. Известно, что при мигрени во время приступа происходит транзиторная активация ТВС с развитием периваскулярного воспаления в дуральных артериях [209, 222]. Ключевым нейромедиатором в данном процессе является CGRP. Интересно, что при ЭМ ноцицептивные пороги тригеминальной

системы могут меняться, со снижением перед и во время приступа и нормализацией в межприступный период [222]. Пролонгированная активация периферических ноцицептивных афферентов, нейронов тригеминального ганглия с периваскулярным дуральным нейрогенным воспалением клинически отражается в форме головной боли с пульсирующим компонентом и усилением боли при движении. Усиление болевого синдром при любой физической нагрузке во время приступа мигрени может быть клиническим отражением развития феномена периферической тригеминальной сенситизации [209]. При хронизации заболевания и нарастании частоты приступов отмечается длительная активация не только периферических звеньев, но и центральных тригеминальных нейронов (ядро тройничного нерва) с развитием центральной сенситизации. Клинически этот процесс может проявляться развитием феномена аллодинии кожи головы во время мигренозного приступа [209]. Дальнейшее увеличением частоты приступов приводит к сенситизации тригеминоталамических нейронов, что может проявляться кожной аллодинией не только головы, но и других регионов, чаще в области лица и шеи [184, 266].

До настоящего время неизвестен точный механизм модуляции болевых порогов ТВС. В ходе экспериментальных работ установлено, что некоторые регионы ствола головного мозга и измененная кортикальная возбудимость могут влиять на активность ТВС при мигрени [99]. Верхнее слюноотделительное ядро, голубой шар, ростральные вентромедиальные ядра продолговатого мозга, большое ядро шва и околопроводное серое вещество (ОСВ) имеют аксональные связи с ядром тройничного нерва [235]. При исследованиях с использованием методов фМРТ показано локальное увеличение скорости кровотока в проекции вышеуказанных ядер как во время приступа мигрени, так и в межприступный период, что может указывать на модулирующий роль стволовых структур на ТВС [184]. При хронизации мигрени отмечается отложение железа в проекции ОСВ, предполагается, что изменение именно стволовых ядер может быть основой ухудшения течения заболевания [235]. Кроме того, часть исследований указывают на повышение корковой возбудимости, снижение порогов КРД с развитием

феномена таламокортикальной дизритмии, что также может поддерживать частое возникновение приступов и хронизацию мигрени [45, 48, 211, 266]. Таким образом, можно предположить, что избыточный прием анальгетиков может влиять на данные звенья патогенеза мигрени и ухудшать течение заболевания. В то же время изначально измененная активность ТВС при мигрени может быть основой развития вторичной ЛИГБ.

1.5.3. Влияние избыточного приема анальгетиков на активность тригемино-васкулярной системы и формирование головной боли

Впервые влияние на ноцицептивную систему длительного использования анальгетиков было установлено на примере морфина [155]. В нескольких работах было показано, что пролонгированное применение морфина приводит к изменению глутаматергической нейротрансмиссии на уровне нейронов заднего рога спинного мозга, увеличение выделения глутамата и снижению активности его переносчиков [224]. Важно отметить, что в экспериментальных моделях (на крысах) при длительном введении морфина, кроме изменений в нейронах задних рогов спинного мозга, также менялась активность тригеминальной системы, в т. ч. в группах нейронов, проецирующих афференты с твердой мозговой оболочки с развитием болевого поведения и механической гипералгезии [200]. При изучении механизма ЛИГБ установлено, что аналогичные изменения происходят при длительном применении триптанов, однако важной отличительной чертой является необходимость параллельной активации тригеминальной нейротрансмиссии [297]. В эксперименте Su M. с соавторами показали, что одновременная химическая активация болевой трансмиссии с менингеальных оболочек и длительное использование ризатриптана приводили к активации C-Fos экспрессии в тригеминальных и кортикальных структурах и развитию болевого поведения у крыс [255, 266]. При этом изолированное длительное использование ризатриптана не приводило к схожим изменениям. В другом исследовании также было показано,

что длительное использование ризатриптана вместе с регулярной провокацией тригеминальной ноцицепции достоверно приводило к снижению болевых порогов с перiorбитальной области [255]. Nation K.M. с коллегами установили, что при постоянном использовании морфина у крыс на 7-й день формируется опиоид-индуцированная гипералгезия в сочетании с выраженным снижением активности системы диффузного болевого контроля, а при применении только суматриптана подобных изменений не отмечалось [271]. При продолжении введения суматриптана на 21-й день были выявлены схожие изменения (снижение тригеминальных болевых порогов и активности антиноцицептивных структур), но только в группе животных, которым параллельно на 7 дней эксперимента проводилась инъекция капсаицина [271, 297]. Полученные данные указывают, что длительное использование неопиоидных анальгетиков и триптанов в комбинации с повторяющимися эпизодами нейровоспалительной боли приводит к снижению активности нисходящей антиноцицептивной системы.

1.5.4. Роль системы кальцитонин-ген-родственного пептида в формировании головной боли на фоне избыточного приема анальгетиков

В последние годы активно обсуждается роль CGRP не только в патогенезе мигрени, но и при ЛИГБ. Нарушение регуляции активности CGRP системы выявлено при постоянном потреблении как опиоидных, так и неопиоидных анальгетиков и триптанов [19, 150, 271, 301]. При этом на фоне продолжительной экспозиции использования суматриптана зафиксировано повышение уровня CGRP после провокации NO и рост числа CGRP позитивных нейронов в тригеминальном ганглии с развитием пролонгированной тактильной аллодинии [297, 301]. В свою очередь повышенный уровень CGRP может приводить к активации ионных каналов и белков, играющих ключевую роль в развитии процесса сенситизации: TRPV каналы, цАМФ, протеинкиназы C [285]. Избыточный прием суматриптана в эксперименте приводил не только к повышению уровня CGRP, но и к

формированию феномена кожной аллодинии проявления которой усиливались в ответ на фотостимуляцию [245]. В ряде исследований показано, что избыточный постоянный прием элетриптана, а также инометацина приводит к усилению экспрессии генов, кодирующих синтез провоспалительных нейромедиаторов и их рецепторов (CGRP, PACAP, VIP, PG и NO), принимающих непосредственное участие в патогенезе центральной сенситизации [296, 300]. Интересно, что уровень CGRP и PACAP, а также активность их рецепторов достоверно изменялась только в ТВС и оставался без изменений в задних рогах спинного мозга [111, 296].

Использование лекарственных средств, воздействующих на CGRP систему, подтверждает важную роль данного нейропептида в развитии и терапии ЛИГБ. В экспериментальном исследовании выявлено, что применение антиCGRP мАТ (фреманезумаб) приводило к регрессу кожной аллодинии у животных, которым ранее длительно вводился суматриптан или морфин [231]. Также интересные данные получены при длительном использовании антагонистов CGRP (уброгепант), установлено, что на фоне использования этой группы у животных не отмечалось формирования кожной аллодинии и сенситизации [300]. На основании полученных данных можно предположить, что гепанты второго поколения не приводят к развитию ЛИГБ даже при частом применении. Безусловно, требуется больше данных и анализ клинического применения для верификации данного утверждения.

1.5.5. Изменение корковой возбудимости при развитии лекарственно-индуцированной головной боли

В ходе экспериментальных исследований установлено, что длительное использованием анальгетиков может модулировать активность не только ТВС и стволовых структур, но и приводить к увеличению корковой возбудимости [269]. Регулярное применение парацетамола у лабораторных крыс приводило к увеличению частоты КРД, экспрессии 5-НТ-2А рецепторов и c-Fos в коре

головного мозга и ядре тройничного нерва [270]. Аналогичный эффект на корковую гипервозбудимость были получены при провокации с использованием дигидроэрготамина и триптанов [240, 298]. В результате длительного введения суматриптана достоверно снижались пороги КРД и экспрессия c-Fos в ядре тройничного нерва, при этом данный эффект угасал на фоне применения топирамата [298]. При использовании фМРТ ранние изменения нейрональной активности в определённых регионах были выявлены уже на 7-й день регулярного приема суматриптана. Изменения данных фМРТ при использовании суматриптана отмечены в режиме покоя, в зонах базальных ядер, миндалины и сенсомоторной нейрональной сети [259]. В группе суматриптан-сенситизированных животных КРД провоцировалась в ответ на яркий свет. Данный феномен не развивался в группе контроля [298]. Активация зоны миндалины при длительном применении анальгетиков может быть основой повышения уровня тревоги у пациентов с ЛИГБ. Кроме того, результаты фМРТ указывают на изменения активность префронтальных зон, подкорковых ядер и структур лимбической системы у пациентов с ХМ и злоупотреблением анальгетиков [161, 213]. Анализ МР-спектроскопии продемонстрировал достоверное повышение глутамата и его метаболитов, а также мио-инозитола, маркера глиальной активности, в области поясной извилины у пациентов с ЛИГБ в сравнении с группой пациентов с ЭМ без абзусного фактора [98]. Таким образом, данные экспериментальных исследований у людей и животных убедительно указывают на изменение (повышение) корковой возбудимости у пациентов с ХМ и избыточным прием анальгетиков.

1.5.6. Когнитивная дисфункция у пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью

Результаты ряда исследований указывают на значимые изменения когнитивных функций у пациентов с ЛИГБ [29, 109, 115, 215]. Основные кластеры с достоверными отличиями от группы контроля выявлены при оценке внимания,

исполнительных функций, зрительно-пространственной ориентации [115]. Данные нейропсихологического тестирования у пациентов с ЛИГБ ассоциированы с повышенными баллами по шкале тревоги и депрессии, а также уровнем изменений белого вещества головного мозга по данным МРТ [109]. Средний возраст, продолжительность болезни, число дней с ГБ в месяц и степень изменений белого вещества головного мозга достоверно выше в группе пациентов с ЛИГБ и когнитивными изменениями в сравнении с ЛИГБ без жалоб данного спектра [115, 215]. При анализе результатов МР-морфометрии у пациентов с ЛИГБ выявлены изменения в мозжечке, зонах, ассоциированных с аффективными и когнитивными процессами, а также зрительным и слуховым восприятием [196]. По данным нейрофизиологического исследования при стандартном протоколе выделения когнитивного потенциала P300 у пациентов с ЛИГБ отмечалось увеличение латентности и снижение амплитуд P300 [114].

В детской практике у пациентов, с частыми приступами мигрени выявлены изменения когнитивных функций. У детей с ХМ установлены изменения вербального восприятия, внимания и школьной успеваемости в сравнении с группой без головной боли [65, 208]. Данные большинства исследований не выявляют связи и влияний расстройств депрессивного и тревожного спектров на нарушения когнитивных функций при ЛИГБ. Интересно, что субъективные жалобы на когнитивные нарушения имеют достоверные ассоциации с выраженностью тревоги и депрессии, а по результатам нейропсихологического тестирования подобных связей выявлено не было [93]. Анализ результатов текущих исследований позволяет высказать предположение, что ХЕГБ, неспецифические изменения белого вещества головного мозга при ХМ, коморбидная психиатрическая патология могут приводить к дисфункции когнитивных функций у пациентов с ЛИГБ [36].

В ходе анализа имеющихся данных Porteca F. с соавторами предположили использование гипотезы двойного совпадения для описания патогенеза развития ЛИГБ [271]. Изначально должна быть первичная форма головной боли, чаще мигрень с базовой сенсibilизацией активности ТВС. Далее «первым

совпадением» является избыточный прием обезболивающих препаратов, что приводит к дисрегуляции, как периферических, так и центральных звеньев ноцицептивной тригеминальной системы с развитием центральной сенситизации и амплификацией повторных ответов на значимые триггеры. Далее при параллельном увеличении частоты мигренозных приступов и использования анальгетиков реализуется «второе совпадение» – увеличением активирующих нисходящих влияний в центральных звеньях системы болевого контроля. Вместе данные процессы являются основой хронизации первичной ГБ и формирования паттерна вторичной ЛИГБ.

1.6. Генетические исследования предрасположенности и течения лекарственно-индуцированной головной боли

В последнее десятилетие активно проводились исследования генетической предрасположенности к хронизации мигрени. При этом часть исследований была направлена на оценку генетических рисков к развитию ЛИГБ.

В настоящее время изучено более 50 полиморфизмов 33 генов кандидатов с оценкой влияния на ХМ и ЛИГБ [89]. По данным системных обзоров и оригинальных исследований в генетический анализ включались гены ассоциированные с серотонинергической (SLC6A4, 5HT1A, 5HT2A, 5HT1B, GNB3, 5HT6, TPH2) и дофаминергической системами (SLC6A3, COMT, DBH, DRD2, DRD4), склонностью к аддиктивному поведению (ACE, OPRM1, BDNF, EEAT2), обменом гомоцистеина (MTHFR), моноаминов (MAOA), оксида азота (eNOS, nNOS, GTPCH, GSTP1, GSTM1, GSTT1, SOD, CAT, PON, CYBA) и CGRP (CALCA, RAMP1) [68, 82, 83, 84, 85, 86, 89, 91, 112, 117, 121, 134, 136, 156, 157, 164, 182, 183, 239, 241, 256, 290, 299]. При этом в большинстве исследованиях проводился анализ клиник-генетических ассоциаций в отдельных группах генов, без изучения сочетанного влияния SNP на течение заболевания, а также использовались различные группы сравнения. В ходе литературного обзора выделено 7

исследований со сравнением частот генетических полиморфизмов при ЛИГБ в сравнении с контролем, также в 7 работах пациенты с ЛИГБ сравнивались с ЭМ и только в одном исследовании с ХМ без избыточного приема анальгетиков [68, 83, 85, 86, 117, 157, 182, 183, 239, 256, 299]. При этом в группу ЛИГБ включались пациенты с ХМ и с ХГБН.

В ходе анализ генетических особенностей ЛИГБ выявлено три гена у которых частота определенных полиморфизмов достоверно отличалась от группы контроля: 5HTR6 C267T, SLC6A4 rs1042173 и RAMP1 rs7590387 [85, 86, 182]. Установлено, что наличие С аллеля в SNP C267T гена 5HTR6 достоверно чаще встречается в группе пациентов с ЛИГБ в сравнении со здоровыми лицами [182]. Кроме того, редкий аллель G (GT + GG) полиморфизма rs1042173 гена SLC6A4 значимо ассоциирован с высоким риском развития ЛИГБ, а rs7590387GG полиморфизм гена RAMP1 с низким риском ЛИГБ [85]. Ген 5HTR6 кодирует тип серотониновых рецепторов - 5-НТ₆. Активация данного подтипа рецепторов ассоциирована со снижением активности дофаминергической и норадренергической систем, и, наоборот, блокирование 5-НТ₆ приводит к усилению глутаматергической, норадренергической, дофаминергической трансмиссии [86].

Ген SLC6A4 отвечает за синтез натрий-зависимого трансмембранного переносчика, участвующего в регуляции обратного захвата серотонина. Сочетание различных полиморфизмов данного гена могут приводить и изменению метаболизма серотонина. Обсуждается роль SNP SLC6A4 в патогенезе расстройств поведения и депрессии [145].

RAMP1 ген участвует в синтезе белка, который является членом семейства протеинов, модифицирующих активность рецептора к CGRP и адреномедулину. Доказана роль данного подтипа рецепторов в развитии мигрени [131].

В 5 генетических исследованиях выявлены отличия в группе пациентов с ЛИГБ в сравнении с ЭМ [68, 83, 86, 182, 241]. И только в 2 работах установлены значимые ассоциации генетических полиморфизмов с ЛИГБ по отношению к ЭМ после использования поправки Бонферрони для множественных сравнений [86, 182]. Обнаружено, что в группе пациентов с ЛИГБ достоверно ниже

представленность 10-го аллеля гена SLC6A3 и 4-го аллеля гена DRD4 в сравнении с ЭМ [89]. Кроме того, была отмечена значимая ассоциация G аллеля полиморфизма A82G гена 5HT1A с низким риском развития ЛИГБ [41, 182].

Ген DRD4 отвечает за синтез белка 4-го подтипа рецептора дофамина D4, который участвует в модуляции активности аденилатциклазы [39]. В настоящее время имеются данные по ассоциации различных полиморфизмов гена DRD4 с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), аддиктивными расстройствами и личностным профилем [133].

Группой итальянских исследователей выявлено, что наличие полиморфизма RAMP1 rs7590387 GG достоверно ассоциировано с низким риском трансформации ЭМ в ХМ с ЛИГБ в сравнении с противоположным полиморфизмом rs7590387C данного гена [86]. В то же время японские генетики показали связь между полиморфизмами G252A TNF- β , C677T MTHFR и rs6275 DRD2 с риском неблагоприятного течения ЭМ с развитием ЛИГБ [83, 241].

Только в одном исследовании проведено сравнение групп ЛИГБ и ХМ без избыточного приема анальгетиков. Установлено значимое превалирование полиморфизма A163G гена, отвечающего за активность цитохромов печени CYP1A2 [157].

Выделено несколько генетических исследований с анализом взаимосвязи полиморфизмов изучаемых генов с клиническими характеристиками ХМ с ЛИГБ.

Установлены 6 вариантов генетических полиморфизмов ассоциированных с клиническими особенностями ЛИГБ: rs1042173 SLC6A4, C516T 5HT2A, rs2530223 HDAC3, rs6265 BDNF, His611Arg WFS1 и ID гена ACE [85, 121, 134, 144, 164, 256].

Ген 5HT2A отвечает за синтез и регуляцию серотониновых рецепторов подтипа 5-HT-2. В настоящее время известна достоверная связь данного подтипа рецепторов и различных полиморфизмов гена 5-HT-2A с развитием психоэмоциональных расстройств, депрессии, биполярного расстройства, а также ответом на терапию антидепрессантами [76]. Безусловно интересен и актуален анализ генов серотонинергической системы в связи с ЛИГБ.

Обнаружены значимые ассоциации SNP C516T 5HT2A с количеством дней в месяц с использованием анальгетиков, а также полиморфизма rs1042173 гена SLC6A4 с числом дней с головной болью в месяц [290]. Кроме того, полиморфизм ID гена ACE, регулирующего синтез ангиотензин-превращающего фермента, достоверно связан с амплитудой коркового ответа у пациентов с ЛИГБ при проведении соматосенсорных вызванных потенциалов [134].

Ген WFS1 участвует в регуляции синтеза белка WFS1, который также называется вольфрамин. Обсуждается роль вольфрамина в поддержании гомеостаза в эндоплазматическом ретикулуме, в частности за счет участия в обмене кальция. Наличие минорного аллеля RR His611Arg гена WFS1 достоверно связано с количеством дней использования анальгетиков и тяжесть проявлений депрессии у пациентов с ЛИГБ [290].

Одним из многообещающих направлений в изучении патогенеза развития психических расстройств и хронических болевых синдромов является система нейротрофического фактора мозга (BDNF). Ген BDNF участвует в синтезе одноименного белка, нейротрофического фактора мозга, одним из ведущих значений которого является регуляция синаптической пластичности, ответа на стресс, поведения, эмоций и когнитивных функций. Достаточно убедительно показана связь полиморфизмов гена BDNF с депрессией, обсессивно-компульсивными и аддиктивными расстройствами, СДВГ и ответом на антидепрессанты [91]. В ходе изучения гена нейротрофического фактора мозга при ХМ установлена ассоциация А аллеля SNP rs6265 гена BDNF с высоким уровнем избыточного приема обезболивающих препаратов и длительностью течения ЛИГБ [134].

При этом достаточно сложно интерпретировать полученную достоверную связь G аллеля rs2530223 гена HDAC3 с количеством анальгетиков, используемых в течение месяца [164]. Так как ген HDAC3 кодирует синтез гистон деацетилаза 3 типа и ранее установлена ассоциация мутаций в данной гене с раком кишечника, ретинобластомой и острым лейкозом.

В завершении обзора генетических исследований при ХМ и ЛИГБ выделена группа работ с анализом исходов и прогнозом течения абзусной головной боли. Интересно, что в этих исследованиях значимые находки также выявлены в генах участвующих в регуляции основных значимых систем: дофаминергической (SNP генов DRD2, DBH и COMT) и нейротрофического фактора мозга (ген BDNF) [156, 117, 157, 164]. Полиморфизмы rs1799971, rs4680, rs6275, rs6265, rs6305, rs1611115 генов DRD2, DBH, COMT и BDNF достоверно ассоциированы с неудачной отменой АП и неэффективностью курса детоксикационной терапии [41]. Роль генов DRD2, DBH, COMT и BDNF в трансформации ХМ с ЛИГБ в ЭМ, может еще раз подчеркивать важность коморбидной психиатрической патологии в неблагоприятном течении ЛИГБ и требует дальнейшего изучения [41].

Первое геномное исследование с использованием ДНК-метилования в группе пациентов с ХЕГБ было проведено в Норвегии и опубликовано 2017 году [140]. На первом этапе исследования было выявлено 20 CpG-островков с возможной ассоциацией с ХМ. Однако после статистической коррекции ни один из CpG островков не показал достоверных ассоциаций. В комбинированном анализе обнаружена сильная связь CpG-островков с генами SH2D5 и NPTX2, участвующими в регуляции синаптической пластичности, активности кальциевых каналов и рецепторов к эстрогену.

В 2023 году опубликованы данные датской группы исследователей, которые провели первое лонгитудинальное исследование альтераций ДНК метилирования и трансформации ХМ с ЛИГБ после курса детоксикации и отмены АП [72]. Обнаружены достоверные ассоциации CpG островков генов HDAC4 и MARK3 с прогнозированием ответа на лечение пациентов с ХМ и ЛИГБ. Интересно, что гены HDAC4 (кодирует синтез белка гистон деацетилазы 4-го типа) и MARK3 (киназа, регулирующая сродство к микротрубочкам 3-го типа) высоко экспрессируются в головном мозге, играют важную роль в синаптической пластичности и модуляции экспрессии нейропептидов, играющих ключевые роли в развитии нейрогенного воспаления [128].

1.7. Современные возможности и ограничения терапии лекарственно-индуцированной головной боли

Предотвращение избыточного приема анальгетиков при головных болях является первичной профилактикой развития лекарственно-индуцированной головной боли. Главная цель первичной профилактики ЛИГБ — снизить риск хронизации головной боли на фоне частого приема обезболивающими препаратами [162]. В клинических исследованиях продемонстрирована достоверная эффективность методов первичной профилактики ЛИГЮ [219]. При этом информирование населения увеличили осведомлённость пациентов о рисках развития ЛИГБ с 31 % до 38 %. Установлено, что образовательные программы для пациентов помогают сократить потребление анальгетиков и триптанов при мигрени, что способствует улучшению прогноза [17, 62].

Выявлено, что профилактика злоупотребления анальгетиками у пациентов из группы риска с использованием поведенческой терапии достоверно более эффективна, чем в группе пациентов со сформировавшейся ЛИГБ [19, 48, 144]. Важно объяснить пациенту, что частый и длительный приём обезболивающих средств способствует нарастанию частоты приступов, хронизации состояния и развитию ЛИГБ [19, 62, 144]. Основные меры первичной профилактики включают обучение правильному использованию препаратов для острой терапии приступа (не более 2 раз в неделю или 8 дней в месяц) и контроль дополнительных факторов, таких как стресс, психоэмоциональное состояние, режим сна, болевые синдромы другой локализации (орофациальная боль, боль в шее и спине), вес, потребление кофеина, алкоголя и гиподинамия [19, 144].

Терапия ЛИГБ включает два основных направления:

1. Профилактическая терапия первичной формы головной боли (наиболее часто хроническая мигрень), на фоне которой отмечается избыточный прием анальгетиков и развитие ЛИГБ.

2. Терапия периода отмены при отказе или ограничении использования абзусного препарата («медикаментозный мост», «детоксикационная» терапия) [14, 19, 62, 166].

Отказ или ограничение приема (не более 2 раз в неделю) абзусного «виновного» препарата является основным методом лечения ЛИГБ [14, 119]. В некоторых случаях достаточно информировать пациента о причинах хронической головной боли, её связи с избыточным употреблением обезболивающих средств и необходимости прекращения их приёма [19, 185]. Выявлено, что полная отмена АП при ЛИГБ у 45 % пациентов через 2 месяца приводит к снижению частоты ГБ более чем на 50 %. Однако при изолированной отмене АП без одновременной профилактической терапии первичной формы ГБ 48 % пациентов через 2 месяца отметили отсутствие улучшения, а у 7 % наблюдалось ухудшение состояния [119].

Отмена абзусного препарата может быть полной или частичной в виде ограничения приема не более 2 раз в неделю. Установлено, что полная одномоментная отмена эффективнее [118, 119], но возможна не у всех пациентов с ЛИГБ из-за выраженных симптомов периода отмены (усиление головной боли, тошнота, рвота, тахикардия, колебания артериального давления, повышение тревоги, житация, нарушения сна, эпилептические приступы, галлюцинации). При ЛИГБ на фоне избыточного приема НПВП и триптанов, без отчетливой коморбидной патологии возможна одномоментная отмена АП. В то же время при наличии предшествующего неудачного опыта отмены АП, тяжёлом течение первичной ГБ, выраженной коморбидной патологии, а также при отказе от опиоидов, барбитурат-содержащих препаратов или при сочетании анальгетиков с бензодиазепинами требуется стационарная отмена с постепенным снижением частоты приема АП [19, 29, 144, 232].

Симптомы периода отмены АП, такие как тошнота, рвота, снижение давления, тахикардия, нарушения сна и аппетита, житация, усиливают тяжесть ГБ. Вышеуказанные клинические проявления и период усиления ГБ во время отмены АП обычно продолжаются от 2 до 10 дней [19, 20, 66]. Для купирования симптомов периода отмены используется «детоксикационная» симптоматическая терапия

(кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты, противорвотные средства и анксиолитики) (Таблица 4). Доказательная база по всем препаратам для терапии периода отмены достаточно низкая и ограничивается единичными открытыми исследованиями с противоречивыми результатами.

Таблица 4 – Симптоматическая «детоксикационная» терапия периода отмены при ЛИГБ

Препарат	Дозировка	Способ использования	Практические рекомендации	Источники
Преднизолон	0,5-1 мг / кг веса (средняя дозировка 60 мг сутки)	Внутрь	Использовалось два варианта: 100 мг 1 раз в день 5 дней или 60 мг с постепенным снижением дозы на 5-10 мг каждые 3 дня в течение 1-2 недель.	20, 24, 43, 80, 84, 183
Метилпреднизолон	125-500 мг на 250-400 мл физраствора, 1 раз в сутки, 5 дней	Внутривенно капельно	В одном из протоколов сочетался с введением диазепама (10 мг внутривенно капельно).	43, 80, 183
Дексаметазон	8 мг на 250-400 мл физраствора, 1 раз в сутки, 5 дней	Внутривенно капельно	Предотвращает возврат приступа мигрени.	43, 71, 80
Целекоксиб	400 мг/сут в течение 5 дней, затем снижение дозы на 100 мг каждые 5 дней	Внутрь		43, 232
Метоклопрамид	10 мг 1 раз в сутки	Внутрь, внутримышечно	Курс 5-7 дней.	43, 160, 190
Диазепам	5-15 мг на 250 мл физраствора, 1 раз в сутки, 5 дней	Внутривенно капельно		43, 64, 80, 234

Согласно новым клиническим рекомендациям, профилактическое лечение первичной формы ГБ и «детоксикационная» терапия периода отмены должны проводиться одновременно. Выбор препаратов симптоматической терапии периода отмены основывается на клинической картине: например, при наличии рвоты

целесообразно применение противорвотных средств [11, 19, 31, 40, 144]. Во время отмены анальгетиков в качестве обезболивающих средств возможно использовать препараты из других классов ЛС, которые ранее пациент не применял. Например, при ЛИГБ, связанной с комбинированными анальгетиками, возможно ограниченное применение триптанов (не более двух раз в неделю). При назначении кортикостероидов или НПВП следует использовать ингибиторы протонной помпы для снижения риска осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Пациентам, злоупотреблявшим опиоидами, бензодиазепинами или барбитуратами, показан мониторинг метаболических показателей крови, артериального давления и регидратация [19, 40, 144, 274, 277].

Превентивное лечение лекарственно-индуцированной головной боли

Доказанный эффект в отношении превентивной терапии мигрени, сочетающейся с ЛИГБ, присутствует у топирамата, ботулинического токсина типа А и моноклональных антител к CGRP и его рецептору (Таблица 5) [8, 19, 33, 51, 63, 120, 292, 137, 138, 142, 153, 191, 192, 225, 226, 227, 228, 229, 263, 280, 291, 292].

Таблица 5 – Доказательная превентивная фармакотерапия хронической мигрени с ЛИГБ

Лекарственное средство	Дозировки	Практические рекомендации	Ссылки
Топирамат	100 мг/сут	50–200 мг/сут. Старт терапии с 25 мг/сут с увеличением дозировки на 25 мг каждые 5-7 дней.	182, 92, 250, 163
Ботулинический токсин типа А	155–195 Ед, протокол PREEMT		2, 20, 35, 62, 118, 68, 251
Фреманезумаб	225 мг подкожно 1 раз в месяц или 675 мг раз в 3 месяца	Доказана эффективность у пациентов с ЭМ, ХМ и рефрактерной мигренью в сочетании с ЛИГБ.	24, 116, 132, 248, 122

Продолжение Таблицы 5

Лекарственное средство	Дозировки	Практические рекомендации	Ссылки
Эренумаб	70–140 мг подкожно 1 раз в месяц	Эффективен при ЭМ, ХМ, а также рефрактерной мигрени в сочетании с ЛИГБ.	24, 198, 241, 82, 65

Превентивное лечение мигрени необходимо начинать одновременно с отменой «абузусного» препарата и симптоматической терапией периода отмены [19, 144]. В некоторых случаях профилактическое лечение можно использовать без отмены избыточного приема анальгетиков, однако, данная стратегия достоверно менее эффективна [144, 166].

Поведенческая терапия

Комплексное применение психологических поведенческих методов терапии с детоксикационной и профилактической терапией достоверно ассоциировано с повышением эффективности лечения, а также с регрессом уровня тревоги, катастрофизации и улучшение приверженности к лечению. К методам с доказанной эффективностью относятся когнитивно-поведенческая терапия, биологическая обратная связь и техники прогрессирующей мышечной релаксации [24, 19, 3, 144]. Эти подходы снижают вероятность рецидивов ЛИГБ и хронизации первичной головной боли в течение первых трёх лет после лечения.

Отмена или ограничение числа используемых анальгетиков часто приводит к регрессу частоты головной боли, но не решает проблему первичной головной боли. Примерно у 1/3 пациентов рецидив ЛИГБ возникает в течение года после успешной детоксикации. Системный анализ 22 исследований выявил, что при определенных условиях частота рецидивов может достигать 45 % [19, 295]. Основными предикторами рецидива ЛИГБ являются:

- хроническая головная боль напряжения (по сравнению с мигренью);
- злоупотребление опиоидами (по сравнению с НПВП и триптанами);
- высокая частота приступов мигрени до отмены (более 8 дней в месяц);

- тревожные расстройства, депрессия, нарушения сна или другие психиатрические расстройства [48].

Комбинация фармакотерапии с поведенческими методами доказала большую эффективность в предотвращении рецидивов по сравнению с только медикаментозным лечением [19, 48, 144, 193, 295].

Результаты исследования COMOESTAS [130], включавшего 663 пациента, показали, что онлайн-мониторинг и постоянный контакт с пациентом повышают приверженность к лечению. Через 6 месяцев после детоксикации злоупотребление анальгетиками было ниже в группе с онлайн-мониторингом (73 %) по сравнению с группой с классическим дневником ГБ (64 %).

Остаётся открытым вопрос о влиянии раннего назначения профилактической терапии на риск рецидивов. Также требует уточнения эффективность комбинированных подходов, включая мультидисциплинарные программы и фармакотерапию.

ЛИГБ остаётся актуальной проблемой, связанной с её хроническим течением, трудностями лечения и высоким риском рецидивов. Повышение уровня диагностики, изучение патогенетических механизмов и разработка более эффективных стратегий профилактики и лечения являются ключевыми направлениями для улучшения исходов у пациентов с ЛИГБ.

ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено обследование 153 пациентов, соответствующих критериям включения, с ЛИГБ и различными формами мигрени (ЭМ, ХМ) в возрасте от 18 до 77 лет (Таблица 6). Средний возраст обследованных пациентов составил $41,65 \pm 12,5$ лет. Набор пациентов в исследование проводился с 1 января 2021 года по 30 ноября 2024 года. Среди включенных в обследование пациентов 109 осмотрены амбулаторно, 44 первично консультированы стационарно. Все пациенты наблюдались в клинике нервных болезней им. А. Я. Кожевникова Сеченовского Университета. Перед включением в исследование всем пациентам были объяснены цели, методики и протокол научно-исследовательской работы. Участники подписывали форму «информированного согласия» перед участием в исследовании.

Исследование запланировано и утверждено на заседании научно-практической конференции научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) от 15.03.2016г. протокол №3 и утверждено на заседании Ученого совета НИЦ и НИИ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) от 06.04.2016 г., протокол №3.

Локальный этический комитет ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) рассмотрел и одобрил исследование в рамках данной диссертационной работы. Протокол заседания № 09-24 от 03.04.2024 г.

Таблица 6 – Критерии включения и невключения пациентов в исследование

Критерии включения пациентов: • Возраст 18-80 лет • Подписанное информированное согласие • Диагнозы ЛИГБ, ЭМ и ХМ, в соответствии с критериями Международной классификации головной боли III (МКГБ – III, 2018 г.)
--

Продолжение Таблицы 6

Критерии исключения пациентов:

- Отказ пациента и/или его законных представителей от участия в исследовании
- Нарушение протокола исследования
- Решение врача для пользы пациента о прекращении участия в исследовании (развитие или обострение тяжелой соматической, неврологической и/или психиатрической патологии)
- Необходимость приема или прием лекарственных средств, которые могут повлиять на изучаемые параметры

Критерии невключения пациентов в исследование:

- Беременность
- Наличие сопутствующей вторичной головной боли за исключением ЛИГБ
- Несоответствие возрастным критериям включения в исследование;
- Наличие эпилепсии
- Наличие органического заболевания головного мозга (рассеянный склероз и т. д.)
- Выраженные когнитивные нарушения и психические расстройства
- Декомпенсация соматических и неврологических заболеваний

2.1. Материалы клинической части исследования

В группу из 153 обследованных пациентов с ЛИГБ и мигренью (ЭМ, ХМ) включены 22 мужчины (средний возраст $37,1 \pm 13,8$ года) и 131 женщина (средний возраст $42,3 \pm 12,2$ года).

С целью выполнения поставленных задач было выделено несколько групп пациентов:

1. ЛИГБ в сочетании с хронической мигренью ($n = 44$, средний возраст $45,02 \pm 13,4$ года).
2. Хроническая мигрень без ЛИГБ ($n = 9$, средний возраст $45,46 \pm 13,2$ года).
3. Эпизодическая мигрень (мигрень с аурой, мигрень без ауры) ($n = 100$, средний возраст $40,4 \pm 11,9$ года).
4. Группа контроля (здоровые испытуемые, $n = 363$, средний возраст $38,5 \pm 13,2$ года).

При клинико-психологическом, нейрофизиологическом и генетическом анализе из группы пациентов с ЭМ выделена когорта с ЭМ с приступами низкой и средней частоты (7 и менее дней с ГБ в месяц, $n = 69$, ЭМНЧ) и ЭМ с высокой частотой атак (7-14 дней с ГБ в месяц, $n = 31$, ЭМВЧ). При анализе сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту. В группу контроля для генетического исследования вошли здоровые испытуемые ($n=363$, средний возраст 38.5 ± 13.2 года) европеоидной расы (популяционный контроль) без хронических болевых синдромов, психических и значимых соматических расстройств.

Для работы над поставленными задачами среди пациентов с ХМ и ЛИГБ было выделено несколько подгрупп пациентов. С целью оценки влияния «медикаментозного моста» в первой группе ($n = 18$, средний возраст 42.1 ± 12.5 года) проводилась амбулаторная отмена/ограничение анальгетика, которым злоупотреблял пациент, и одновременное назначение профилактической терапии ХМ. Вторую группу составили пациенты ($n = 26$, средний возраст 46.5 ± 14.8 года), которым амбулаторно или стационарно проводилась дезинтоксикационная терапия («медикаментозный мост») в течение 5-7 дней при отмене/ограничении абзусного препарата совместно с назначением профилактической терапии.

Кроме того, были выделены 2 подгруппы пациентов с ХМ и ЛИГБ в которых проведен анализ эффективности одномоментной отмены значимого анальгетика ($n = 18$, средний возраст 40.1 ± 10.7 года) и ограничения использования (не более 2 доз в неделю) абзусного препарата ($n = 20$, средний возраст 46.1 ± 13.4 года). 6 пациентов не смогли отказаться от приема используемых анальгетиков (средний возраст 48.3 ± 12.7 года).

Всем пациентам до начала терапии проводилось объяснение причин и прогноза их заболеваний (ЛИГБ, ХМ, ЭМ), роли избыточного приема анальгетиков, необходимости отмены анальгетиков, эффективности профилактической (нелекарственной и лекарственной) терапии мигрени.

При анализе профилактической терапии пациенты были методом случайной выборки разделены на две группы: 1. В качестве динамического наблюдения за пациентом, был создан график повторных консультаций 1-3-6-12 месяцев

(чаще/реже при необходимости), п – 21. 2. В качестве динамического наблюдения за пациентом был создан график повторных консультаций 1-3-6-12 месяцев (чаще/реже при необходимости), а также форма обратной связи с лечащим доктором с помощью мессенджера и/или телефонного звонка, п – 23.

Диагностика ЛИГБ, ЭМ и ХМ проводилась согласно критериям Международной классификации ГБ III (2018 г.) [168].

2.2. Дизайн исследования

В ходе проведения исследования у всех пациентов проводилась первичная оценка состояния на визите 1 и повторно через 3, 6 и 12 месяцев. В группе пациентов с ХМ и ЛИГБ также проводилась обратная связь с доктором с использованием мессенджера и/или телефонного звонка.

При осмотре пациентов заполнялась информационная карта пациента (ИКП), в которой отражались демографические данные, параметры анамнеза жизни и заболевания, результаты неврологического осмотра, соматического статуса, факторов способных влиять на метаболизм лекарственных средств, данные предшествующей терапии и медицинской документации, параметры анкеты головной боли, интенсивность боли по десятибалльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а также оценка эмоционально-личностного профиля, нейропсихологическое исследование, генетический анализ и нейрофизиологическое исследование В ходе исследования пациенты заполняли дневники головной боли и сопутствующих симптомов. Дизайн исследования в виде схемы представлен в Таблице 7.

Таблица 7 – Дизайн исследования

Группа/ Визиты	Первичная оценка Визит 1	Повторный визит 2. 3 месяца $\pm$ 7 дней	Повторный визит 3. 6 месяцев $\pm$ 7 дней	Визит 4. 12 месяцев $\pm$ 7 дней	Обратная связь с доктором
ЭМ	+				+
ХМ	+	+	+	+	+
ХМ и ЛИГБ	+	+	+	+	+
Контроль	+				

Процедуры и обследования, проведенные в рамках исследования представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – План обследования и наблюдения пациентов в ходе исследования

Визиты / Методы	Визит 1	Визит 2 3 месяца	Визит 3 6 месяцев	Визит 4 12 месяцев	Обратная связь с доктором
Клиническая оценка: ИКП ННТ 6 HART LDQ SQS	+	+	+	+	+
Анализ эмоционального статуса личностного профиля: Тест Спилбергера Тест Бека СМОЛ тест	+	+	+	+	
Нейро психологическое исследование: тест Мюнстенберга, тест Струпа, теста на визуальную перцепцию	+				
Генетическое тестирование Забор крови 2 мл	+				
Нейрофизиологическое обследование ЗВП ШП ВП Р300	+	+	+		
Примечание: *- анализ Р 300 проводился в экспериментальной парадигме у ограниченного количества пациентов с ЭМ и ХМ с ЛИГБ					

Среди методов, использованных в ходе работы, можно выделить 5 основных блоков:

1. Клиническая оценка характеристик ГБ и сопутствующих симптомов;
2. Оценка эмоционально-личностного профиля и нейропсихологическое исследование;
3. Генетический анализ;

4. Нейрофизиологическое исследование;
5. Проспективный анализ различных стратегий терапии.

2.3. Методы клинической части исследования

Для объективизации оценки клинических характеристик ГБ и сопутствующих проявлений были использованы следующие шкалы:

1. Индивидуальная информационная карта пациента (ИКП) с включением демографических данных, информации из анамнеза жизни и заболевания, результаты неврологического и нейроортопедического осмотров, соматического и психоэмоционального статуса, факторов способных влиять на метаболизм лекарственных средств, данные предшествующей терапии и медицинской документации, параметры анкеты клинических характеристик головной боли и сопутствующих симптомов, интенсивность боли по десятибалльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а также результаты эмоционально-личностного профиля, нейропсихологическое исследование, генетический анализ и нейрофизиологическое исследование [45].

2. Дневники головной боли и сопутствующих симптомов [261].

3. Опросник для изучения влияния ГБ на повседневную активность пациента – НИТ-6 (Headache Impact Test) – анкета, состоящая из 6 вопросов для оценки степени влияния головной боли на различные аспекты жизни пациента (работа, школа, дом, социальная активность). Балльная оценка в диапазоне от 36 (нет влияния ГБ на повседневную активность) до 78 (тяжелая степень дезадаптации из-за ГБ) баллов [170].

4. Опросник для оценки ответа на терапию приступов ГБ – HART (Headache and assessment of response to treatment). С использованием вопросов анкеты HART проводилась оценка количества используемых анальгетиков для купирования ГБ, их эффективность и безопасность, а также удовлетворенность пациентов терапией приступа мигрени [20].

5. Анализ степени избыточного приема анальгетиков выполнялся с использованием лидского опросника зависимости (LDQ, Leeds Dependence Questionnaire). Изначально данный опросник был разработан для количественного анализа зависимости от психоактивных веществ и включает 10 вопросов. Лидский опросник зависимости также был протестирован и одобрен для оценки степени злоупотребления анальгетиками при ЛИГБ [1, 56, 220].

6. Оценка нарушений сна проводилась с помощью шкалы оценки качества сна и индекса эффективности сна (SLEEP QUALITY SCALE). Шкала состоит из 17 вопросов с оценкой от 0 до 4 баллов. Наличие инсомнии можно предположить при общем количестве выше 9 баллов и оценке одного из симптомов 3 и выше [148].

2.4. Методы оценки эмоционально-личностного профиля и нейропсихологического тестирования

Оценка нейропсихологического и эмоционально-личностного профиля выполнялась с использованием:

1. Анализ уровня ситуативной и личностной тревоги проводился с использованием шкалы Ч. Спилбергера и Ю. Ханина [32, 56].

2. Уровень депрессии оценивался с помощью шкалы Бэка [32, 77].

3. На первичном визите проводилось изучение профиля личности с использованием сокращенного многофакторного опросника для исследования личности, СМОЛ, Mini-Mult [22].

4. Нейропсихологическое тестирование включало в себя анализ уровня внимания (тесты Мюнстенберга, Струпа) и оценка визуальной перцепции (тест «колокольчики») [109].

2.5. Нейрофизиологические методы исследования

Функциональное состояние головного мозга оценивалось с использованием методов зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) в ответ на шахматный паттерн (ЗВП-ШП) и когнитивного вызванного потенциала Р300 в ответ на значимый стимул. Анализ проводилось согласно рекомендациям по нейрофизиологическим исследованиям при мигрени Международного общества по изучению головной боли [32, 143, 145]. Проведено выделение и оценка показателей амплитуды ЗВП-ШП N75-P100 в пяти последовательных сериях стимулов, общей амплитуды N75-P100, а также индекса габитуации (ИГ) — процентное изменение амплитуды N75-P100 в пятой серии по сравнению с первой [32, 143].

Использовались следующие характеристики регистрации и оценки параметров ЗВП-ШП:

1. Электроды O1, O2, Oz и референтный электрод (Fz).
2. Чувствительность - 5 мкВ/деление.
3. Фильтр сигнала: верхняя граница — 200 Гц, нижняя — 1–5 Гц.
4. Подавление артефактов при амплитуде выше 150 мкВ.
5. Продолжительность эпохи анализа 250 мс.

Стимуляция осуществлялась на каждое поле зрения поочередно для каждого глаза [32]. Исследование проводилось в группе пациентов с хронической мигренью (ХМ) и лекарственно-индуцированной головной болью (ЛИГБ), ХМ без лекарственного злоупотребления, эпизодической мигренью, а также в контрольной группе. Все процедуры выполнялись вне приступов мигрени.

Для изучения функциональных особенностей головного мозга у пациентов с ЛИГБ и ХМ также применялся метод когнитивного вызванного потенциала Р300 в экспериментальной парадигме. Для выделения потенциала Р300 использовалась слайд-стимуляция с серией вербальных зрительных стимулов. Обследуемым предлагалось идентифицировать целевой (значимый) стимул («боль») и реагировать на него нажатием кнопки правой рукой. Вербальные стимулы представляли собой слова из 4–6 букв, показываемые на экране монитора в

случайном порядке (4 незначимых стимула и 1 значимый). Для выделения потенциала P300 применялась следующая процедура: четыре серии вербальной слайд-стимуляции, где целевыми стимулами были слово «круг» в первых двух сериях, «боль» в третьей и «страх» в четвертой. Незначимые стимулы оставались одинаковыми для всех серий. Анализ включал амплитуду N2/P3 и латентность P300. Для изучения эффекта габитуации/дегабитуации исследование проводилось в трех последовательных сериях стимулов [114].

2.6. Методы генетического исследования

В ходе генетического анализа на первом этапе осуществлялся забор венозной крови объемом 2 мл в специальные пробирки. На втором этапе исследования проводилось выделения геномной ДНК и использованием стандартного набора методик (Magna™ DNA Prep 200, «ИзоГен», Россия) [12]. В группу контроля были включены 363 условно здоровых респондента. Количество пациентов с мигренью и ЛГИБ, участвовавших в генетическом анализе, варьировалось в зависимости от исследуемых полиморфизмов. Генетическое исследование проводилось на кафедре генетики биологического факультета МГУ имени М. В. Ломоносова под руководством д.б.н., доцента Климова Е. А. Для выполнения ПЦР использовались коммерческие тест-системы Gene Pak™ PCR Core («ИзоГен») или HSTaq ДНК-полимераза («Евроген», Россия, Москва). При необходимости проведения ПЦР с оценкой полиморфизма длин рестрикционных фрагментов применялась тест-система qPCRmix-HS («Евроген»), включая выполнение ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ). Параметры генетического исследования представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Группы анализируемых генетических полиморфизмов при лекарственно-индуцированной головной боли и мигрени

Анализируемые гены	Полиморфизмы / SNP
Ген ангиотензин-превращающего фермента (АСЕАПФ)	rs4646994
Ген нейротрофического фактора мозга (BDNF)	rs2049046, rs6265, rs11030107
Гены холецистокинина и его рецепторов (ССК, <i>ССКАР</i> , <i>ССКАР</i> , <i>ССКАР</i> , <i>ССКВР</i> , <i>ССКВР</i>)	rs11571842, rs1799723, rs1800908, rs1800857, rs1805000, rs1805002
Ген кальцитонин-ген-родственного белка (CGRP), тип альфа (CALCA)	rs1553005
Ген дофамин β-гидроксилазы (DBH)	rs141116007, rs2097629, rs1611115, rs6271
Ген рецептора дофамина D2 (D2R2)	rs6275
Ген катехол-О-метилтрансферазы (COMT)	rs4680
Анализируемые гены	Полиморфизмы / SNP
Гены, кодирующие различные варианты синтазы оксида азота, NO (eNOS3, iNOS2, nNOS1)	rs2070744, rs2779249, rs41279104
Ген метадгерина (MTDH, AEG-1)	rs1835740
Гены фолатного цикла: ген метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), ген метионинсинтазы (MTR), ген метионинсинтаза редуктазы (MTRR), ген метилентетрагидрофолатдегидрогеназы (MTHFD1), ген серингидроксиметилтрансферазы 1 (SHMT1), ген тимидилатсинтазы (TYMS, repeat)	MTHFR: rs1801131, rs1801133 MTR: rs1805087 MTRR: rs1801394 MTHFD1: rs2236225 SHMT1: rs1979277
Ген мембранного белка белкового комплекса (SNAP25)	rs11547859

2.7. Методы статистического анализа

Полученные данные клинического, генетического, нейропсихологического и нейрофизиологического обследований статистически обрабатывались с использованием программы SPSS v18.0.

Статистические исследования проводились в зависимости от распределения совокупности выборок с использованием параметрических критериев Стьюдента и Фишера или непараметрических параметров Вилькоксона и Колмогорова-Смирнова. Сравнительный анализ нейрофизиологических данных (латентность, амплитуда N75/P100, P300) между группами проводилось с использованием Student's t-тест и Wilcoxon w-тест. С целью сравнительной оценки динамики показателей, выявления взаимосвязи между различными характеристиками, оценки габитуации при нейрофизиологическом обследовании применялся однофакторный анализ ANOVA. В ходе корреляционного анализа выполнялся тест Пирсона (для нормальной выборки) и тест Спирмена (тест ранговой корреляции). Результаты статистического анализа рассматривались как достоверные при $p < 0,05$.

Изучение взаимосвязи полиморфизмов изучаемых генов с клиническими характеристиками и течением ХМ с ЛИГБ проводилось с использованием программного обеспечения APSampler v3.6 [69], а также PathwayStudio v12.0 Elsevier™ с применением статистических методов многослойной нейронной сети, выявления отношения рисков с применением логистической регрессии для сложных выборок с поправкой для Бонферрони для множественной проверки гипотез [69].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Анализ структуры лекарственно-индуцированной головной боли

С целью анализа структуры ЛИГБ среди пациентов Клиники нервных болезней им. А. Я. Кожевникова проведена ретроспективная выборка пациентов с ЛИГБ и М, обратившихся в клинику за период 1 марта – 31 мая 2014 года и аналогичный период 2021 года. В анализы были включены 38 пациентов за 2014 год и 53 пациента за период 2021 года. Структура ЛИГБ в зависимости от основного обезболивающего препарата избыточного приема в 2014 году представлена на Рисунке 1. При анализе основных групп анальгетиков при М, которые приводили к развитию ЛИГБ в 2014 году установлено, что 21,0 % пациентов принимали триптаны (n – 8), 55,3 % (n – 21) использовали комбинированные анальгетики, 15,8 % (n – 6) – НПВП и 7,9 % (n – 3) – комбинированные анальгетики, содержащие кодеин.

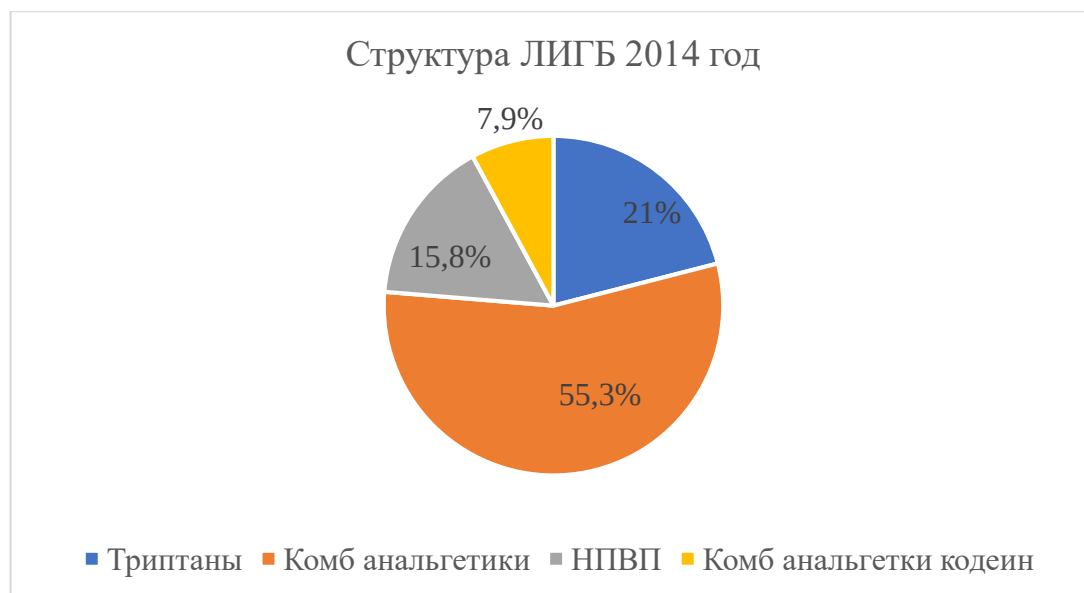


Рисунок 1 – Структура ЛИГБ в зависимости от используемых анальгетиков (2014 год)

Анализ данных за 2021 год показал увеличение количества пациентов с ЛИГБ на фоне использования триптанов (37,7 %, $n = 20$) и снижение соотношения пациентов с ЛИГБ, которые злоупотребляли комбинированными обезболивающими препаратами (45,3 %, $n = 24$). Следует отметить, что за отчетный период 2021 года не зафиксировано случаев ЛИГБ и М с использованием комбинированных анальгетиков, содержащих кодеин (Рисунок 2).

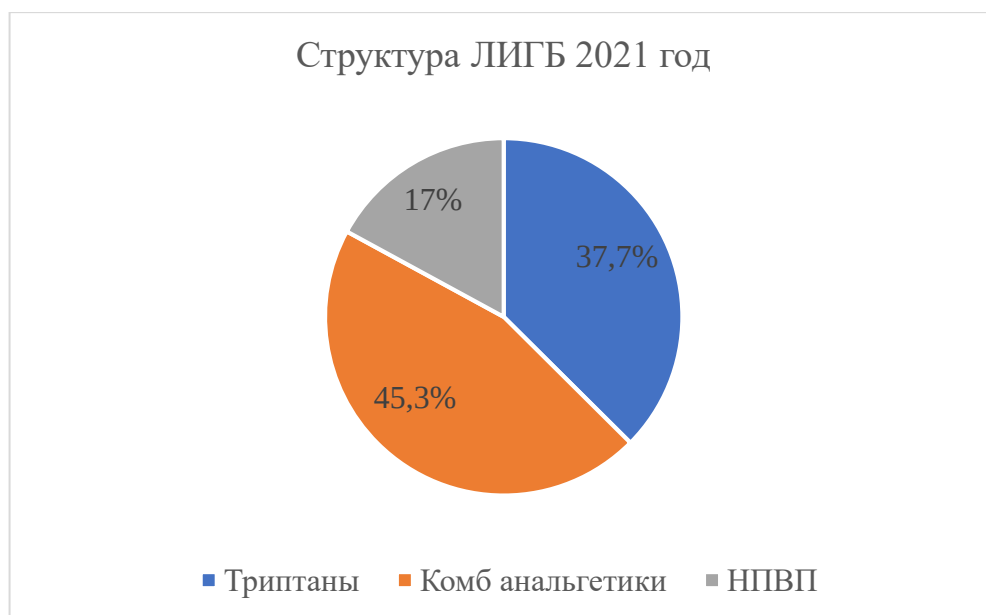


Рисунок 2 – Структура ЛИГБ в зависимости от используемых анальгетиков (2021 год)

3.2. Сравнительный анализ клинических характеристик лекарственно-индуцированной головной боли

В основной анализ клинико-психологических характеристик пациентов с М и ЛИГБ включены результаты обследования 153 пациентов: ХМ с ЛИГБ – 44 пациента, ХМ без ЛИГБ – 9 пациентов и ЭМ – 100 человек. В ходе обработки данных группа пациентов с ЭМ разделялась на когорту ЭМ с приступами низкой и средней частоты (7 и менее дней с ГБ в месяц, $n = 69$, ЭМНЧ) и ЭМ с высокой частотой приступов (7-14 дней с ГБ в месяц, $n = 31$, ЭМВЧ).

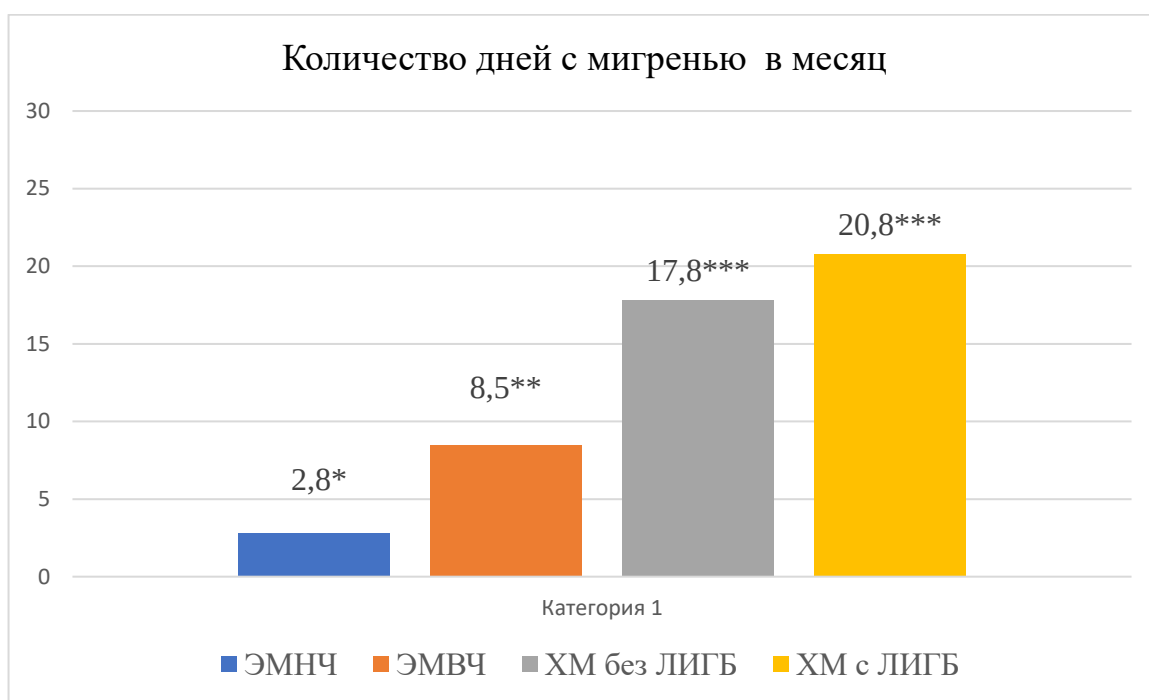
Средний возраст обследованных пациентов с ХМ и ЛИГБ составил $45,02 \pm 13,4$ года и был сопоставим со средним возрастом пациентов с ХМ без ЛИГБ ($45,46 \pm 13,2$ года). В общей исследуемой группе пациенты с ХМ и ЛИГБ были несколько старше пациентов с ЭМ ($40,4 \pm 11,8$ года) и группой контроля ($39,4 \pm 15,2$ года), но без достоверных отличий.

Возраст дебюта М статистически не отличался в исследуемых группах. Средний возраст начала мигрени среди пациентов с ХМ и ЛИГБ составил $17,26 \pm 7,8$ года, в группе ХМ без ЛИГБ $17,6 \pm 5,3$ года и у пациентов с ЭМ $18,33 \pm 8,9$ года. При этом длительность анамнеза мигрени достоверно ассоциирована с ХМ ($26,55 \pm 13,3$ года, $p < 0,05$) и ХМ с ЛИГБ ($27,3 \pm 12,4$ года, $p < 0,05$), по сравнению с пациентами с эпизодической формой ($22,3 \pm 12,1$ года).

В ходе анализа наследственного анамнеза не было получено различий в частоте встречаемости мигрени у родственников пациентов с различными формами ХМ +/- ЛИГБ и ЭМ. Наследственный анамнез при мигрени выявлялся у 76 % пациентов с ЭМ и 74 % пациентов с ХМ и ЛИГБ. Наиболее часто мигренью страдали матери (ЭМ – 67 %, ХМ – 55 %) и бабушки пациентов (ЭМ – 38 %, ХМ – 43 %). Таким образом, изучение семейного анамнеза мигрени подтвердило, что группа исследуемых пациентов по наследственности соответствовала ранее полученным данным. В то же время наблюдалась статистически значимая ($p < 0,05$) закономерность: частота встречаемости М у братьев и сестер в семьях с ХМ с ЛИГБ была ниже (7 %), по сравнению с группой ЭМ (37 %).

Количество дней с мигренью в месяц было достоверно ($p < 0,0001$) выше у пациентов с ХМ и ХМ с ЛИГБ ($19,8 \pm 5,7$ дня в месяц) по сравнению с группой ЭМ ($4,1 \pm 3,9$ дня в месяц). Установлена частота дней с мигренью в месяц в зависимости от формы ЭМ и наличия абзуса: ЭМНЧ ($2,8 \pm 1,7$, $p < 0,001$, что достоверно ниже по сравнению со всем другими группами ЭМВЧ, ХМ без ЛИГБ, ХМ с ЛИГБ), ЭМВЧ ($8,5 \pm 0,9$, $p < 0,001$, показатель статистически значимо ниже по сравнению с ХМ без ЛИГБ, ХМ с ЛИГБ, и достоверно выше по отношению ЭМНЧ), ХМ без ЛИГБ ($17,8 \pm 4,9$, $p < 0,001$, показатель достоверно выше в сравнении с ЭМНЧ и ЭМВЧ и без статистических отличий с группой ХМ с ЛИГБ), ХМ с ЛИГБ ($20,8 \pm 9,1$, $p < 0,001$,

показатель достоверно выше в сравнении с ЭМНЧ и ЭМВЧ и без статистических отличий с группой ХМ без ЛИГБ) (Рисунок 3). В группе пациентов с ХМ отмечалась некоторая тенденция с увеличением частоты мигрени при наличии лекарственного злоупотребления ($20,8 \pm 9,1$) в отличие от ХМ без ЛИГБ ($17,8 \pm 4,9$), но без статистической значимости.



Примечание: *- $p < 0,001$, достоверно ниже по сравнению со всем другими группами ЭМВЧ, ХМ без ЛИГБ, ХМ с ЛИГБ;

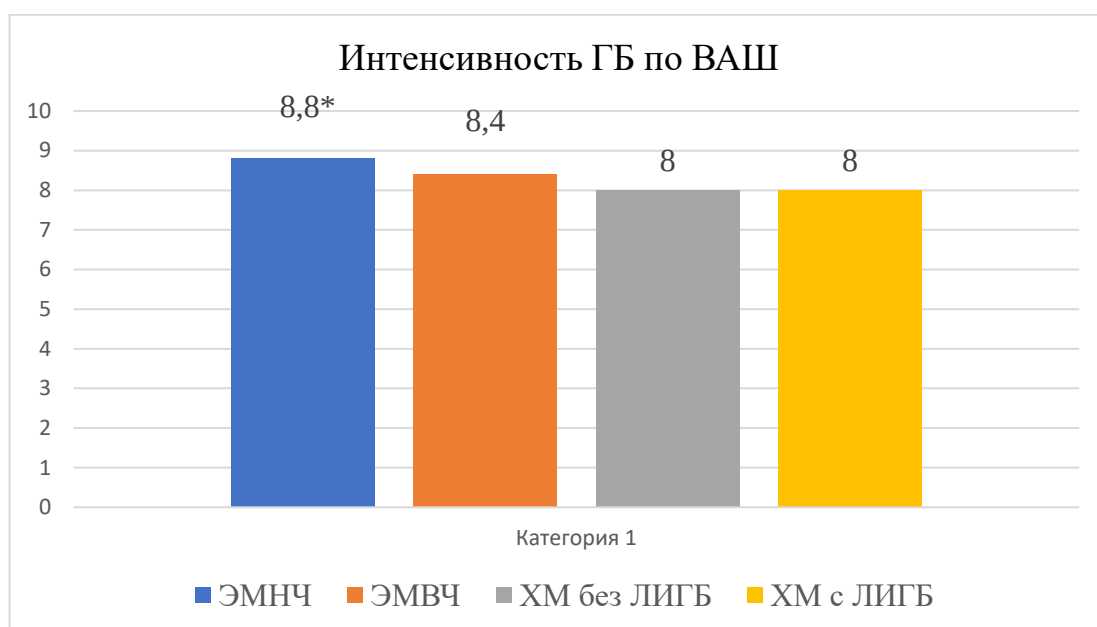
** - $p < 0,001$, показатель статистически значимо ниже по сравнению с ХМ без ЛИГБ, ХМ с ЛИГБ, и достоверно выше по отношению ЭМНЧ;

*** - $p < 0,001$, показатель достоверно выше в сравнении с ЭМНЧ и ЭМВЧ

Рисунок 3 – Частота (количество дней с мигренью в месяц) при различных формах мигрени с/без ЛИГБ

Анализ интенсивности головной боли выявил, что у пациентов с ХМ, как с ЛИГБ ($8,0 \pm 1,1$ балла по ВАШ), так и без ЛИГБ ($8,0 \pm 1,1$ балла по ВАШ) выраженность болевого синдрома была достоверно ниже в сравнении с ЭМНЧ ($8,8 \pm 1,2$ балла по ВАШ, $p < 0,05$) и достоверно не отличалась от пациентов с ЭМВЧ ($8,4 \pm 1,1$ балла по ВАШ) (Рисунок 4). Также интенсивность головной боли была равноценна у всех пациентов с ХМ, вне зависимости от наличия злоупотребного фактора. Однако только в группе пациентов с ЛИГБ отмечался феномен «фоновой»

головной боли между приступами мигрени, которая появлялась в период увеличения частоты атак и количества используемых анальгетиков. Средняя интенсивность фоновой головной боли при ЛИГБ с ХМ составила $3,1 \pm 2,3$ балла по ВАШ.



Примечание: *- $p < 0,05$, достоверно выше по сравнению с ХМ без ЛИГБ, ХМ с ЛИГБ

Рисунок 4 – Интенсивность головной боли во время приступа мигрени в разных группах

Анализ клинических характеристик мигренозного приступа установил, что у пациентов с ХМ без ЛИГБ ($30,00 \pm 18,9$ мин., $p < 0,01$) и ЛИГБ с ХМ ($75,48 \pm 17,4$ мин., $p < 0,05$) достоверно быстрее ГБ достигает высокой интенсивности, по сравнению с пациентами с ЭМНЧ ($104,9 \pm 24,3$ мин.) и ЭМВЧ ($96,4 \pm 21,7$ мин.) (Таблица 10).

Таблица 10 – Сравнительные клинические характеристики приступа мигрени при ЛИГБ, ХМ без ЛИГБ, ЭМВЧ, ЭМНЧ

	ЭМНЧ (n-69)	ЭМВЧ (n-31)	ХМ без ЛИГБ (n-9)	ХМ с ЛИГБ (n-44)
Время достижения интенсивной ГБ (минуты)	$104,9 \pm 24,3$	$96,4 \pm 21,7$	$30,00 \pm 18,9^*$	$75,48 \pm 17,4^{**}$
Тошнота	93%	100%	100%	89%

Продолжение Таблицы 10

	ЭМНЧ (n-69)	ЭМВЧ (n-31)	ХМ без ЛИГБ (n-9)	ХМ с ЛИГБ (n-44)
Рвота	51%	54%	67%	33%
Фотофобия	92%	62%	100%	84%
Фонофобия	85%	77%	100%	78%
Осмофобия	50%	62%	67%	52%
Аллодиния	49%	62%	67%	79%*
Односторонняя ГБ	85%*	70%*	42%	9%
Двухсторонняя ГБ	15%	30%	58%**	91%*
Пульсирующая ГБ	77%	81%	91%	84%
Распирающая ГБ	37%	35%	43%	83%*
Давящая ГБ	35%	28%	44%	65%*
Жгучая ГБ	7%	9%	12%	35%*
Колющая ГБ	14%	14%	15%	17%
Усиление ГБ при физ. нагрузке	85%	89%	91%	92%
Аура	20%	9%	0	11%
Продрома	42%	38%	0	30%
Постдрома	46%	33%	0	35%
Рецидив приступа	44%	31%	67%**	58%**
Примечание: * $p < 0,01$, ** $p < 0,05$				

Анализ продромального и постдромального периода не выявил достоверных различий между группами, но установлена закономерность к снижению проявлений продромы (30 %) и постдромы (35 %) у пациентов с ЛИГБ, по сравнению с пациентами с ЭМНЧ (продромальный период – 42 %,

постдромальный период – 46 %). При этом частота развития постдромального (33 %) периода среди пациентов с ЭМВЧ была схожа с группой ХМ и ЛИГБ.

У пациентов с ЛИГБ и ХМ достоверно чаще отмечается двухсторонняя локализация (91 %) головной боли по сравнению с ЭМНЧ (15 %), ЭМВЧ (30 %) и ХМ без ЛИГБ (58 %). Обратная тенденция отмечается у пациентов с ЭМ, где характерен типичный акцент боли на одной из сторон (ЭМНЧ 85 % и ЭМВЧ 70 %). При этом отмечается тенденция к увеличению частоты двухстороннего характера ГБ и соответственно снижению типичной для мигрени односторонней ГБ при увеличении частоты приступов и особенно при развитии ЛИГБ.

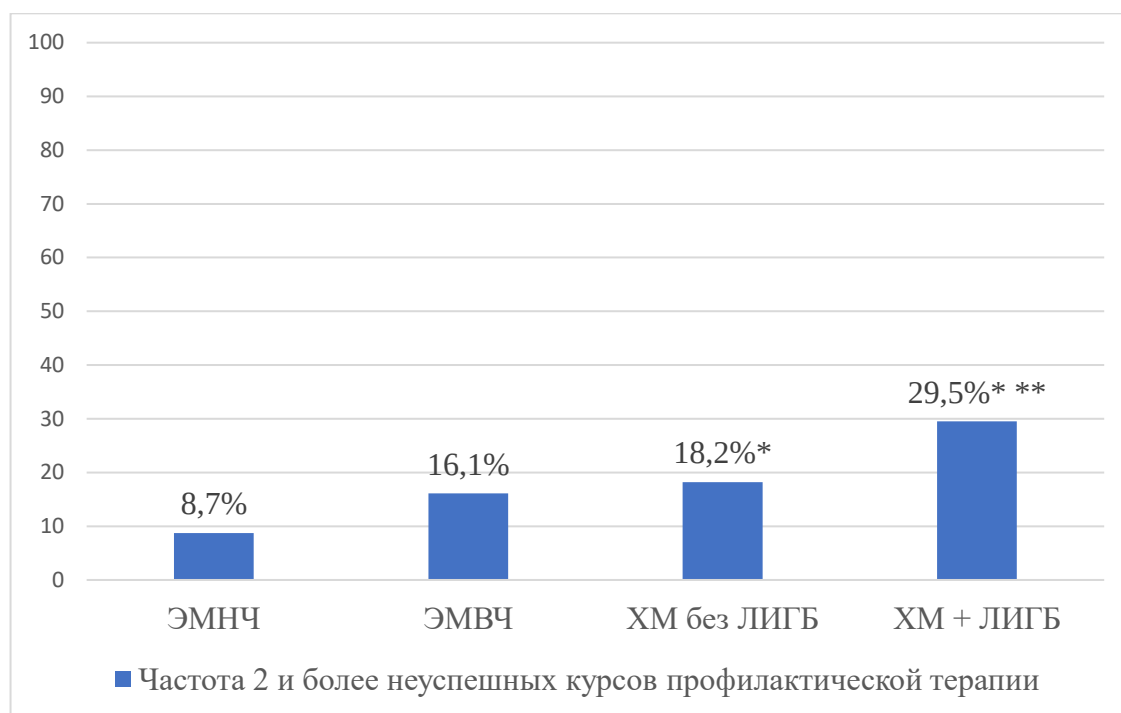
Пульсирующий характер боли и феномен усиления ГБ при физической нагрузке были типичны и не отличались при различных формах ЭМ и ХМ. При этом в группе пациентов с ЛИГБ и ХМ достоверно чаще встречаются альтернативные дескрипторы описания характера головной боли: распирающий (83 %), жгучий (35 %) и давящий характер (65 %) боли по сравнению с группами ЭМ (Таблица 10).

В группе пациентов с ЛИГБ и ХМ было выявлено достоверное преобладание частоты аллодинии во время ГБ по сравнению с ЭМНЧ (79 % vs 49 %, $p < 0,01$). Также прослеживалась тенденция к увеличению частоты встречаемости феномена аллодинии с нарастанием частоты ГБ, а также избыточным приемом анальгетиков. Результаты однофакторного дисперсионного анализа в исследуемой когорте подтвердили достоверную ассоциацию феномена аллодинии с частой мигрени и наличием ЛИГБ (ANOVA тест, $F = 5.3$, $p < 0,05$).

Установлено, что у пациентов с ХМ вне зависимости от наличия ЛИГБ (ХМ без ЛИГБ – 67 %, ХМ с ЛИГБ – 58 %) чаще отмечается рецидив мигренозного приступа в течение суток в сравнении с лицами с ЭМ (ЭМНЧ – 44 %, ЭМВЧ – 31 %). При этом развитие рецидива приступа было достоверно ассоциировано с частотой ГБ (ANOVA тест, $F = 4.5$, $p < 0,05$).

В группе пациентов с ЛИГБ и ХМ достоверно чаще (29,5 %, $n = 13$, $p < 0,001$) встречались пациенты рефрактерные к 2 вариантам профилактической терапии мигрени, по сравнению с группой пациентов с ЭМНЧ (8,7 %, $n = 6$), ЭМВЧ (16,1 %, $n = 8$).

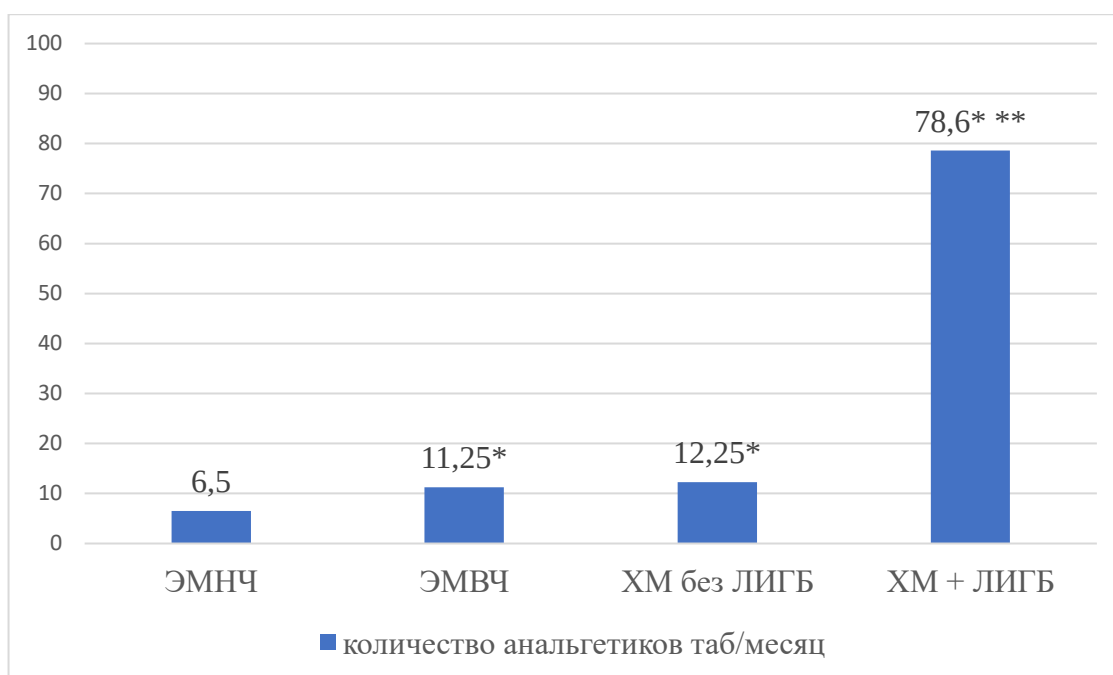
п - 5) и ХМ без ЛИГБ (18,2 %, п – 2). При этом частота встречаемости пациентов, не отвечающих на 2 и более варианта профилактического лечения, была достоверно выше в группах ЭМВЧ и ХМ без ЛИГБ в сравнении ЭМНЧ ($p < 0,05$) (Рисунок 5).



Примечание: ** $p < 0,001$, * $p < 0,05$

Рисунок 5 – Частота неудачного ответа на 2 и более курса профилактического лечения у пациентов с различными формами М с/без ЛИГБ

В ходе анализа количества используемых обезболивающих препаратов в месяц выявлено: пациенты с ХМ и ЛИГБ принимали достоверно больше анальгетиков ($78,6 \pm 35,2$ таблетки в месяц, $p < 0,0001$) в сравнении с ХМ без ЛИГБ ($12,25 \pm 7,3$ таб/месяц), ЭМВЧ ($11,25 \pm 7,4$ таб/месяц) и ЭМНЧ ($6,5 \pm 4,6$ таб/месяц). При этом количество таблеток для купирования приступа мигрени было сопоставимо среди пациентов с ХМ без ЛИГБ ($12,25 \pm 7,3$ таб/месяц) и ЭМВЧ ($11,25 \pm 7,4$ таб/месяц), но статистически значимо выше по сравнению с ЭМНЧ ($6,5 \pm 4,6$ таб/месяц, $p < 0,01$) (Рисунок 6).



Примечание: ** $p < 0,001$, * $p < 0,01$

Рисунок 6 – Количество (таблеток в месяц) используемых анальгетиков у пациентов с различными формами ЭМ и ХМ с/без ЛИГБ

В среднем пациенты с ЛИГБ и ХМ употребляли по $2,62 \pm 1,4$ таблетки анальгетиков в день ($78,6 \pm 35,2$ в месяц).

3.3. Анализ эффективности острой и профилактической терапии у пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью и хронической мигренью

Анализ эффективности острой терапии мигренозного приступа выявил, что комбинированные анальгетики ($1,94 \pm 1,0$) и триптаны ($3,5 \pm 1,0$) были достоверно менее эффективны ($p < 0,01$) для купирования приступа головной боли при наличии лекарственного злоупотребления (Таблица 11). Результаты дисперсионного анализа (ANOVA) подтвердили полученные данные, лекарственный злоупотребление было достоверно ассоциировано с низкой эффективностью комбинированных анальгетиков и триптанов ($p < 0,001$). При этом в группе пациентов с ХМ без избыточного использования анальгетиков не было выявлено ассоциации с низким ответом на острую терапию триптанами. Обратная взаимосвязь отмечена в группах пациентов

с ЭМ. При ЭМНЧ установлена достоверная ассоциация высокой эффективности триптанов ($4,48 \pm 0,59$, $p < 0,01$), в то же время у пациентов с ЭМВЧ не выявлено данной связи, аналогично группе ХМ без ЛИГБ.

Таблица 11 – Эффективность острой терапии мигрени в анализируемых группах (оценка по 5-балльной шкале, где 5 - высокоэффективны, 0 – никогда не эффективны)

Группы пациентов / класс препаратов	НПВС / простые анальгетики	Комбинированные анальгетики	Триптаны	Эрготамин содержащие препараты
ЭМНЧ (n-69)	$2,08 \pm 1,4$	$2,59 \pm 1,4$	$4,48 \pm 0,59$	$3,67 \pm 1,5$
ЭМВЧ (n-31)	$2,0 \pm 0,94$	$2,2 \pm 1,1$	$4,25 \pm 1,5$	
ХМ без ЛИГБ (n-9)	$2,0 \pm 0,73$	$2,25 \pm 1,2$	$4,0 \pm 1,1$	
ХМ/ЛИГБ (n-44)	$1,53 \pm 1,1$	$1,94 \pm 1,0^*$	$3,5 \pm 1,0^{**}$	$4,0 \pm 0,58$
Примечание: * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$				

Анализ эффективности анальгетиков позволяет сделать предположение, что пациенты часто принимают комбинированные анальгетики не по причине эффективности, а из-за их широкого распространения и доступности. Так как эффективность данного класса препаратов в нашем исследовании была низкой во всех группах, от 2,59 балла у пациентов с ЭМ, до 1,94 балла при ЛИГБ с ХМ ($p < 0,01$) и статистически не отличалась от эффективности НПВП (Таблица 11).

При этом в группе пациентов, принимавших для купирования приступов комбинированные анальгетики или комбинированные анальгетики в сочетании с триптанами, выше частота ЛИГБ, а прием данных препаратов достоверно ассоциирован с ЛИГБ ($p < 0,01$, ANOVA, $F = 3,8$).

Проведен анализ подгрупп пациентов, не отвечающих на острую терапию приступа (Таблица 12). Выявлена достоверная ассоциация ЛИГБ с низким ответом на все классы анальгетиков (НПВП, триптаны, комбинированные анальгетики

($p < 0,001$). Доля пациентов в группе ЛИГБ, не отвечающих на обезболивание приступа мигрени, составила для НПВП 78 %, при использовании комбинированных анальгетиков 74 % и 68 % для триптанов. При этом у пациентов с ЭМНЧ и ЭМВЧ препараты острой терапии были в большинстве случаев были эффективны в сравнении с ХМ без и с ЛИГБ.

Таблица 12 – Анализ частоты низкого ответа на терапию приступа мигрени в зависимости от класса препарата

Группы пациентов / класс препаратов	НПВС / простые анальгетики	Комбинированные анальгетики	Триптаны
ЭМНЧ (n-69)	35 %	31 %	27 %
ЭМВЧ (n-31)	43 %	38 %	33 %
ХМ без ЛИГБ (n-9)	58 %	41 %	46 %
ХМ/ЛИГБ (n-44)	78 %	74 %	68 %

В ходе статистического анализа установлено повышение эффективности острой терапии приступа М после отмены АП в группе пациентов с ЛИГБ и ХМ (63 %). При этом первоначально в группе ХМ и ЛИГБ отмечался низкий или средний уровень эффективности препаратов для купирования приступа мигрени (Таблица 12). Неэффективность препаратов для острой терапии приступа может быть одним из важнейших звеньев хронизации мигрени и избыточного потребления анальгетиков. При этом эффективность обезболивающих средств при мигрени может снижаться при их частом использовании.

Проведена оценка доли пациентов, использовавших комбинированные анальгетики, содержащие кодеин в связи с низкой эффективностью препаратов первой линии купирования мигрени: 63 % (n - 28) пациентов при ЛИГБ применяли препараты, содержащие кодеин, что значимо выше, чем среди пациентов с ХМ без ЛИГБ (36,4 %, n - 4), ЭМВЧ (25,8 %, n - 8) и ЭМНЧ (17,4 %, n - 12). Корреляционный анализ выявил, умеренную достоверную прямую связь частоты

приема анальгетиков с частотой использования комбинированных кодеин-содержащий препаратов (коэффициент корреляции + 0,52, $p < 0,0001$).

Во всех группах наблюдения (ЭМ (ЭМНЧ, ЭМВЧ), ХМ без ЛИГБ, ХМ с ЛИГБ) большинство пациентов получали профилактическую терапию: 57 % в общей группе ЭМ ($n = 57$), 77,8 % при ХМ без ЛИГБ ($n = 7$) и 84,1 % в группе ХМ и ЛИГБ ($n = 37$). Пациенты с ЭМНЧ реже получали профилактическое лечение (46,4 %, $n = 32$), чем в группе ЭМВЧ (80,6 %, $n = 25$). Частота использования профилактического лечения у пациентов с ЭМВЧ была сопоставима с группами ХМ без ЛИГБ и ЛИГБ (Рисунок 7).

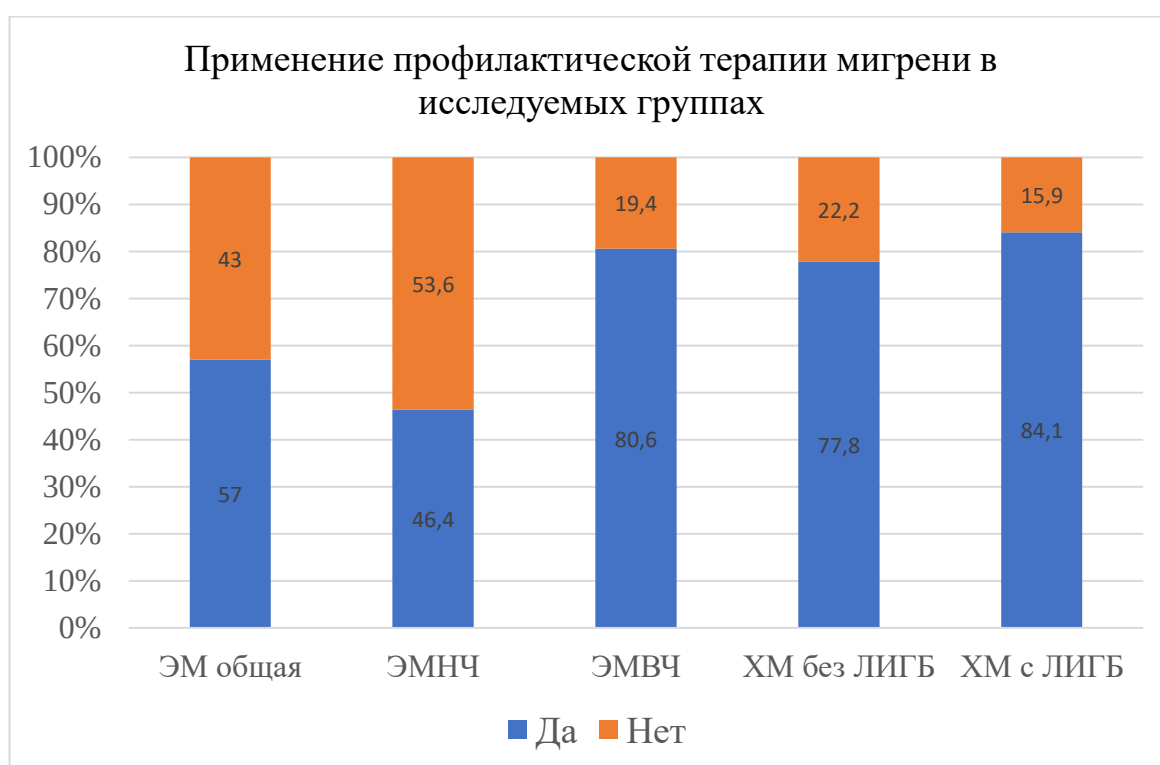


Рисунок 7 – Анализ частоты назначения профилактической терапии мигрени среди пациентов специализированного центра

Из общей подгруппы пациентов с ЭМ, получавших профилактическую терапию, большинство принимали один из вариантов профилактического лечения (63,2 %, $n = 36$), 2 варианта терапии принимали 24,5 % ($n = 14$), 3 и более классов препаратов использовали (12,3 %, $n = 7$) (Рисунок 8).



Рисунок 8 – Анализ применения профилактической терапии мигрени у пациентов с ЭМ

Субанализ в группах ЭМНЧ и ЭМВЧ установил: 1 вариант превентивной терапии использовали 84,4 % пациентов с ЭМНЧ и 36,0 % с ЭМВЧ, 2 различные группы препаратов принимали 9,4 % при ЭМНЧ и 44 % в группе ЭМВЧ и 3 и более классов препаратов для профилактического лечения получал всего 1 пациент с ЭМНЧ (6,2 %) и каждый 5 пациент с ЭМВЧ (20 %). Таким образом, пациенты с ЭМВЧ значительно чаще использовали 2 и более варианта профилактического лечения мигрени (Таблица 13).

Таблица 13 – Анализ применения профилактической терапии у пациентов специализированных центров с различными формами мигрени и ЛИГБ (ЭМНЧ, ЭМВЧ, ХМ без ЛИГБ, ХМ с ЛИГБ)

Число курсов профилактической терапии / Доля % пациентов, получавших терапию	1 курс	2 курса	3 и более курсов
ЭМНЧ (n-69)	84,4 %	9,4 %	6,2 %
ЭМВЧ (n-31)	36,0 %	44 %	20 %

Продолжение Таблицы 13

Число курсов профилактической терапии / Доля % пациентов, получавших терапию	1 курс	2 курса	3 и более курсов
ХМ без ЛИГБ (n-9)	14,3 %	57,1 %	28,6 %
ХМ/ЛИГБ (n-44)	21,6 %	45,9 %	32,5 %

При ХМ с и без ЛИГБ большинство пациентов имели в анамнезе 2 и более варианта профилактической терапии: 3 и более курсов профилактической терапии использовали 32,5 % при ХМ и ЛИГБ, 28,6 % при ХМ без ЛИГБ, 2 курса лечения имели в анамнезе 45,9 % пациентов с ХМ и ЛИГБ и 57,1 % при ХМ без ЛИГБ и 1 вариант лечения принимали всего 21,6 % с ЛИГБ и 14,3 % с ХМ без ЛИГБ (Рисунок 9).

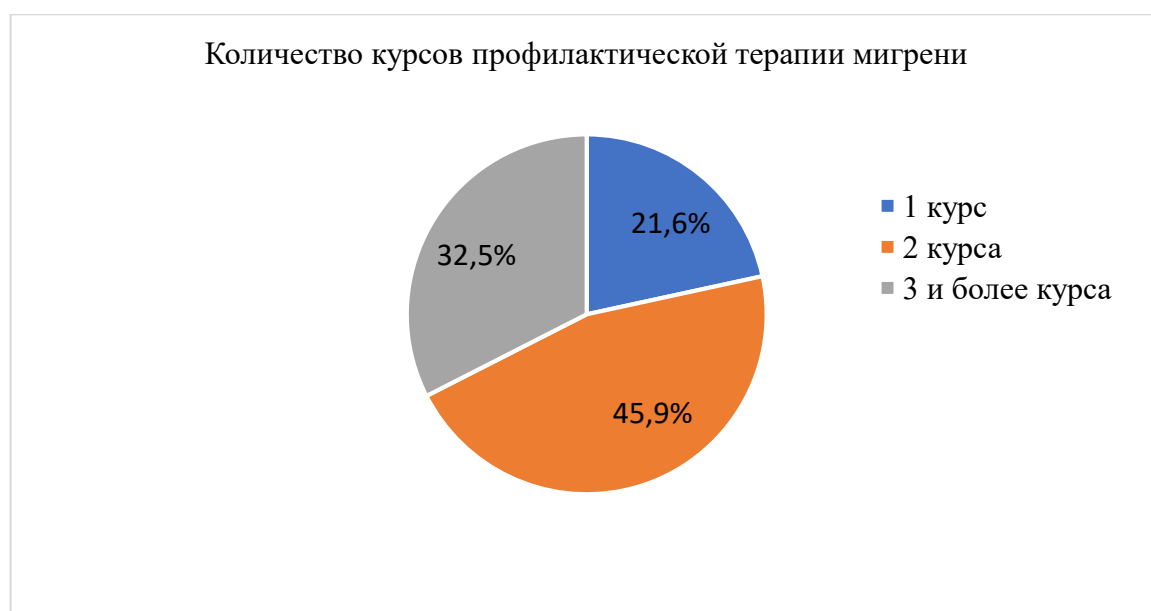


Рисунок 9 – Анализ применения профилактической терапии мигрени у пациентов с ЛИГБ и ХМ

Высокий процент назначений профилактической терапии при ЭМ, ХМ и ЛИГБ, вероятно, связан с анализом пациентов специализированных центров и длительной историей обращений пациентов к профильным специалистам.

Для ретроспективной оценки эффективности профилактического лечения мигрени был проведен опрос пациентов с использованием общепризнанного опросника оценки профилактической терапии (шкала общего клинического впечатления CGI). Опросник включал несколько вариантов ответа на вопрос «Насколько текущая профилактическая терапия была эффективна?»: 1. Полностью эффективна, 2. Достаточно эффективна, 3. Эффективна в некоторой степени, 4. Эффективна незначительно, 5. Полностью не эффективна, 6. Затруднюсь ответить / не помню. Первые 2 варианта ответа свидетельствуют об эффективной профилактической терапии, варианты ответа 3 и 4 могут указывать на недостаточную эффективность проводимого лечения, ответ 5 соответствует неэффективному лечению.

Профилактическое лечение мигрени как эффективное оценили 57,9 % (n - 33) пациентов из общей группы ЭМ (n - 57), 26,3 % (n - 15) отметили недостаточную эффективность, 12,3 % (n - 7) указали на неэффективность проводимой терапии и 2 пациента с ЭМ затруднились оценить лечение.

В группе ХМ без ЛИГБ (n - 7) превентивное лечение в анамнезе было эффективно у 3 пациентов (42,9 %), 2 пациента (28,55 %) отметили низкую эффективность и 2 респондента (28,55%) указали на полную неэффективность лечения. Среди пациентов с ХМ и ЛИГБ (n - 37) 48,6 % (n - 18) указали на эффективность терапии, 27,0 % (n - 10) на недостаточную эффективность и 21,6 % (n - 8) на полную неэффективность ранее проводимой терапии, 1 пациент не смог оценить лечение (Рисунок 10). Оценка эффективности предшествующей профилактической терапии выявила ассоциацию к снижению ответа на лечение в группах ХМ с и без ЛИГБ в сравнении с ЭМ.

Проведен анализ эффективности профилактической терапии в зависимости от класса препарата. Оценка проводилась по 5 шкале общего клинического впечатления пациента, где 0 – нет эффекта, 5 - выраженное улучшение. Отмечено,

достоверная низкая эффективность β -блокаторов при ХМ с ЛИГБ ($1,4 \pm 0,5$) по сравнению с ЭМ ($3,5 \pm 1,1$).

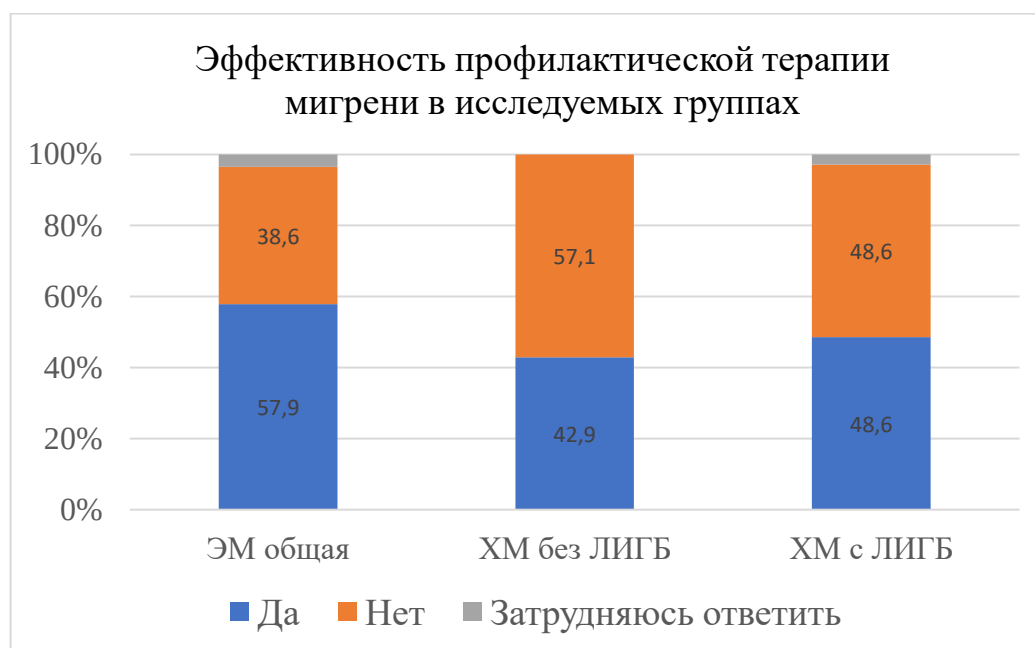


Рисунок 10 – Эффективность профилактической терапии мигрени в исследуемых группах

Сопоставимый клинический эффект отмечали пациенты с ЭМ на фоне приема СИОЗСН, антиконвульсантов и β -блокаторов (Таблица 14). При этом пациенты с ЭМ оценивали профилактическое лечение как эффективное чаще при ХМ и ЛИГБ с ХМ. Среди средств лекарственной терапии наиболее часто использовались топирамат, amitриптилин, β -блокаторы (метопролол), СИОЗСН (венлафаксин), реже ботулинический токсин типа А, моноклональные антитела к CGRP. Только в единичных случаях у пациентов в данной выборке использовалась терапия «сосудистыми, ноотропными препаратами».

Таблица 14 – Оценка профилактической терапии (в анамнезе) у пациентов с ЭМ и ХМ с и без ЛИГБ (впечатление пациента)

Препарат / группа пациентов	ЭМ (n-100)	ХМ без ЛИГБ (n-9)	ХМ + ЛИГБ (n-44)	p<0,05
Топирамат	$3,6 \pm 1,2$	$3,3 \pm 1,1$	$3,0 \pm 1,4$	p>0,05
Амитриптилин	$2,7 \pm 1,4$	$3,1 \pm 1,3$	$3,0 \pm 1,6$	p>0,05

Продолжение Таблицы 14

Препарат / группа пациентов	ЭМ (n-100)	ХМ без ЛИГБ (n-9)	ХМ + ЛИГБ (n-44)	p<0,05
β-блокаторы (метопролол)	3,5±1,1	2,9±0,7	1,4±0,5*	p<0,001
СИОЗСН (венлафаксин)	3,6±1,2	3,0±0,9	2,8±1,5	p>0,05
Ботулинический токсин тип А	-	3,4±1,0	2,9±0,9	p>0,05
МАТ к CGRP	4,1±1,4	3,8±1,1	3,6±1,2	p>0,05

Таким образом, при анализе результатов ранее проводимой профилактической терапии, выявлено, что в группе ХМ с ЛИГБ чаще отмечается низкая эффективность лечения (48,6 % vs 38,6 % ЭМ). При ЛИГБ и ХМ достоверно чаще использовались 2 и более варианта профилактической терапии и выявлена неэффективность β-блокаторов.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И ЛИЧНОСТНОГО ПРОФИЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛЬЮ

Анализ частоты встречаемости симптомов тревожных расстройств и проявлений депрессии выявил, что признаки депрессии (по данным шкалы Бека) отмечались у 68 % пациентов с ЛИГБ и ХМ и 56 % при ХМ без ЛИГБ, что было достоверно выше по сравнению с группой с ЭМ 28 % ($p < 0,0001$). Высокая частота проявлений тревоги (шкала Спилбергера) была характера в целом для всех пациентов с мигренью: 57 % - эпизодическая М, 68 % - хроническая М и ЛИГБ, 67 % - хроническая М без ЛИГБ, без достоверных отличий.

Все группы пациентов с мигренью отличались достоверно более высокими показателями РТ и ЛТ в сравнении со здоровыми испытуемыми без мигрени. При этом уровни реактивной и личностной тревожности по теста Спилбергера и Бека достоверно превалировали при ЛИГБ и ХМ в сравнении с ЭМ и контролем. Уровень депрессии при лекарственном злоупотреблении ($18,6 \pm 8,6$) был достоверно выше в сравнении с группами без лекарственного злоупотребления ($13,8 \pm 5,7$, $p < 0,05$). Параметры теста Бека не отличались между пациентами с ЭМ и группой контроля. При этом у всех пациентов с ХМ уровень депрессии был достоверно выше в сравнении с контролем (Таблица 15).

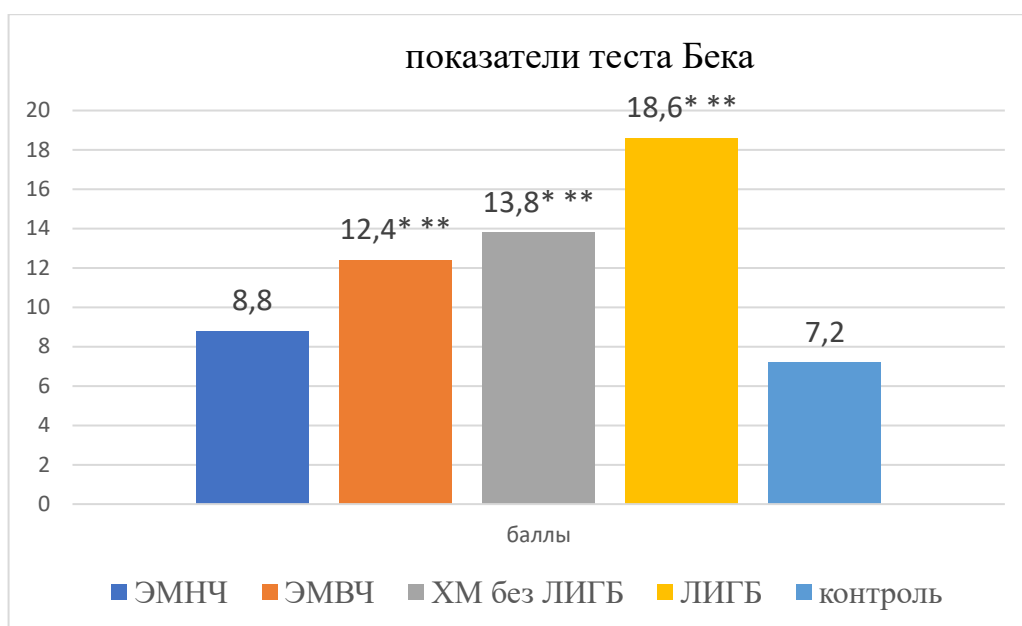
Таблица 15 – Результаты оценки уровня тревоги и депрессии (шкалы Спилбергера и Бека) в сравниваемых группах

Показатель / группа пациентов	ЭМ (n-100)	ХМ без ЛИГБ (n-9)	ХМ + ЛИГБ (n-44)	Группа контроля (n-100)	$p < 0,05$
Реактивная тревожность (РТ) шкала Спилбергера	$38,1 \pm 8,7$	$41,7 \pm 8,3$	$49,4 \pm 9,1^*$	$29,3 \pm 7,4$	* 0,001

Продолжение Таблицы 15

Показатель / группа пациентов	ЭМ (n-100)	ХМ без ЛИГБ (n-9)	ХМ + ЛИГБ (n-44)	Группа контроля (n-100)	p<0,05
Личностная тревожность (ЛТ) шкала Спилбергера	42,5±9,0	45,7±7,8	50,1±8,6*	34,3±10,1	*0,002
Шкала Бека	10,6±6,4	13,8±5,7	18,6±8,6* **	7,2±4,7	*0,001 **p<0,05
Примечание: *- в сравнении с группой контроля; ** - в сравнении с группами ЭМ и ХМ без ЛИГБ					

Проводился анализ показателей тревоги и депрессии в группах ЭМНЧ и ЭМВЧ. Достоверных отличий по показателям ЛТ и РТ между субгруппами ЭМ выявлено не было (РТ: ЭМНЧ 37,1±8,9 vs ЭМВЧ 39,1±10,1, ЛТ: ЭМНЧ 41,6±8,7 vs ЭМВЧ 43,4±9,5). Отмечена тенденция к увеличению показателей РТ и ЛТ при возрастании частоты дней с мигренью среди пациентов с ЭМ. В подгруппах ЭМНЧ и ЭМВЧ показатели РТ и ЛТ были статистически ниже в сравнении с ХМ и ЛИГБ (РТ: 49,4±9,1, ЛТ 50,1±8,6, p<0,01). Схожая динамика наблюдалась при анализе уровня депрессии по данным теста Бека (Рисунок 11). При этом в группе пациентов с ЭМВЧ показатели теста Бека были достоверно выше (12,4±7,7, p<0,05), чем в группе контроля (7,2±4,7). В то время как в подгруппе ЭМНЧ показатели теста Бека (8,8±5,1) не отличались от здоровых испытуемых (7,2±4,7).



Примечание: * $p < 0,001$ ** $p < 0,05$

Рисунок 11 – Показатели уровня депрессии (тест Бека) в сравниваемых подгруппах

В группе ЛИГБ и ХМ выявлен достоверно более высокие показатели по когнитивно-аффективной шкале (ХМ + ЛИГБ $14,7 \pm 6,2$ vs ЭМ $3,3 \pm 1,9$ / группа контроля $3,5 \pm 2,5$, $p < 0,002$) и субшкале соматических проявлений депрессии (ХМ + ЛИГБ $9,2 \pm 4,3$ vs ЭМ $1,7 \pm 1,2$ / группа контроля $1,8 \pm 0,9$, $p < 0,001$) по данным теста Бека. Уровень когнитивно-аффективных изменений был также достоверно выше среди пациентов с ЛИГБ в сравнении с ХМ без абзуса (ХМ + ЛИГБ $14,7 \pm 6,2$ vs ХМ без ЛИГБ $10,8 \pm 4,9$, $p < 0,05$). Среди пациентов с ХМ без ЛИГБ также выявлены высокие значения по двум субшкалам теста Бека в сравнении с контролем и ЭМ, $p < 0,01$ (Рисунки 12 и 13).

При этом статистически значимых отличий между группами пациентов с ЛИГБ и ХМ без ЛИГБ по шкале выраженности соматических проявлений депрессии получено не было, но отмечалась тенденция к более высоким показателям в группе пациентов с ЛИГБ.

Результаты однофакторного дисперсионного анализа подтвердили достоверный уровень ассоциации ЛИГБ с высокими показателями РТ, ЛТ и значениями по субшкалам теста Бека ($p < 0,001$, ANOVA, Таблица 16).

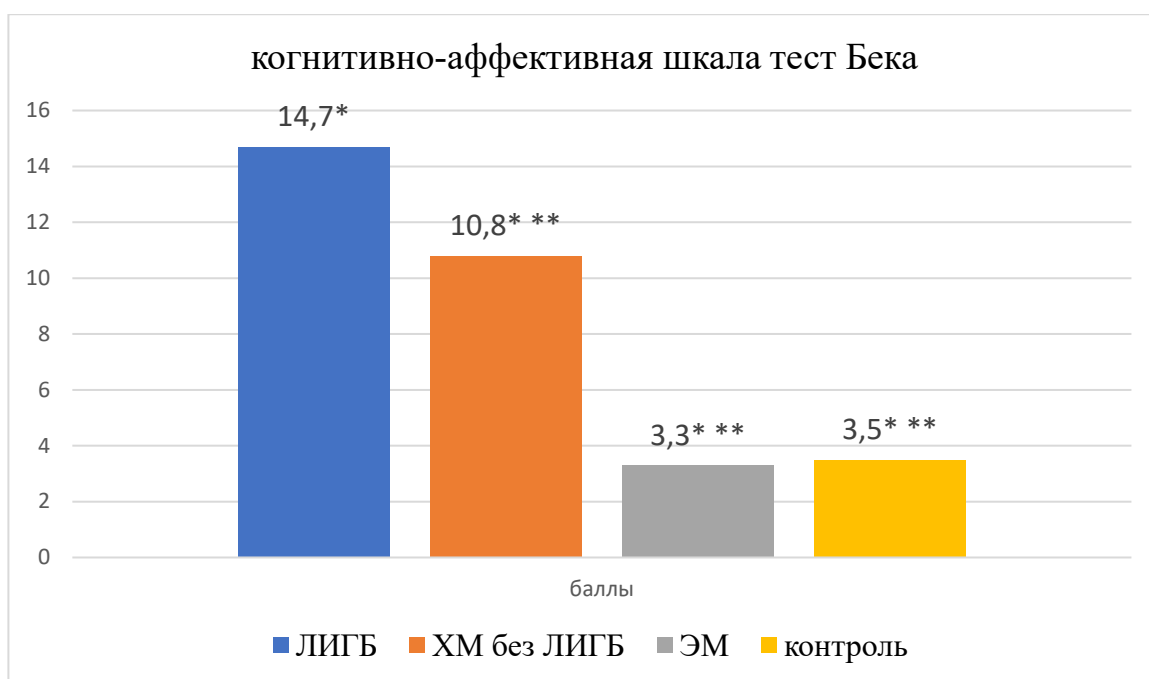


Рисунок 12 – Параметры когнитивно-аффективной шкалы (тест Бека) в сравниваемых группах

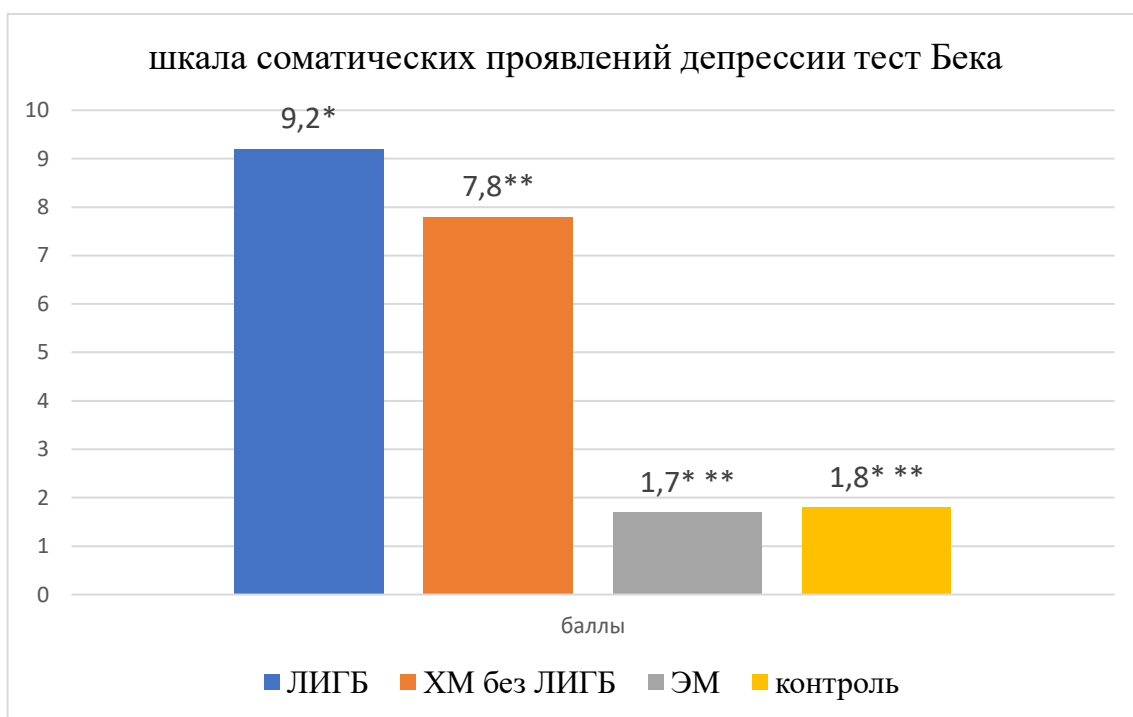


Рисунок 13 – Параметры шкалы соматических проявлений депрессии (тест Бека) в сравниваемых группах

Таблица 16 – Результаты однофакторного дисперсионного анализа ассоциации ЛИГБ и показателей РТ, ЛТ и теста Бека (ANOVA тест)

		Сумма квадратов	Средний квадрат	F	Значимость
РТ	Между группами	1901,265	1901,265	24,447	0,000
	Внутри групп	5988,279	77,770		
	Всего	7889,544			
ЛТ	Между группами	845,705	845,705	10,589	0,002
	Внутри групп	6149,662	79,866		
	Всего	6995,367			
Бек	Между группами	843,579	843,579	17,233	0,000
	Внутри групп	3622,355	48,951		
	Всего	4465,934			

В ходе работы проведен сравнительный анализ профиля личности (по результатам сокращенного многофакторного опросника для исследования личности, тест СМОЛ) пациентов с ЛИГБ и ХМ, ХМ без ЛИГБ, ЭМ и здоровых испытуемых.

В группе пациентов с мигренью, вне зависимости от частоты и наличия абзуса, отмечались достоверно выше баллы по шкалам ипохондрии, истерии, паранойяльности и психастении в сравнении со здоровыми испытуемыми из группы контроля (Таблица 17).

Таблица 17 – Сравнительный анализ параметров профиля личности у пациентов с мигренью с ЛИГБ, без ЛИГБ и в группе контроля

Параметры СМОЛ / группы сравнения	ЛИГБ / ХМ (n-44)	ЭМ / без ЛИГБ (n-100)	Контроль (n-100)	P - статическая значимость
Шкала лжи (L)	2,01±1,14	1,81±1,35	1,64±1,23	p>0,05
Шкала достоверности (F)	2,94±1,83	2,41±1,58	2,71±1,78	p>0,05

Продолжение Таблицы 17

Параметры СМОЛ / группы сравнения	ЛИГБ / ХМ (n-44)	ЭМ / без ЛИГБ (n-100)	Контроль (n-100)	Р - статическая значимость
Шкала коррекции (К)	8,17±3,46	7,92±3,51	7,81±3,12	p>0,05
Ипохондрия (Hs)	14,37±3,04**	11,32±2,39*	7,56±2,51	* p<0,05 ЭМ vs контроль ** p<0,05 ХМ/ЛИГБ vs ЭМ и p<0,01 ХМ/ЛИГБ vs контроль
Депрессия (D)	11,52±3,94	9,86±2,83	8,11±3,42	p>0,05
Истерия (Hy)	19,75±3,82**	16,21±2,71*	12,01±4,32	* p<0,05 ЭМ vs контроль ** p<0,05 ХМ/ЛИГБ vs ЭМ и p<0,01 ХМ/ЛИГБ vs контроль
Психопатия (Pd)	10,24±3,73	9,41±2,62	8,36±2,37	p>0,05
Паранойяльность (Pa)	9,31±3,72*	8,26±2,36*	5,11±2,12	* p<0,05 ЭМ vs контроль и ХМ/ЛИГБ vs контроль
Психастения (Pt)	19,86±4,38*	17,93±3,17*	15,08±3,24	* p<0,05 ЭМ vs контроль и ХМ/ЛИГБ vs контроль

Продолжение Таблицы 17

Параметры СМОЛ / группы сравнения	ЛИГБ / ХМ (n-44)	ЭМ / без ЛИГБ (n-100)	Контроль (n-100)	P - статическая значимость
Шизоидность (Se)	15,62±2,93	14,71±3,52	13,71±3,09	p>0,05
Гипомания (Ma)	8,26±3,26	7,84±2,35	6,87±2,11	p>0,05

По результатам анализа профиля личности в сравниваемых группах были установлены особенности характеристик пациентов с ЛИГБ и ХМ. Установлен достоверно высокий уровень по шкалам ипохондрии (14,37±3,04) и истерии (19,75±3,82) в группе пациентов с ЛИГБ в сравнении с М без ЛИГБ (ипохондрия 11,32±2,39; истерия 16,21±2,7). По остальным шкалам достоверных различий между ХМ с ЛИГБ и без ЛИГБ выявлено не было (Таблица 17). Выявлена достоверная прямая ассоциация между числом дней с головной болью и количеством баллов по шкалам ипохондрии (коэфф. корр. 0,72, при p=0,02) и истерии (коэфф. корр. 0,68, при p=0,03). Кроме того, прямая значимая корреляционная связь установлена между числом употребляемых анальгетиков и значениями по шкалам ипохондрии (коэфф. корр. 0,75, при p=0,01), истерии (коэфф. корр. 0,7, при p=0,01), паранойальности (коэфф. корр. 0,69, при p=0,02) и психастении (коэфф. корр. 0,63 при p=0,03).

По данным однофакторного дисперсионного анализа выявлена достоверная ассоциация между высокими показателями по шкалам ипохондрии, истерии и психастении с частотой приступов, избыточным приемом анальгетиков, а также частотой рецидива ЛИГБ (p<0,001, ANOVA).

При анализе качества сна у пациентов с ЛИГБ средний балл составил (14,4±6,8), что достоверно выше, чем у пациентов с ЭМ (6,2±2,7, p<0,001) и ХМ без ЛИГБ (9,2±4,1, p<0,05). При этом, согласно данной шкале, наличие инсомнии можно предположить при общем количестве выше 9 баллов (Рисунок 14). Таким образом, анализ данных шкалы качества сна указывает на достоверное наличие нарушений сна у пациентов с ХМ и ЛИГБ.

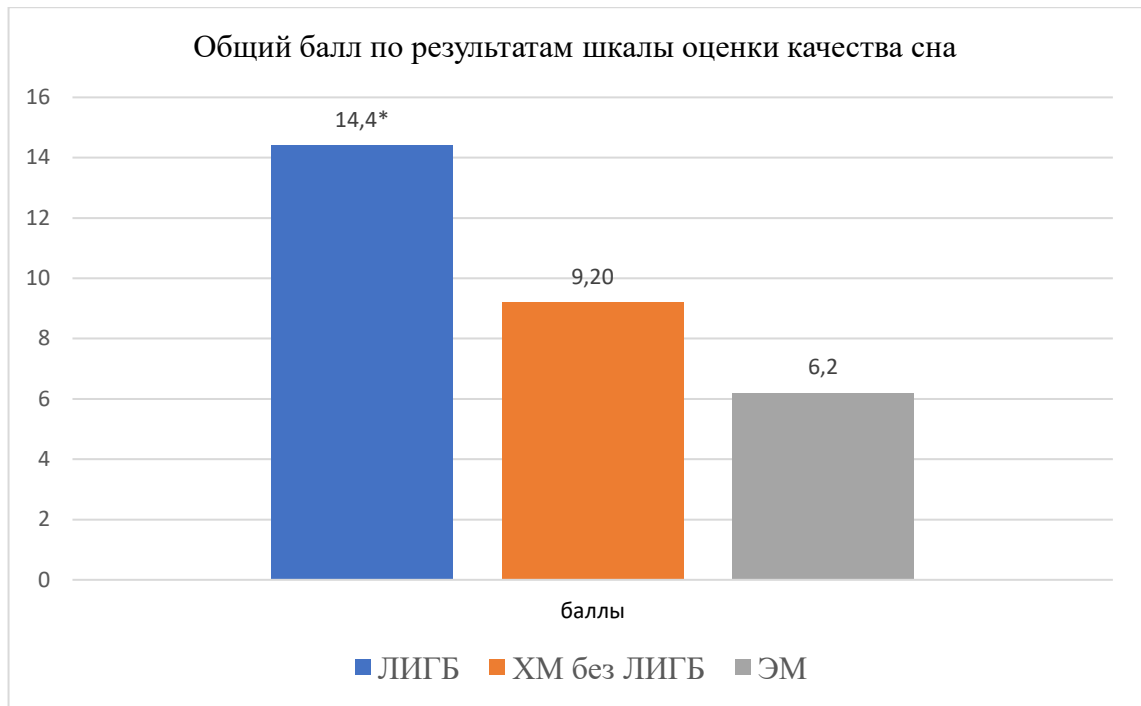
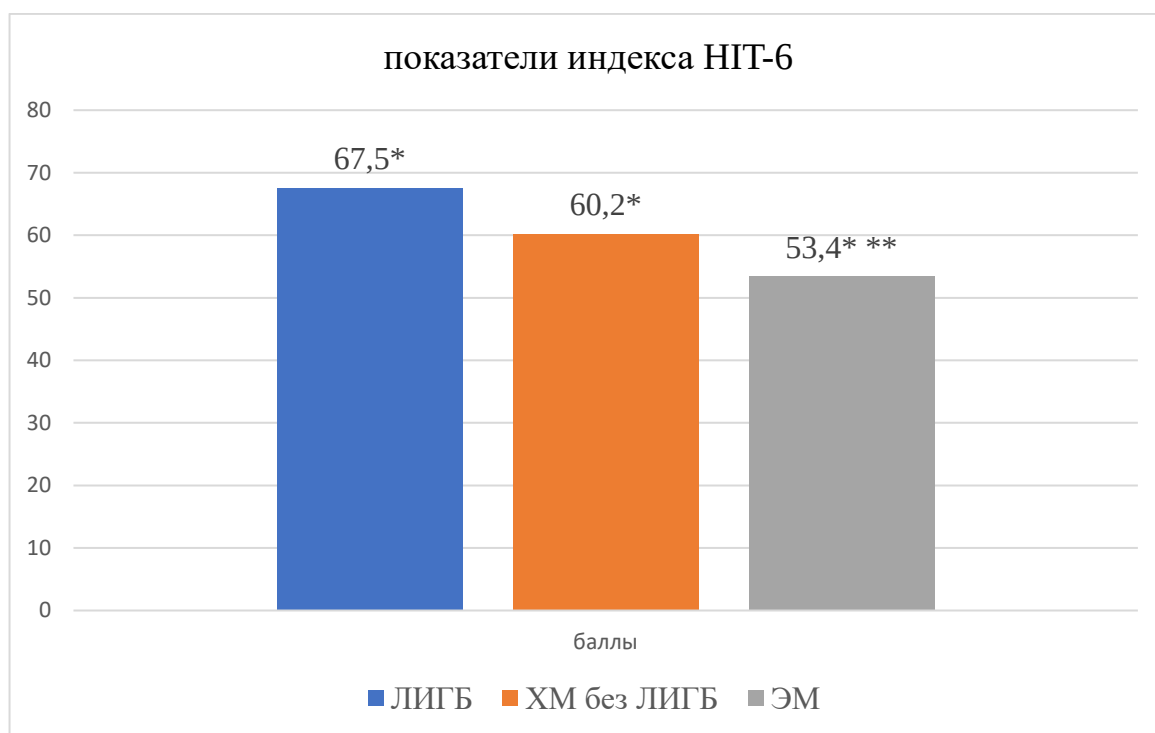


Рисунок 14 – Результаты параметров оценки качества сна в сравниваемых группах

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И СТЕПЕНЬ ДЕЗАДАПТАЦИИ

5.1. Анализ влияния лекарственно-индуцированной головной боли на повседневную активность пациентов с мигренью

Анализ параметров индекса НІТ-6 (степень нарушения повседневной активности связанной с ГБ) установил, что степень тяжести нарушений повседневной активности была достоверно выше в группе пациентов с ЛИГБ ($67,5 \pm 10,2$) в сравнении с ЭМ ($53,4 \pm 10,1$, $p < 0,001$) и ХМ без ЛИГБ ($60,2 \pm 8,4$, $p < 0,05$) (Рисунок 15).



Примечание: * $p < 0,05$ ХМ с ЛИГБ vs ХМ без ЛИГБ, ХМ без ЛИГБ vs ЭМ;

** $p < 0,01$ ХМ с ЛИГБ vs ЭМ

Рисунок 15 – Анализ показателей индекса НІТ-6 (степень нарушения повседневной активности, связанной с ГБ) в сравниваемых группах

При разделении группы ЭМ на подгруппы ЭМНЧ и ЭМВЧ выявлена тенденция к увеличению степени нарушения повседневной активности у пациентов с высокой частотой ЭМ ($56,8 \pm 7,1$) в сравнении с ЭМ с низкой частотой ($52,9 \pm 6,3$), без статистической достоверности. Показатели НІТ-6 были достоверно ниже у лиц с ЭМНЧ ($52,9 \pm 6,3$) в сравнении с ХМ с / без ЛИГБ ($67,5 \pm 10,2$ и $60,2 \pm 8,4$, $p < 0,001$ соответственно). В то же время уровень нарушения повседневной активности в группе ЭМВЧ ($56,8 \pm 7,1$) был достоверно ниже, чем у пациентов с ЛИГБ ($67,5 \pm 10,2$, $p < 0,05$), но не отличался от группы ХМ без ЛИГБ ($60,2 \pm 8,4$) (Таблица 18).

Таблица 18 – Анализ степени нарушения повседневной активности, связанной с ГБ в сравниваемых группах

Группы пациентов	ЭМНЧ (n-69)	ЭМВЧ (n-31)	ХМ без ЛИГБ (n-9)	ЛИГБ / ХМ (n-44)	* $p < 0,05$
НІТ 6 баллы	$52,9 \pm 6,3^*$	$56,8 \pm 7,1$	$60,2 \pm 8,4$	$67,5 \pm 10,2^{**}$	*ЭМНЧ < ХМ без ЛИГБ, ЛИГБ. *ЛИГБ > ХМ без ЛИГБ, ЭМВЧ, ЭМНЧ ЭМВЧ vs ХМ без ЛИГБ – нет достоверных отличий

Выявлена значимая ассоциация между частотой дней с ГБ, ЛИГБ и уровнем нарушения повседневной активности, связанной с ГБ (ANOVA тест, $p < 0,05$) (Рисунок 16).

При анализе индекса HART (ответ на лечение головной боли) установлены основные тенденции, характерные для пациентов с ХМ и ЛИГБ. Пациенты с ЛИГБ отмечали, что одна доза анальгетика практически никогда полностью не избавляет от ГБ, прием анальгетиков редко НЕ сопровождается нежелательными лекарственными реакциями и им редко удастся контролировать ГБ (Таблица 19).

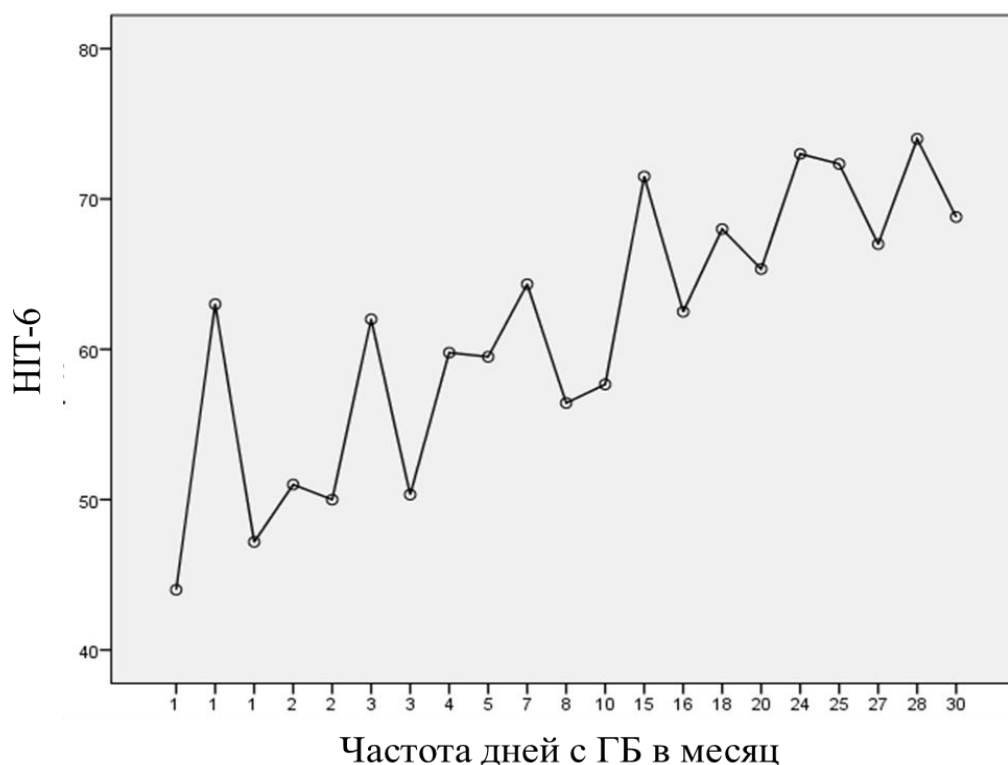


Рисунок 16 – Ассоциация между частотой дней с ГБ и показателем индекса НІТ 6 (ANOVA тест, $p < 0,05$)

Сравнительный анализ параметров анкеты HART выявил достоверные отличия пациентов с ЛИГБ по среднему баллу на 5-й, 6-й, 7-й вопросы. Средний балл на вопрос 5 по опроснику HART («Как часто прием одной дозы препарата полностью избавляет Вас от головной боли?»)) в группе ХМ с ЛИГБ составил $4,2 \pm 1,2$ (соответствует ответу «редко»), в то время как в группе ЭМ данный показатель был равен $2,6 \pm 0,7$ (соответствует ответу «часто» / «иногда»), в группе ХМ без ЛИГБ – $2,9 \pm 1,1$ (соответствует ответу «иногда») (Таблица 19). Таким образом, у пациентов с ЛИГБ часто отмечается плохой контроль ГБ и в большинстве случаев не получается купировать ГБ однократным приемом обезболивающего препарата.

Похожая динамика отмечалась при анализе ответов на вопросы 6 («Как часто прием препарата от головной боли НЕ сопровождается побочными эффектами») и 7 («Как часто Вам удастся контролировать свою головную боль? (успешно справляться с ней)»). Средний балл при ответе на вопрос 6 в группе пациентов с

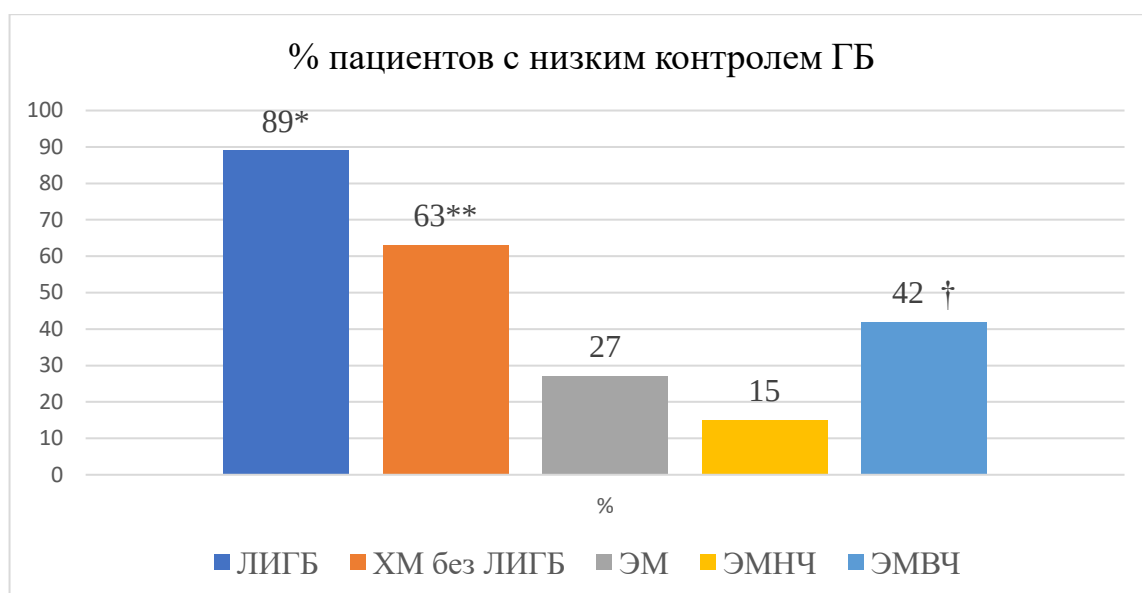
ЛИГБ составил $3,9 \pm 1,2$, что соответствует ответу «редко» и достоверно отличался от лиц с ЭМ ($2,1 \pm 0,7$, «часто») и ХМ без ЛИГБ ($2,6 \pm 0,5$ «часто»/«иногда»). Средний балл на вопрос 7 («Как часто Вам удается контролировать свою головную боль?») при ХМ с ЛИГБ составил ($4,4 \pm 0,9$, $p < 0,05$), что соответствует ответам «редко» / «никогда» (Таблица 19).

Таблица 19 – Параметры индекса HART (ответ на лечение головной боли) в исследуемых группах

Группа / Вопрос	ЭМ (общая группа) (n-100)	ЭМНЧ (n-69)	ЭМВЧ (n-31)	ХМ без ЛИГБ (n-9)	ЛИГБ (n-44)
Как часто прием одной дозы препарата полностью избавляет от ГБ?	$2,6 \pm 0,7$	$2,4 \pm 0,9$	$2,8 \pm 1,0$	$2,9 \pm 1,1$	$4,2 \pm 1,2^*$
Как часто прием препарата от головной боли НЕ сопровождается побочными эффектами?	$2,1 \pm 0,7$	$1,8 \pm 1,2$	$2,4 \pm 0,9$	$2,6 \pm 0,5$	$3,9 \pm 1,2^*$
Как часто Вам удается контролировать свою головную боль?	$2,3 \pm 1,1$	$1,7 \pm 0,8$	$2,9 \pm 1,0$	$3,2 \pm 0,8^{**}$	$4,4 \pm 0,9^*$
Примечание: * $p < 0,05$ ЛИГБ vs ЭМ и ХМ без ЛИГБ; ** $p < 0,05$ ХМ без ЛИГБ vs ЭМ					

При разделении группы ЭМ в зависимости от частоты дней с мигренью в месяц выявлено, что по уровню контроля ГБ группа пациентов с ЭМВЧ сопоставима с ХМ без ЛИГБ и отличается от ЭМНЧ (Таблица 19).

Итоговый анализ данных шкалы HART показал, что большинство пациентов с ЛИГБ 89 % отметили, что им не удастся контролировать свою ГБ (ответ на вопрос 7: «редко», «никогда»). Установлено, что число пациентов с низким контролем ГБ достоверно выше при ЛИГБ (89 %) в сравнении с ЭМ (27 %) и ХМ без ЛИГБ (61 %) (Рисунок 17).



Примечание: * $p < 0,01$ ЛИГБ vs ХМ без ЛИГБ и ЭМ; ** $p < 0,05$ ХМ без ЛИГБ vs ЭМ; † $p < 0,05$ ЭМВЧ vs ЭМВЧ

Рисунок 17 – Частота низкого контроля ГБ (по шкале HART) в сравниваемых подгруппах

При изучении вопроса понимания пациентами своего диагноза выявлено, что большинство лиц с ЛИГБ и ХМ без ЛИГБ отмечают непонимание своего диагноза (76 % и 68 % соответственно). При этом обратная динамика наблюдается в группе ЭМ, где установлен высокий процент пациентов (62 %) с пониманием собственного диагноза в отношении ГБ (Рисунок 18).

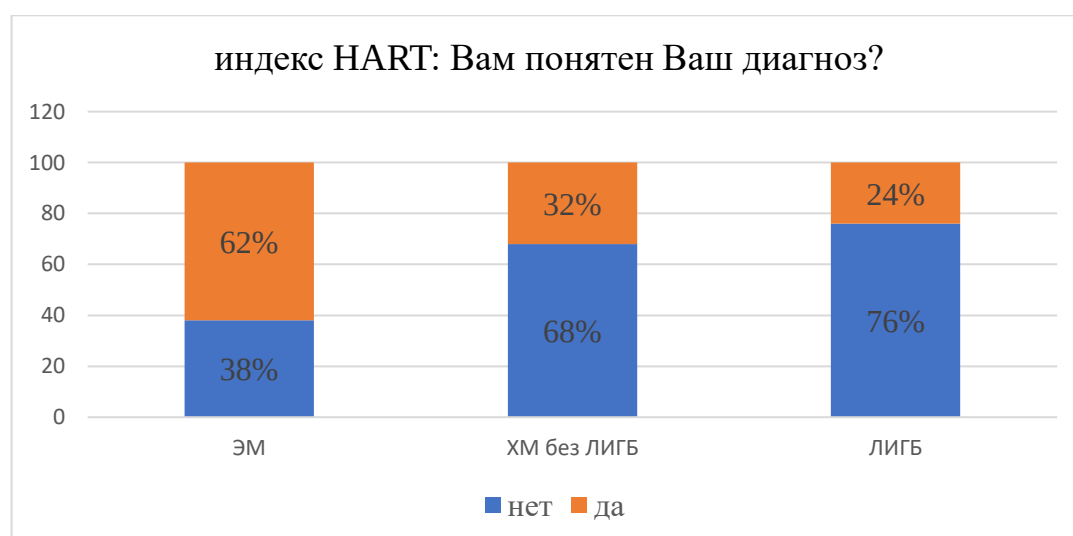


Рисунок 18 – Результаты ответа на вопрос шкалы HART: «Вам понятен Ваш диагноз?»

5.2. Оценка проявлений зависимости при избыточном использовании анальгетиков и лекарственно-индуцированной головной боли

Анализ результатов опроса пациентов с использованием лидского опросника зависимости (ЛОЗ, адаптированного для ЛИГБ A.Ferrari в 2005 году) выявил достоверно высокие показатели в группе ЛИГБ ($17,0 \pm 3,6$) в сравнении с ЭМ ($8,2 \pm 4,9$, $p < 0,001$) и ХМ без ЛИГБ ($10,4 \pm 4,3$, $p < 0,005$). Оценка данных ЛОЗ в группе ЭМ не выявил значимых изменений между подгруппами ЭМНЧ и ЭМВЧ (Рисунок 19).

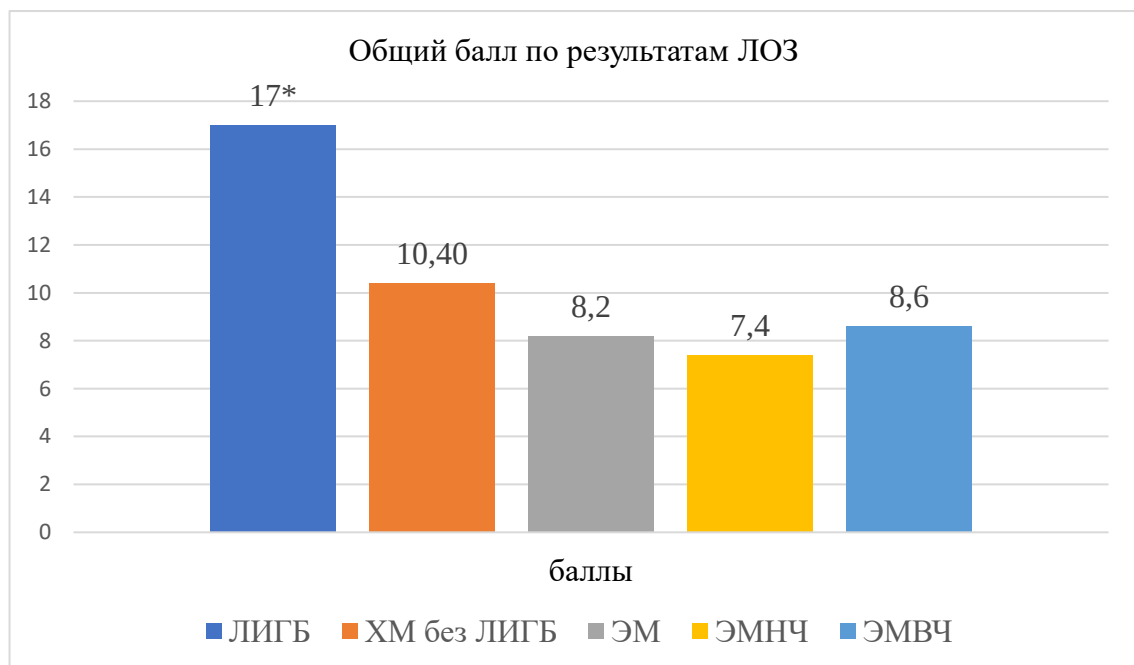


Рисунок 19 – Анализ результатов ЛОЗ в сравниваемых группах

Оценка результатов ответов на конкретные вопросы ЛОЗ выявила отличия между группами с ЛИГБ и пациентами без избыточного приема анальгетиков по 3 («Вы чувствуете, что Ваша потребность принять обезболивающее слишком сильна, чтобы ее контролировать»), 4 («Вы планируете свой день с учетом приема анальгетиков») и 6 («Вы принимаете анальгетик утром, днем и вечером») вопросам опросника. Средний балл по данным вопросам был значимо выше у пациентов с

ЛИГБ, в сравнении с группами с ЭМ и ХМ без ЛИГБ (Таблица 20). Большинство пациентов с ЛИГБ отвечали на вопросы №3, 4 и 6 ЛОЗ «часто» и «почти всегда».

Таблица 20 – Анализ ответов на ЛОЗ в исследуемых группах пациентов (0 -никогда, 1 – иногда, 2 – часто, 3 – почти всегда)

Группа / Вопрос (ответ в баллах)	ЭМ (общая группа) (n-100)	ХМ без ЛИГБ (n-9)	ЛИГБ (n-44)
«Вы чувствуете, что Ваша потребность принять обезболивающее слишком сильна, чтобы ее контролировать»	0,8±0,3	1,1±0,5	1,8±0,7*
«Вы планируете свой день с учетом приема анальгетиков»	0,7±0,3	1,4±0,7	1,8±0,8*
«Вы принимаете анальгетик утром, днем и вечером»	0,2±0,1	1,2±0,5	2,3±0,9*

Качественный анализ ответов на ЛОЗ выявил, что для пациентов ЛИГБ был важен именно обезболивающий эффект анальгетиков и прием анальгетиков в любое время дня пациенты связывали с наличием ГБ.

Кроме того, большинство пациентов с мигренью вне зависимости от формы и наличия абзуса (не получено статистических отличий) ответили «часто» или «почти всегда» на вопросы 8 («Эффект от лечения более важен для вас, чем конкретный анальгетик, который вы принимаете») и 10 («Вы считаете, что жить без обезболивающих трудно») ЛОЗ.

ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОГО И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования проводился анализ нейропсихологических характеристик (внимание и зрительное восприятие) в подгруппах пациентов с ЛИГБ, ЭМ и ХМ без ЛИГБ в сравнении со здоровыми испытуемыми. Нейропсихологическое тестирование выполнялось в обычном состоянии и после депривации сна, совместно с нейрофизиологическим исследованием когнитивных вызванных потенциалов Р300 на целевой стимул.

Установлено, что большинство (76,5 %) пациентов с мигренью (общая группа ЭМ и ХМ) предъявляют жалобы на изменения в когнитивной сфере. При этом все пациенты с ХМ и ЛИГБ (n-12/12, 100 %) испытывали снижение работоспособности, быструю утомляемость, трудности при концентрации и переключении внимания, сложности при восприятии и запоминании информации, повышенную тревожность. В группе ЭМ жалобы на изменения в когнитивной сфере предъявляли 57,1 % (n – 12/21), среди пациентов с ХМ без ЛИГБ 71,4 % (n – 5/7) и 26,7 % в группе контроля (n – 4/15) (Рисунок 20).

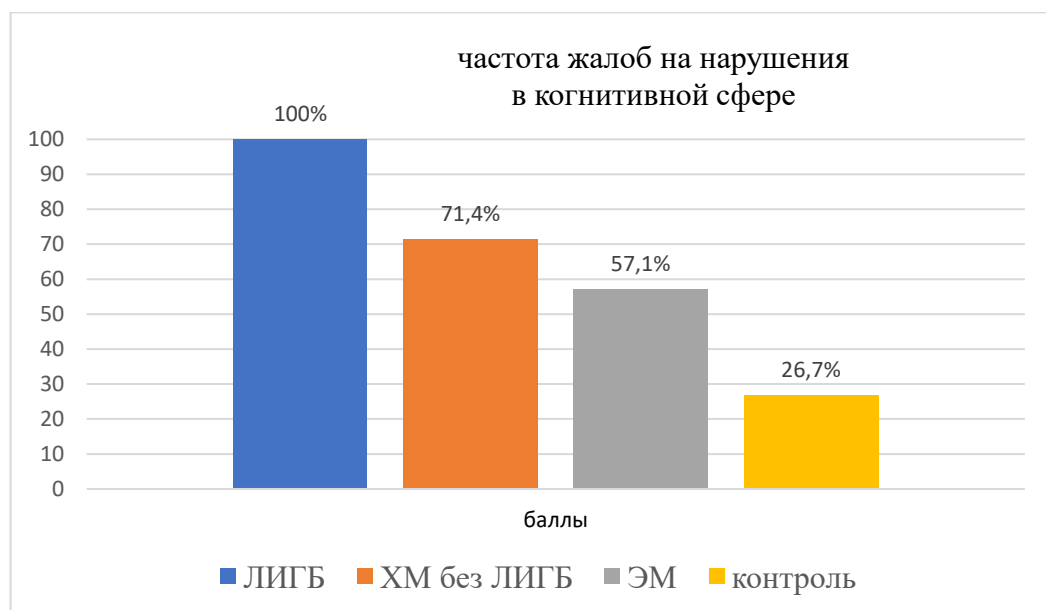


Рисунок 20 – Распространенность жалоб на когнитивные нарушения у пациентов с ЭМ, ХМ, ХМ с ЛИГБ и в группе контроля

В ходе исследования уровня зрительного восприятия и внимания выявлено, что достоверно большее количество ошибок по результатам теста Мюнстерберга и теста на визуальную перцепцию (тест «колокольчики») отмечается у пациентов с мигренью (общая группа) в сравнении с контрольной группой здоровых испытуемых (Таблица 21). При этом пациенты с ЛИГБ и ХМ совершали в тестах достоверно больше ошибок по сравнению с пациентами с ЭМ и группой контроля. В то же время пациенты с ЭМ по уровню зрительного восприятия и внимания статистически не отличались от здоровых испытуемых, но отмечалась тенденция к снижению концентрации внимания среди лиц с ЭМ.

Таблица 21 – Результаты теста Мюнстерберга и теста на визуальную перцепцию у пациентов с мигренью и ЛИГБ до и после 24-часовой депривации сна

	Тест Мюнстерберга (количество ошибок)		Тест на визуальную перцепцию (количество ошибок)	
	до	после	до	после
Депривация сна				
Мигрень (общая группа)	5,5±1,8*	5,3±1,7	6,8±2,1*	6,5±1,9
ЭМ (n-21)	3,8±1,2	3,2±1,1	5,8±1,7	4,8±1,2
ХМ/ЛИГБ (n-12)	7,1±2,1**	7,3±2,5	7,7±2,4**	8,1±2,8
Группа контроля (n-15)	2,6±0,8	1,3±0,7	2,9±1,1	2,25±1,2
Примечание: *p<0,05, **p<0,01				

Показано, что уровень зрительного восприятия и внимания в фоновом состоянии у больных мигренью (тест Мюнстерберга 5,5±1,8; тест на визуальную перцепцию 6,8±2,1) снижен по сравнению со здоровыми испытуемыми (тест Мюнстерберга 2,6±0,8; тест на визуальную перцепцию 2,9±1,1 p<0,05), преимущественно за счет больных с хронической формой мигрени. Анализ изменений уровня внимания в зависимости от формы мигрени и наличия ЛИГБ показал, что у пациентов с ХМ и ЛИГБ достоверно более выраженные изменения зрительного внимания и восприятия, по сравнению как с группой контроля, так и с пациентами с ЭМ.

При повторном проведении теста Мюнстерберга и теста на зрительную перцепцию после 24-часовой депривации сна, пациенты с ХМ и ЛИГБ выполнили задачи с большим количеством ошибок по сравнению с ЭМ и здоровыми испытуемыми (Таблица 21). Интересно, что среди пациентов с ЭМ и здоровых испытуемых отмечалась тенденция к снижению количества ошибок при выполнении тестов после депривации сна, что вероятно связано с повторным выполнением тестов. При этом у пациентов с ХМ и ЛИГБ зафиксирована обратная тенденция к увеличению количества ошибок при повторном прохождении тестов после депривации сна.

Согласно данным, полученным с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), выявлена достоверная ассоциация между ЛИГБ и ХМ и снижением уровня внимания и зрительной перцепции ($F = 5,7$, $p < 0,01$).

Кроме оценки изменений внимания, проводился анализ пластичности когнитивного контроля с использованием теста Струпа в двух вариантах (Струп 1 (слова), Струп 2 (фигуры) с оценкой времени выполнения. Результаты анализа представлены в Таблице 22. Выявлено, что пациенты с мигренью тратили достоверно больше времени на прохождение обоих вариантов теста Струпа (Струп 1 $16,1 \pm 4,1$, Струп 2 $23,6 \pm 6,3$) по сравнению группой контроля (Струп 1 $12,5 \pm 3,5$, Струп 2 $17,2 \pm 5,3$, $p < 0,05$) сопоставимой по возрасту. При выполнении теста в обычном функциональном состоянии (до депривации сна), не было выявлено достоверных отличий по времени затраченному на выполнение тестов, между пациентами с эпизодической и хронической формой мигрени, включая наличие ЛИГБ. Но отмечалась тенденция к более медленному прохождению заданий у пациентов с ХМ. Интересная динамика была отмечена при повторном проведении теста после 24-часовой депривации сна. Выявлены противоположные тенденции, здоровые испытуемые и пациенты с ЭМ после 24-часовой депривации выполняли оба варианта теста Струпа быстрее, в то время как пациенты с ХМ медленнее проходили тест. При этом затруднения при выполнении тестов Струп 1 и Струп 2 (ниже скорость выполнения) были достоверны выше у пациентов с ХМ и ЛИГБ

(Струп 1 - $16,6 \pm 4,2$, Струп 2 - $25,3 \pm 7,2$, $p < 0,01$) в сравнении с ЭМ (Струп 1 - $13,5 \pm 3,7$, Струп 2 - $21,1 \pm 6,1$) и группой контроля (Струп 1 - $11,1 \pm 3,8$, Струп 2 - $15,5 \pm 5,1$).

Таблица 22 – Результаты теста Струпа у пациентов с мигренью и ЛИГБ до и после 24-часовой депривации сна

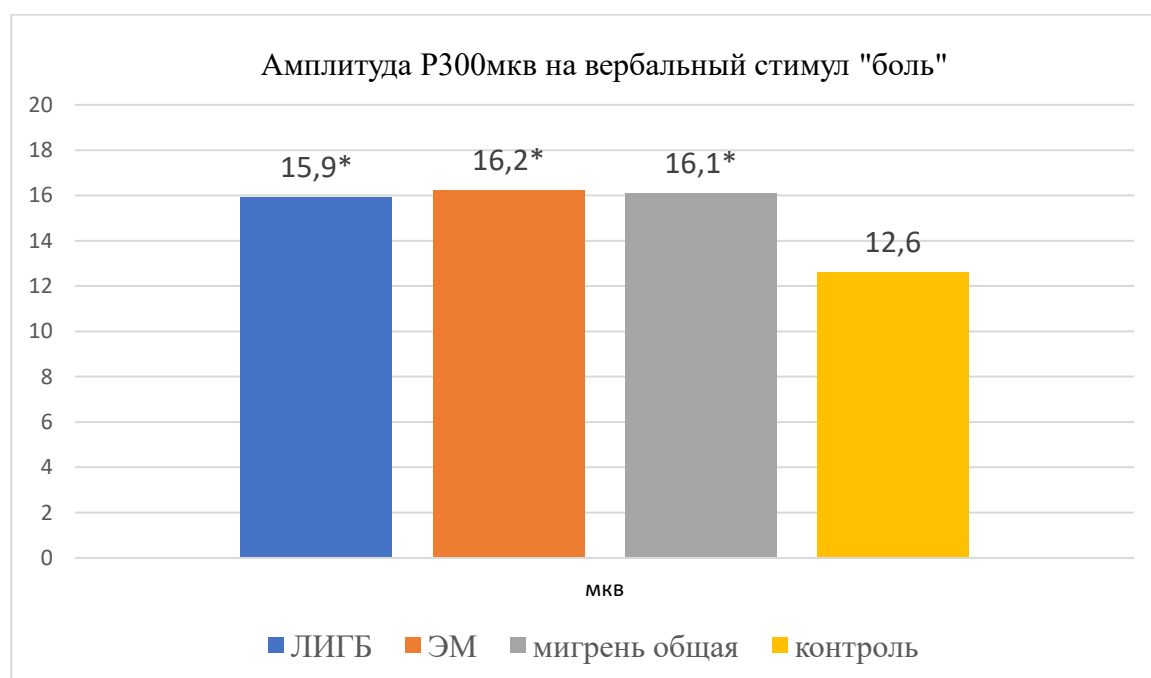
	Тест Струпа 1 (время выполнения, сек)		Тест Струпа 2 (время выполнения, сек)	
	до	после	до	после
депривация сна				
Мигрень (общая группа)	$16,1 \pm 4,1$	$15,1 \pm 5,8$	$23,6 \pm 6,3$	$23,2 \pm 5,9$
ЭМ (n-21)	$15,1 \pm 3,8$	$13,5 \pm 3,7$	$22,6 \pm 5,8$	$21,1 \pm 6,1$
ХМ/ЛИГБ (n-12)	$17,0 \pm 5,1$	$16,6 \pm 4,2$	$24,6 \pm 6,1$	$25,3 \pm 7,2$
Группа контроля (n-15)	$12,5 \pm 3,5$	$11,1 \pm 3,8$	$17,2 \pm 5,3$	$15,5 \pm 5,1$

При анализе показателей когнитивного потенциала Р300 в фоновом состоянии установлены тенденции к увеличению латентных периодов (ЛП) Р300 во всех пробах у пациентов с мигренью («круг1» $408 \pm 14,5$ мс, «круг2» $414,6 \pm 17,0$ мс, «боль» $393,6 \pm 20,1$ мс, «страх» $410,2 \pm 15,4$ мс), в сравнении с группой контроля («круг1» $382,0 \pm 8,8$ мс, «круг2» $384,6 \pm 10,4$ мс, «боль» $390,8 \pm 12,9$ мс, «страх» $395,3 \pm 16,8$ мс) (Таблица 23).

Таблица 23 – Параметры потенциала теста Р300 в обычном функциональном состоянии (без депривации сна) у пациентов с мигренью, ЛИГБ и в группе контроля

Латентность потенциала Р300, мс				
Стимулы Р300	Круг 1	Круг 2	Боль	Страх
Мигрень (общая)	$408 \pm 14,5$	$414,6 \pm 17,0$	$393,6 \pm 20,1$	$410,2 \pm 15,4$
ЭМ (n-21)	$403,2 \pm 11,7$	$409,0 \pm 18,1$	$396,4 \pm 16,4$	$403,7 \pm 21,3$
ХМ с ЛИГБ (n-12)	$417,1 \pm 13,8$	$422,5 \pm 19,3$	$390,3,2 \pm 17,5$	$420,3 \pm 14,9$
Контроль (n-15)	$382,0 \pm 8,8$	$384,6 \pm 10,4$	$390,8 \pm 12,9$	$395,3 \pm 16,8$
Амплитуда Р300 мкВ				
Стимулы Р300	Круг 1	Круг 2	Боль	Страх
Мигрень (общая)	$14,2 \pm 2,2$	$14,3 \pm 3,8$	$16,1 \pm 3,8$	$11,7 \pm 3,9$
ЭМ (n-21)	$14,5 \pm 1,9$	$14,6 \pm 4,2$	$16,2 \pm 3,5$	$11,9 \pm 4,6$
ХМ с ЛИГБ (n-12)	$14,1 \pm 2,7$	$14,0 \pm 3,4$	$15,9 \pm 4,2$	$11,5 \pm 3,3$
Контроль (n-15)	$15,2 \pm 3,9$	$15,0 \pm 3,8$	$12,6 \pm 3,7$	$11,9 \pm 3,5$

При этом результаты ЛП потенциала Р300 у пациентов с ХМ и ЛИГБ на незначимые стимулы («круг» и «страх») были достоверно выше в сравнении с группой контроля и с тенденцией к увеличению по сравнению с ЭМ. В то же время при выделении потенциала Р300 на потенциально значимый стимул «боль» отмечалось достоверно сокращение ЛП у пациентов с ХМ и ЛИГБ и схожая тенденция у пациентов с ЭМ. В ходе проведенного анализа установлено, что амплитуды Р300 на незначимые стимулы не отличались между группами. При этом параметры амплитуд Р300 во всех группах пациентов с М (ЭМ, ХМ с ЛИГБ) были достоверно выше, чем в группе контроля (Рисунок 21).



Примечание: * $p < 0,05$

Рисунок 21 – Параметры амплитуды Р300 на вербальный стимул «боль» в исследуемых группах (ЭМ, ХМ с ЛИГБ, здоровые испытуемые – до депривации сна)

У здоровых испытуемых отмечается постепенное увеличение латентности Р300 и снижение амплитуды N2\Р3 от первой к четвертой серии слайд-стимуляции в независимости от значения вербального паттерна (амплитуда N2\Р3 «круг1» $15,2 \pm 3,9$ мкВ, «круг2» $15,0 \pm 3,8$ мкВ, «боль» $12,6 \pm 3,7$ мкВ, «страх» $11,9 \pm 3,5$ мкВ). В то же время в группе пациентов с мигренью выявляется обратная динамика, в ответ

на значимый стимул «боль» происходит значительное снижение латентности P300 и увеличение амплитуд N2\P3 (амплитуда N2\P3 «круг1» 14,5+1,9 мкв, «круг2» 14,6+4,2мкв, «боль» 16,2+3,5мкв, «страх» 11,9+4,6мкв). Данный феномен дегабитуации наиболее ярко представлен в группе больных хронической мигренью с ЛИГБ (Рисунок 22).

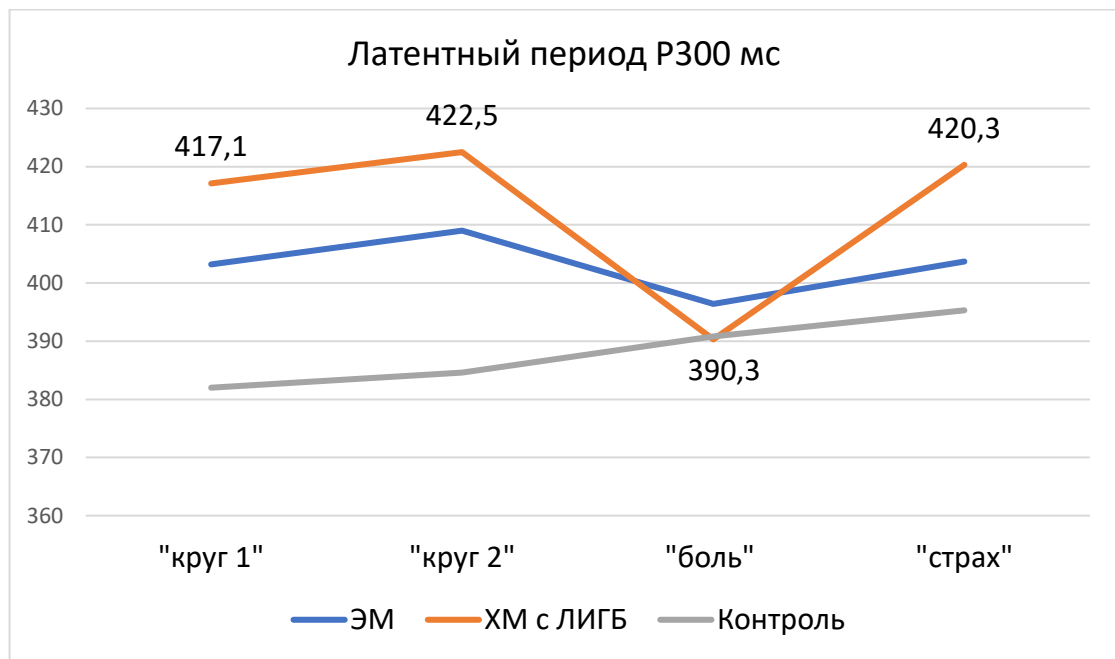


Рисунок 22 – Динамика ЛП потенциала P300 на серию вербальных стимулов у пациентов с ЭМ, ХМ с ЛИГБ и у здоровых испытуемых

Установлено, что после 24-часовой депривации сна выявляется повышение уровня зрительного восприятия и внимания у здоровых испытуемых и больных с эпизодической формой мигрени по результатам когнитивного тестирования. При этом, у больных с хронической формой мигрени и ЛИГБ уровень зрительного восприятия и внимания после депривации сна снижается по сравнению с фоновым состоянием.

После 24-часовой депривации сна в группе здоровых испытуемых не выявлено значимых изменений параметров ЛП P300 в сериях как незначимых, так и значимых вербальных стимулов («круг1» 388,0+8,6 мс, и «круг2» 393,5+9,1 мс, «боль» 384,5+10,6 мс, и «страх» 390,5+10,6 мс).

При этом после депривации сна в группе пациентов с мигренью отмечалась тенденция к повышению ЛП Р300 на незначимые стимулы («круг 1», «круг 2») по сравнению с параметрами в нормальном функциональном состоянии (Таблица 24). При ХМ с ЛИГБ данные ЛП Р300 на незначимые стимулы после депривации сна были достоверно выше чем при первичном исследовании («круг 1» ЛП Р300 до депривации: $417,1 \pm 13,8$, после: $440,6 \pm 27,1$ мс, «круг 2» ЛП Р300 до депривации: $422,5 \pm 19,3$, после: $453,4 \pm 29,8$ мс, Рисунок 23).

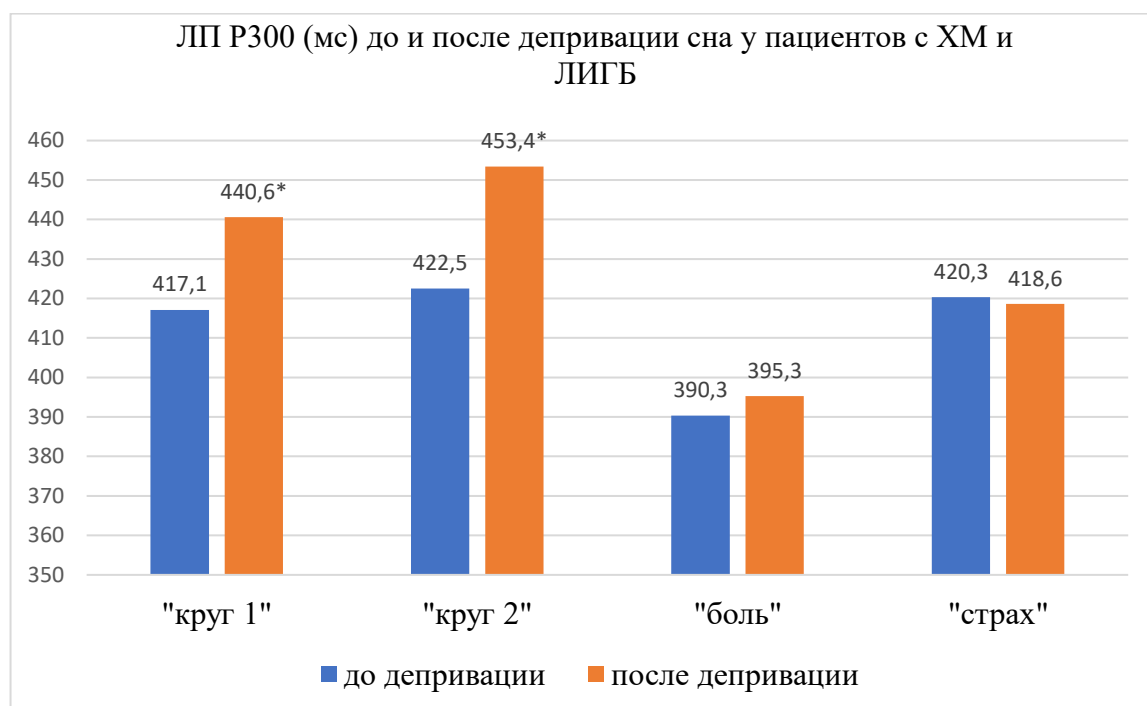


Рисунок 23 – Параметры ЛП Р300 (мс) до и после депривации сна у пациентов с ХМ и ЛИГБ

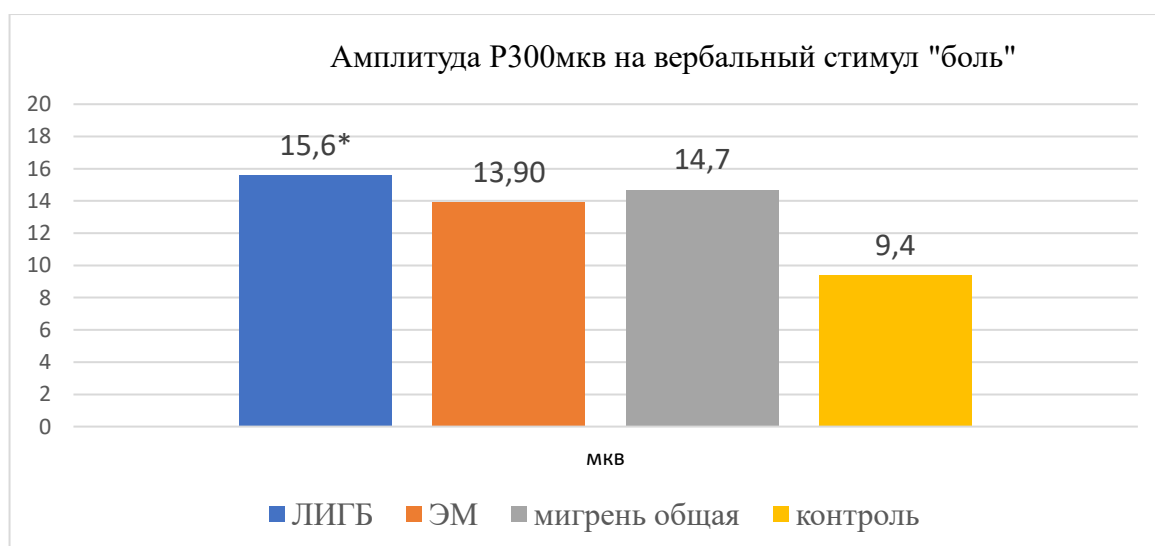
При этом данные ЛП Р300 на значимые стимулы «боль» и «страх» у пациентов с ХМ и ЛИГБ не изменялись в зависимости от депривации сна. При ХМ и ЛИГБ значения ЛП Р300 на вербальный стимул «боль» были достоверно ниже, чем в ответ на другие стимулы (Рисунок 23). Данная динамика не менялась в зависимости от депривации сна.

При анализе амплитуды Р300 выявлена общая тенденция к снижению значений после депривации сна за исключением группы ХМ с ЛИГБ, где параметры амплитуды достоверно не снижались (Таблица 24).

Таблица 24 – Параметры потенциала теста Р300 после депривации сна у пациентов с мигренью, ЛИГБ и в группе контроля

Латентность потенциала Р300, мс				
Стимулы Р300	Круг 1	Круг 2	Боль	Страх
Мигрень (общая)	425,7±16,8	434,26±21,9	405,5±19,9	413,1±24,1
ЭМ (n-21)	418,3±14,5	424,6±23,7	410,6±20,8	410,3±26,2
ХМ с ЛИГБ (n-12)	440,6±27,1	453,35±29,8	395,3±19,3	418,6±23,5
Контроль (n-15)	388,0±8,6	393,5±9,1	384,5±10,6	390,5±10,6
Амплитуда Р300 мкВ				
Стимулы Р300	Круг 1	Круг 2	Боль	Страх
Мигрень (общая)	12,4±3,8	11,0±4,6	14,7±3,9	10,9±3,2
ЭМ (n-21)	12,8±2,8	12,9±2,2	13,9±2,7	11,1±3,5
ХМ с ЛИГБ (n-12)	13,9±3,4	14,7±2,5	15,6±3,1	11,8±2,7
Контроль (n-15)	12,4±4,1	15,6±3,6	9,4±2,5	9,7±3,1

Значения амплитуды Р300 на вербальный стимул «боль» были достоверно выше в группе пациентов с ХМ и ЛИГБ ($15,6 \pm 3,1$ мс) в сравнении с результатами здоровых испытуемых (Рисунок 24). При проведении однофакторного дисперсионного анализа показано достоверная ассоциация увеличения амплитуды Р300 с ХМ и ЛИГБ ($p < 0,05$, ANOVA тест). Также отмечена достоверная ассоциация в группе пациентов с мигренью и повышением значений амплитуды Р300 как до, так и после депривации сна.



Примечание: * $p < 0,05$

Рисунок 24 – Параметры амплитуды Р300 на вербальный стимул «боль» в исследуемых группах (ЭМ, ХМ с ЛИГБ, здоровые испытуемые – после депривации сна)

ГЛАВА 7. РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

7.1. Сравнение результатов генетического анализа пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью и хронической мигренью со здоровыми испытуемыми

Анализ частоты встречаемости исследуемых генотипов показал наличие статистически значимого превалирования полиморфизмов нейротрофического фактора мозга BDNF rs11030107 TC, генов дофаминергической системы DBH rs2097629 AA, DBH rs1611115 CT и COMT rs4680 GG, генов холецистокининовой рецепторов CCKAR rs1800908 GT, CCKAR rs1800857 CT, CCKBR rs1805000 CT, а также генотипов фолатного цикла и системы АПФ MTHFR rs1801131 CC MTRR rs1801394 AG, MTHFD1 rs2236225 TT и ACE rs4646994 II в группе пациентов с ЛИГБ в сравнении с контрольной группой (Таблица 25). Кроме того, полиморфизм MIR22 rs6502892 CC гена микроРНК также чаще отмечался в популяции пациентов с ЛИГБ в сравнении с здоровыми испытуемыми (частоты генотипов 0,48 vs 0,29, ANOVA тест $p < 0,05$).

При этом полиморфизмы гена кодирующего кальцитонин-ген-родственный пептид, тип альфа CALCA rs1553005 GG, генов фолатного цикла MTHFR rs1801131 AA, MTRR rs1801394 GG, MTHFD1 rs2236225 CC, гена дофамин b-гидроксилазы DBH rs2097629 GA и генов холецистокининовой системы CCKAR rs1800908 GG, CCKBR rs1805000 CC, COMT rs4680 AA, статистические реже встречались в группе пациентов с ЛИГБ, чем у лиц без мигрени (Таблица 25).

Таблица 25 – Сравнительная частота аллелей исследуемых полиморфизмов генов у пациентов с ЛИГБ и группой контроля (представлены только статистически значимые данные, $p < 0,05$)

Ген / SNP / Генотипы	Частоты генотипов		95 % ДИ
	ЛИГБ (n – 44)	Контроль (n – 179)	
BDNF rs11030107 TC	0,45*	0,20	0,25-0,57
DBH rs2097629 GA	0,34	0,48*	0,43-0,53

Продолжение Таблицы 25

Ген / SNP / Генотипы	Частоты генотипов		95 % ДИ
	ЛИГБ (n – 44)	Контроль (n – 179)	
DBH rs2097629 AA	0,51*	0,31	0,35-0,67
DBH rs1611115 CT	0,46	0,31	0,29-0,53
COMT rs4680 GG	0,68*	0,25	0,53-0,83
COMT rs4680 GA	0,31	0,48*	0,41-0,56
COMT rs4680 AA	0,01	0,26	0,2-0,32
CCKAR rs1800908 GG	0,77	0,95*	0,91-0,96
CCKAR rs1800908 GT	0,23*	0,05	0,05-0,28
CCKAR rs1800857 CT	0,24*	0,01	0,06-0,36
CCKBR rs1805000 CC	0,63	0,9*	0,87-0,96
CCKBR rs1805000 CT	0,37*	0,1	0,21-0,52
ACE rs4646994 II	0,37*	0,19	0,21-0,52
MTHFR rs1801131 CC	0,37*	0,20	0,21-0,52
MTHFR rs1801131 AA	0,27	0,55*	0,5-0,6
MTRR rs1801394 GG	0,16	0,30*	0,26-0,37
MTRR rs1801394 AG	0,7*	0,49	0,55-0,85
MTHFD1 rs2236225 CC	0,11	0,40*	0,36-0,46
MTHFD1 rs2236225 TT	0,38*	0,18	0,2-0,5
MIR22 rs6502892 CC	0,48*	0,29	0,29-0,61

В результате анализа связи генотипов исследуемых генов с заболеванием (общая модель наследования, ANOVA тест, $p < 0,05$) выявлены достоверные ассоциации генотипов MTHFR rs1801133 TT, MTHFR rs1801131 CC, BDNF rs11030107 TC, DBH 2097629 AA, COMT rs4680 GG, CCKAR rs1800908 GT, CCKAR rs1800857 CT, CCKBR rs1805000 CC и ACE rs4646994 II с ЛИГБ по сравнению с группой контроля.

Протективное влияние в отношении развития ЛИГБ и М было установлено при носительстве противоположных аллелей у схожих полиморфизмов MTHFR rs1801133 CC, MTHFR rs1801131 AA, DBH 2097629 GA/GG, COMT rs4680 AG/AA, CCKAR rs1800908 GG, CCKBR rs1805000 CT. Данные генотипы исследуемых генов были ассоциированным с отсутствием мигрени (ANOVA тест, $p < 0,05$).

7.2. Анализ роли полиморфизмов rs4646994 II, ID, DD гена, кодирующего ангиотензинпревращающий фермент, при лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени

При анализе роли полиморфизмов гена АПФ выявлена достоверная ассоциация SNP rs4646994 II с избыточным приемом анальгетиков (0,42 vs 0,29 95 % ДИ 0,34-0,57, $p<0,02$). В группе пациентов с ЛИГБ полиморфизм SNP rs4646994 II был достоверно связан с более высоким числом приема анальгетиков в месяц (44,4 таб. анальгетиков в месяц vs 26,5 таб/мес, $p<0,05$, при наличии слабой прямой корреляции, индекс Пирсона +0,31, $p=0,013$) и высокой частотой применения кодеин содержащих комбинированных препаратов (42 % vs 29 %). Выявлено, что у пациентов с ЛИГБ и ХМ при наличии SNP rs4646994 II достоверно раньше отмечался дебют заболевания (средний возраст дебюта мигрени при наличии SNP rs4646994 II 15,6 года vs 18,9 года среди пациентов без данного полиморфизма, $p<0,001$). В общей группе пациентов с мигренью наличие полиморфизма гена ACE rs4646994 II достоверно ассоциировано с развитием мигрени с аурой (0,23 vs 0,14, 95 % ДИ 0,16 – 0,3, $p<0,02$). Таким образом, почти каждый четвертый пациент с М при наличии ACE rs4646994 II имеет форму с аурой. Кроме того, наличие ACE rs4646994 II у пациентов с мигренью было достоверно ассоциировано с более высокими баллами по вопросам 4 и 5 шкалы HART и 5 вопросом ЛОЗ (Таблица 26).

Таблица 26 – Параметры индекса HART (ответ на лечение головной боли) и ЛОЗ (Лидский опросник зависимости) в исследуемых группах

Вопрос опросника / наличие ACE rs4646994 II	ACE rs4646994 II	ACE rs4646994 ID/DD	$P<0,05$
Вопрос 5 HART «Как часто прием одной дозы препарата полностью избавляет от ГБ?»	4,5±0,7	3,8±1,1	0,03
Вопрос 6 HART «Как часто прием препарата от головной боли НЕ сопровождается побочными эффектами?»	4,5±0,8	3,0±1,8	0,04

Продолжение Таблицы 26

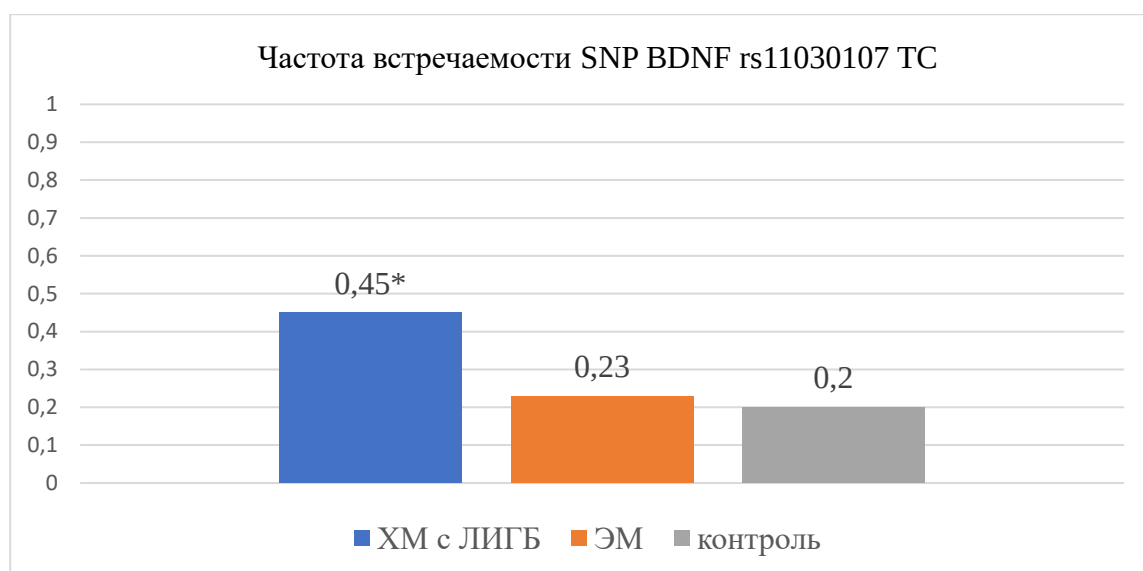
Вопрос опросника / наличие ACE rs4646994 II	ACE rs4646994 II	ACE rs4646994 ID/DD	P<0,05
Вопрос 5 ЛОЗ «Вы принимаете анальгетик каким-либо особым образом для того, чтобы усилить его эффект?»	1,3±0,4	0,25±0,4	0,001

Таким образом, пациенты с ЛИГБ при наличии SNP ACE rs4646994 II отмечали, что им редко помогает однократный прием анальгетика и также редко прием препарата не сопровождался побочными действиями, что вероятно объясняет превалирование ответа «иногда» на 5 вопрос ЛОЗ.

Наличие аллеля D в полиморфизме SNP ACE rs4646994 (ID и DD) было ассоциировано с достоверно меньшей встречаемостью у пациентов хронической формы мигрени с ЛИГБ (23,3 % vs 39,0 %, $p<0,02$). Для пациентов с мигренью и SNP ACE rs4646994 ID характерно более частая встречаемость фотофобии (rs4646994 ID 0,93 vs 0,83, $p<0,001$) и фонофобии (rs4646994 ID 0,92 vs 0,79, $p<0,001$) и реже развитие резистентных форм М (rs4646994 ID 0,11 vs 0,18, $p<0,02$).

7.3. Оценка роли полиморфизмов rs2049046 A-T, rs6265 A-G, rs11030107 C-T гена нейротрофического фактора мозга при лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени

На первом этапе генетического анализа установлено, что у SNP BDNF rs11030107 TC достоверно чаще встречается у пациентов с ХМ и ЛИГБ в сравнении с группой контроля (0,45 vs 0,20, 95 % ДИ 0,25-0,57, $p<0,01$) и по сравнению с пациентами с ЭМ (0,45 vs 0,23, 95 % ДИ 0,25-0,57, $p<0,05$) (Рисунок 25)



Примечание: * $p < 0,05$

Рисунок 25 – Частота встречаемости SNP BDNF rs11030107 TC при ЭМ, XM и ЛИГБ и группе контроля

В ходе корреляционного анализа выявлена прямая достоверная связь SNP BDNF rs11030107 TC с ЛИГБ (0,42, $p = 0,01$) и XM (0,44, $p = 0,02$). Также наличие данного полиморфизма BDNF rs11030107 TC достоверно коррелирует с низкой эффективностью профилактической терапии мигрени топираматом (-0,77, $p < 0,001$) и СИОЗСН (-0,96, $p < 0,001$) (Таблица 27).

Кроме того, полиморфизм SNP BDNF rs2049046 AA статически значимо положительно коррелировал с частотой употребления кодеиносодержащих анальгетиков (+0,34, $p < 0,03$), уровнем депрессии по шкале Бека (+0,46, $p < 0,03$), ответами на вопросы 5 («Вы принимаете анальгетик каким-либо особым образом для того, чтобы усилить его эффект») и 10 («Вы считаете, что жить без обезболивающих трудно») ЛОЗ (+0,95, $p < 0,001$). В то же время наличие аллеля TT данного полиморфизма BDNF rs2049046 имеет достоверную прямую связь с положительным ответом на НПВП (+0,38, $p < 0,02$) и амитриптилин (+0,61, $p < 0,01$) и пониженной общей амплитудой ЗВП на ШП (-0,828, $p < 0,01$).

Результатов корреляционного анализа SNP BDNF rs6265 A-G показали обратную связь rs6265 AG с частотой мигрени (-0,32, $p < 0,03$), уровнем ЛТ по шкале

Спилбергера (-0,47, $p < 0,03$) и ответом на профилактическое лечение СИОЗСН (-0,92, $p < 0,01$).

Таблица 27 – Корреляционный анализ SNP гена BDNF с клинико-психологическими характеристиками у пациентов с мигренью и ЛИГБ

Полиморфизм SNP BDNF	Характеристики	Индекс корреляции	Достоверность
rs11030107 TC	Абузус	0,42	$p = 0,01$
rs11030107 TC	ХМ	0,44	$p = 0,02$
rs11030107 TC	Эффективность топирамата	-0,77	$p < 0,001$
rs11030107 TC	Эффективность СИОЗСН	-0,96	$p < 0,001$
rs2049046 AA	Частота употребления кодеин содержащих анальгетиков	+0,34	$p < 0,03$
rs2049046 AA	Уровень депрессии по шкале Бека	+0,46	$p < 0,03$
rs2049046 AA	ЛОЗ вопрос 5	+0,95	$p < 0,001$
rs2049046 AA	ЛОЗ вопрос 10	+0,95	$p < 0,001$
rs2049046 TT	Ответ на НПВП	+0,38	$p < 0,02$
rs2049046 TT	Эффективность амитриптилина	+0,61	$p < 0,01$
rs2049046 TT	Общая амплитуда ЗВП ШП	-0,828	$p < 0,01$
rs6265 AG	Частота мигрени	-0,32	$p < 0,03$
rs6265 AG	Уровень ЛТ	-0,47	$p < 0,03$
rs6265 AG	Эффективность СИОЗСН	-0,92	$p < 0,01$

7.4. Роль генов дофаминергической системы при лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени: мононуклеотидного полиморфизма rs141116007, rs2097629, rs1611115, rs6271 гена дофамин-бета-гидроксилазы, мононуклеотидного полиморфизма rs6275 гена, кодирующего рецептор дофамина 2-го типа, и мононуклеотидного полиморфизма rs4680 гена, регулирующего катехол-О-метилтрансферазу

В ходе анализа результатов исследования установлена достоверная связь полиморфизма гена DBH rs2097629 в гомозиготном состоянии (генотип AA) с ХМ

и ЛИГБ. Отмечено, что SNP DBH rs2097629 GG и гетерозиготный вариант GA выступают как протективные формы и статистически значимо ассоциированы с ЭМНЧ (<4 дней головной боли в месяц) и значительно реже встречаются у пациентов с ЛИГБ (Таблица 25) [41].

Изучение взаимосвязи гомозиготного генотипа AA полиморфизма гена DBH rs2097629 с клинико-психологическими характеристиками показал, что данный тип мутации встречается у 50 % пациентов с ЛИГБ. При наличии SNP AA DBH rs2097629 достоверно чаще отмечаются тревожные расстройства (76 % vs 31 %, $p<0,05$) по сравнению с AG и GG вариантами.

Кроме того, у пациентов с вариантом AA выявляются значимые высокие показатели РТ, ЛТ и уровня депрессии (Рисунок 26). По данным опросника Бека, в группе с AA генотипом зафиксированы статистически значимые высокие баллы по когнитивно-аффективной ($16,5\pm3,8$ vs $5,3\pm2,7$, $p<0,05$) и соматической шкалам проявлений депрессии ($10,5\pm2,7$ vs $2,9\pm1,5$, $p<0,05$) в сравнении с группами AG и GG.

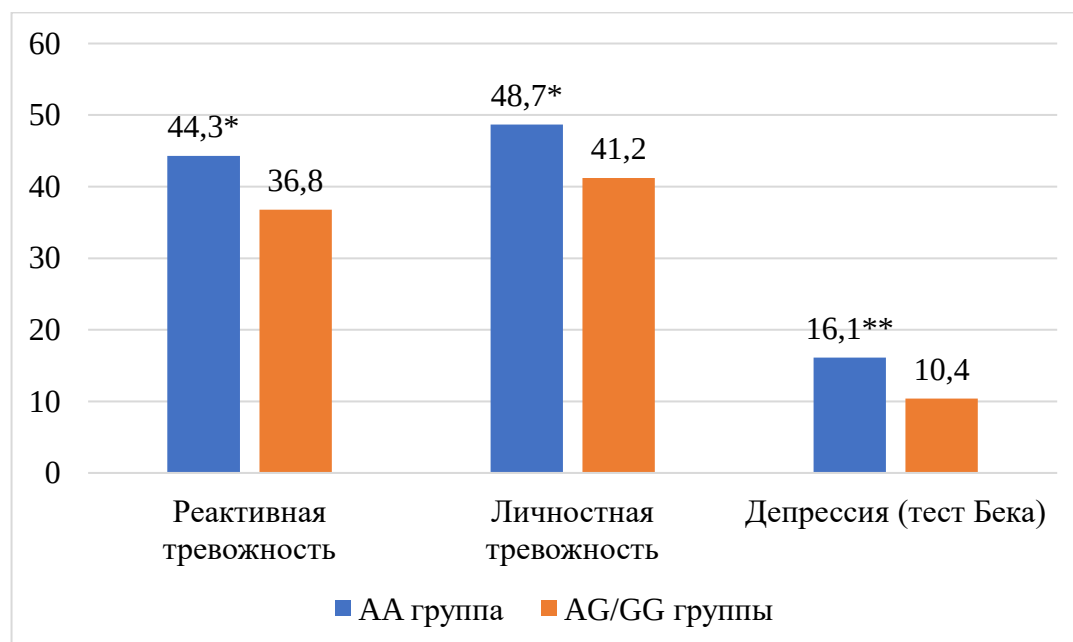


Рисунок 26 – Анализ реактивной, личностной тревоги и уровня депрессии у пациентов с М и различными вариантами SNP DBH rs2097629 (* $p<0,05$; ** $p<0,005$)

Не было выявлено связей между различными вариантами полиморфизмов гена DBH и уровнем избыточного приема анальгетиков по данным ЛОЗ. Но при прицельном анализе ответов на вопросы ЛОЗ установлено, что у пациентов с генотипом AA DBH rs2097629 отмечается достоверно более высокий балл ($2,5 \pm 0,5$ vs $0,4 \pm 0,13$, $p < 0,0001$) при ответе на третий вопрос: «Вы чувствуете, что ваша потребность принять обезболивающее слишком сильна, чтобы ее контролировать». Пациенты с AA вариантом DBH rs2097629 достоверно чаще отвечали на данный вопрос «часто» и «почти всегда».

Результаты оценки влияния головной боли на повседневную активность выявили достоверную ассоциацию полиморфизма AA SNP rs2097629 DBH с тяжестью нарушения качества жизни в сравнении с группами AG и GG (Рисунок 27) [41].

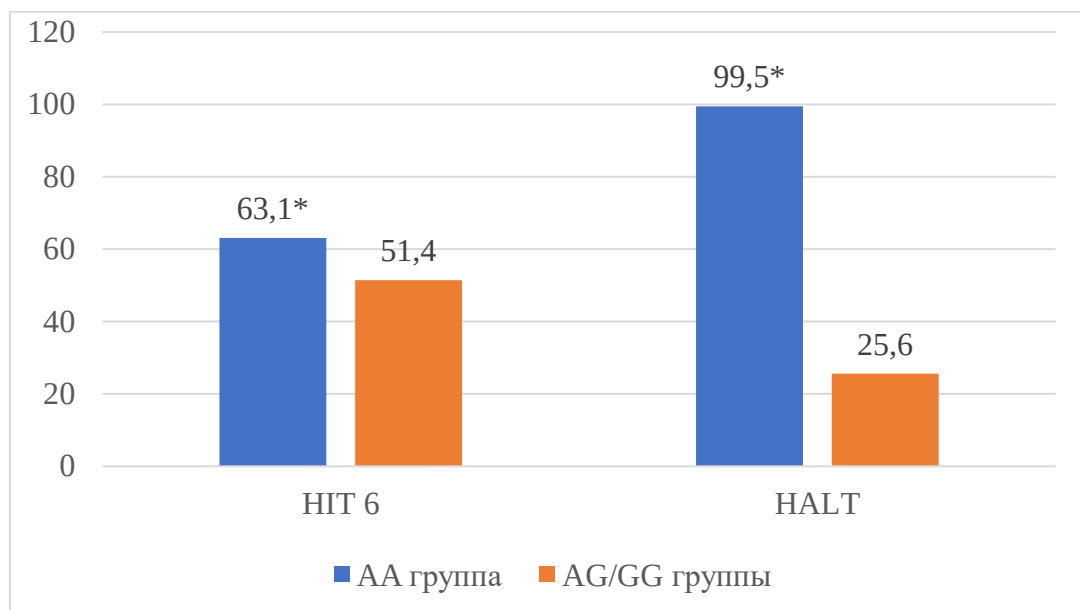


Рисунок 27 – Оценка роли SNP DBH rs2097629 на уровень влияния головной боли на повседневную активность (шкала HIT-6) и индексом времени, потерянного из-за головной боли (HALT) (* $p < 0,001$)

В ходе анализа выявлена защитная роль SNP GA rs2097629 DBH на переход М в хроническую форму и злоупотребление применением обезболивающих средств. GA rs2097629 DBH достоверно ассоциирован с ЭМ, характеризующейся редкими приступами (менее 4 дней в месяц) и низким влиянием головной боли на качество

жизни по сравнению с группой АА ($53,2 \pm 9,4$ vs $62,9 \pm 11$, НИТ-6). Кроме того, SNP GA rs2097629 DBH достоверно связан с низким уровнем тревоги и депрессии (Таблица 28) [41].

Таблица 28 – Уровень РТ, ЛТ и депрессии при различных полиморфизмах rs2097629 гена DBH

Параметр / группа	GA rs2097629 DBH	AA rs2097629 DBH	Значимость
РТ (баллов)	$38,1 \pm 5,2$	$44,3 \pm 7,4$	$p < 0,01$
ЛТ (баллов)	$41,8 \pm 6,7$	$48,7 \pm 8,1$	$p < 0,005$
Уровень депрессии по шкале Бека (баллов)	$9,7 \pm 1,7$	$16,1 \pm 2,5$	$p < 0,001$

Клинико-генетический анализ выявил достоверную связь между SNP АА DBH rs2097629 и неблагоприятным течением мигрени и ЛИГБ и тяжестью психоэмоциональных расстройств (Таблица 29).

У пациентов с М и ЛИГБ однонуклеотидный полиморфизм АА DBH rs2097629 имел достоверную корреляционную связь с возрастом начала заболевания ($r = +0,18$, $p < 0,03$), частотой использования анальгетиков ($r = 0,21$, $p < 0,02$), уровнем ЛТ ($r = 0,23$, $p < 0,01$) и депрессии ($r = 0,29$, $p < 0,01$), а также нарушением повседневной активности ($r = 0,32$, $p < 0,005$). Статистически значимые корреляции АА DBH rs2097629 установлены с параметрами когнитивно-аффективной шкалы ($r = 0,72$, $p < 0,001$), соматическими симптомами депрессии ($r = 0,78$, $p < 0,010$), а также результатами шкал ЛОЗ (вопрос 3, $r = 0,92$, $p < 0,001$) и HALT ($r = 0,84$, $p < 0,001$).

В ходе анализа установлен защитный эффект гетерозиготного варианта GA DBH rs2097629 на хронизацию М и развитие ЛИГБ. SNP GA DBH rs2097629 достоверно имеет положительную корреляционную связь с ЭМ ($r = 0,14$, $p < 0,002$), редкими приступами ($r = 0,21$, $p < 0,01$) и наличием фонофобии ($r = 0,21$, $p < 0,01$), а также значимые отрицательные связи с количеством дней мигрени в месяц ($r = -0,20$, $p < 0,02$), ХМ ($r = -0,19$, $p < 0,04$), ЛИГБ ($r = -0,21$, $p < 0,01$) и частотой приёма

обезболивающих ($r=-0,20$, $p<0,002$), в том числе препаратов, содержащих кодеин ($r=-0,22$, $p<0,02$).

Отрицательная корреляционная связь установлена между GA DBH rs2097629 и психометрическим шкалами: уровнем РТ ($r=-0,28$, $p<0,01$) и ЛТ ($r=-0,33$, $p<0,003$), показателями по шкале Бека ($r=-0,36$, $p<0,002$), а также параметрами качества жизни (НПТ-6, $r=-0,4$, $p<0,001$) и параметрами когнитивно-аффективной субшкалы ($r=-0,79$, $p<0,002$), оценкой по шкале НПТ-6 ($-0,4$, $p<0,001$), ответами на вопросы 3 ($-0,9$, $p<0,0001$), 6 ($-0,75$, $p<0,005$), 7 ($-0,68$, $p<0,01$) ЛОЗ и расстройствами сна. Достоверные сильные отрицательные корреляционные связи установлены между SNP GA DBH rs2097629 и оценками по когнитивно-аффективной шкале ($-0,79$, $p<0,002$) и шкале соматических проявлений депрессии (тест Бека) ($-0,76$, $p<0,004$), а также индексом HALT ($-0,75$, $p<0,005$).

Для однонуклеотидного полиморфизма rs1611115 DBH выявлены отрицательные корреляционные ассоциации между гомозиготным аллелем CC rs1611115 и числом используемых анальгетиков ($-0,42$, $p<0,004$), выраженностью продромального периода ($-0,25$, $p<0,005$), частотой рецидива приступа ($-0,21$, $p<0,02$), значениями ответов на 2 вопрос ЛОЗ ($-0,58$, $p<0,04$) и эффективностью СИОЗСН ($-0,75$, $p<0,01$). Гетерозиготный вариант SNP CT rs1611115 DBH показал значимые прямые ассоциации с количеством употребляемых анальгетиков ($0,34$, $p<0,007$), продромальным периодом ($0,24$, $p<0,006$), баллам на 2-й вопрос ЛОЗ ($0,69$, $p<0,01$) и эффективностью СИОЗСН ($0,81$, $p<0,008$) [41].

Можно предположить важное значение SNP rs1611115 DBH для терапевтического ответа на превентивное лечение мигрени с использованием СИОЗСН (венлафаксин), CC вариант связан с неэффективностью ($-0,75$, $p<0,01$), а гетерозиготный CT вариант с высокой эффективностью СИОЗСН ($0,81$, $p<0,008$).

Показана достоверная обратная корреляция ID варианта SNP rs141116007 DBH в отношении ответа на лечение с использованием СИОЗСН ($-0,76$, $p<0,01$).

Корреляционный анализ связи полиморфизма гена DBH rs6271CT с клиническими, психологическими и нейрофизиологическими характеристиками не выявил достоверных ассоциаций.

Таблица 29 – Анализ связей SNP rs141116007, rs2097629, rs1611115, rs6271 гена DBH с клинико-психологическими параметрами (представлены только достоверные связи $p < 0,05$)

Параметр / группа	GA rs2097629 DBH	AA rs2097629 DBH	CC rs1611115 DBH	CT rs1611115 DBH	ID rs141116007 DBH
Возраст дебюта мигрени		+0,18			
Количество анальгетиков в месяц	-0,2	+0,21	-0,42	+0,34	
Использование кодеина	-0,22				
ЭМ	+0,14				
ЭМНЧ	+0,21				
ХМ	-0,19				
ЛИГБ	-0,21				
Частота дней с мигренью в месяц	-0,20				
Продрома	-0,19		-0,25	+0,24	
Фонофобия	+0,21				
Рецидив ГБ			-0,21		
Ответ на СИОЗСН			-0,75	+0,81	-0,76
НГТ-6	-0,4	+0,32			
РТ	-0,28				
ЛТ	-0,23	+0,23			
Уровень депрессии по шкале Бека	-0,36	+0,29			
Когнитивно-аффективная субшкала	-0,79	+0,72			
Субшкала соматических проявлений	-0,76	+0,78			
Нарушения сна					
ЛОЗ №2			-0,58	+0,69	
ЛОЗ №3	-0,9	+0,92			
ЛОЗ №6	-0,75				
ЛОЗ №7	-0,68				

Изучение влияния SNP гена COMT (rs 4680 A-G) выявило роль гомозиготного аллеля GG в развитии мигрени в целом, как эпизодической, так и хронической формы, в том числе с избыточным приемом анальгетиков ($F = 3,4$, $p < 0,01$). Наличие гомозиготного аллеля GG при SNP COMT rs 4680 достоверно чаще зафиксировано при эпизодической форме мигрени (47 % GG vs 16 % A-G / A-A), ХМ (23 % GG vs 11 % A-G / A-A), и форме резистентной к терапии (10 % GG vs 4 % A-G / A-A) и ЛИГБ (21 % GG vs 12 % A-G / A-A) (Рисунок 28) [41].

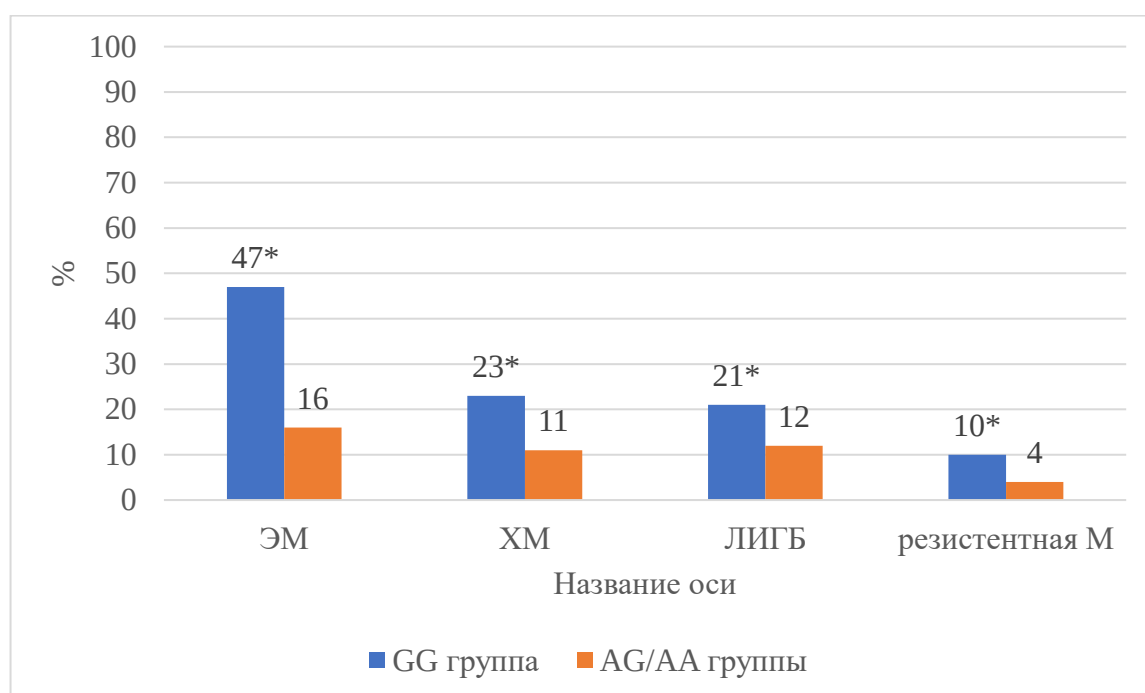


Рисунок 28 – Анализ частоты полиморфизмов гена COMT rs 4680 (G-G, A-G, A-A) при М и ЛИГБ

Оценка значения SNP rs6275 гена, кодирующего дофаминовый рецептор второго типа (D2R), выявил, что гомозиготный вариант CC достоверно связан с развитием эпизодической формой мигрени с высокой частотой (CC 0,15 vs 0,05 СТ/ТТ, $p < 0,001$), повышенным индексом HALT (CC 0,22 vs 0,11 для СТ/ТТ, $p < 0,001$) и значительным увеличением амплитуд и индекса дисгабитуации ЗВП-ШП ($p < 0,05$) (Таблица 30).

Таблица 30 – Результаты анализа ассоциаций SNP rs6275 гена D2R с параметрами ЗВП-ШП [41]

Параметры ЗВП / SNP	rs6275 D2R CC	rs6275 D2R CT / TT
ЗВП серия 1 амплитуда (мкВ)	9,5±2,1	7,4±2,5
ЗВП серия 2 амплитуда (мкВ)	9,3±1,8	6,8±1,6
ЗВП серия 3 амплитуда (мкВ)	8,8±1,5	6,9±1,7
ЗВП серия 4 амплитуда (мкВ)	8,7±1,7	6,5±1,4
ЗВП серия 5 амплитуда (мкВ)	9,6±2,2	6,6±1,7
Общая средняя амплитуда (мкВ)	9,2	6,8
Индекс габитуации (%)	+1,1 %	-10,8 %

Аллель TT rs6275 D2R в гомозиготном состоянии ассоциировался с низкой частотой мигрени у носителей, включая эпизодическую мигрень (12 % vs 19 %, $p<0,05$) и хроническую мигрень (5 % vs 10 %, $p<0,05$), по сравнению с носителями аллелей TC и CC. Кроме того, наличие TT аллеля связано с редким развитием постдромального периода (17 % vs 42 %, $p<0,001$) и практически полным отсутствием рецидивов мигренозных приступов (0 % vs 50 %, $p<0,001$) [41].

Полиморфизм TC rs6275 гена, кодирующего дофаминовый рецептор второго типа (D2R), был связан с повышенной частотой приступов мигрени с аурой (TC 0,22 vs 0,11 для TT/CC, тест ANOVA, $p<0,001$).

7.5. Анализ роли полиморфизмов гена, кодирующего кальцитонин-ген-родственный пептид, тип альфа (CALCA) при лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени: rs 1553005 CALCA G-C

В ходе анализа ассоциаций SNP rs 1553005 CALCA G-C с клиническими особенностями течения ЛИГБ, ХМ и психофизиологическими характеристиками выявлено, что гомозиготный GG полиморфизм rs 1553005 CALCA достоверно ассоциирован с более легким течением М. Наличие GG rs 1553005 CALCA было достоверно связано с легкой формой ЭМНЧ ($0,68$ vs $0,51$, $p < 0,05$), а также, с меньшей частотой ХМ ($0,08$ vs $0,11$, $p < 0,05$) и абзуса ($0,07$ vs $0,11$, $p < 0,05$), менее выраженным нарушением качества жизни ($39,1 \pm 12,2$ vs $45,7 \pm 15,4$, $p < 0,05$) и низкими показателями общей амплитуды P100 ЗВП-ШП ($7,28$ vs $8,2$ мкВ, $p < 0,05$) в сравнении с носителями GC и CC аллелей. При этом для GG аллеля характерна высокая частоты фото- ($0,94$ vs $0,83$, $p < 0,05$) и фонофобии ($0,89$ vs $0,81$, $p < 0,05$), а также продромального периода ($0,45$ vs $0,34$, $p < 0,05$).

Отличительной особенностью пациентов с М и гомозиготным CC полиморфизмом rs1553005 CALCA достоверно больший балл по когнитивно-аффективной субшкале теста Бека ($15,3 \pm 4,1$ vs $6,8 \pm 3,5$, $p < 0,01$), а также высокий уровень распространения среди женщин (77% vs 67% , $p < 0,05$). При этом достоверных ассоциаций и корреляций между CC полиморфизмом и клиническими проявлениями мигрени, также, как и с нейрофизиологическими параметрами выявлено не было.

Выявлено, что гетерозиготный GC SNP rs 1553005 CALCA у пациентов с мигренью ассоциирован с тенденцией к неблагоприятному течению заболевания, увеличению частоты М, как ЭМВЧ ($0,12$ vs $0,06$, $p < 0,05$), так и ХМ ($0,11$ vs $0,08$, $p < 0,05$), в том числе с ЛИГБ ($0,11$ vs $0,08$, $p < 0,05$).

7.6. Анализ роли полиморфизмов генов, кодирующих различные варианты синтазы оксида азота (eNOS3 rs2070744 C-T, iNOS2 rs2779249 G-T, nNOS1 rs41279104 C-T) при лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени

При изучении влияния полиморфизмов гена индуцированной NO синтазы на течение мигрени и ЛИГБ установлено, что гомозиготный аллель GG SNP rs2779249 был ассоциирован с неблагоприятным течением М и ЛИГБ. Частота приступов М у пациентов с аллелем GG была достоверно выше в сравнении с группой пациентов с аллелями GT и TT ($10,4 \pm 1,4$ vs $8,5 \pm 1,1$, $p < 0,01$). Также при гомозиготном варианте GG приступы мигрени достоверно чаще сопровождались фонофобией ($0,88$ vs $0,82$, $p < 0,05$), аллодинией ($0,66$ vs $0,5$, $p < 0,001$) и отмечался пульсирующий характер ГБ ($0,88$ vs $0,69$, $p < 0,05$). При этом частота постдромального периода была значительно реже ($0,33$ vs $0,48$, $p < 0,05$). Кроме того, отмечено, что в группе GG SNP rs2779249 iNOS2 пациенты статистически значимо чаще предъявляли жалобы на повышенный уровень тревоги ($0,84$ vs $0,46$, $p < 0,01$), что подтверждается высоким уровнем личностной тревоги по шкале Спилбергера ($48,1 \pm 14,7$ vs $41,5 \pm 11,5$, $p < 0,01$) и достоверно более высокими значениями по когнитивно-аффективной шкале Бека ($14,3 \pm 6,9$ vs $6,4 \pm 5,7$, $p < 0,01$). Анализ результатов индекса HART (ответ на лечение головной боли) также подтвердил ассоциацию GG аллеля с тяжелым течением мигрени, для пациентов данной группы характерно частое использование анальгетиков (16-30 таблеток за последний месяц) ($5,0$ vs $4,5$, $p < 0,01$), им реже получалось контролировать с помощью препаратов свою головную боль (ответ на вопрос 7 HART index ($4,3$ vs $3,7 \pm 1,1$, $p < 0,01$)). Пациенты с ЛИГБ и GG аллелем принимают достоверно большее количество анальгетиков в месяц ($39,6 \pm 9,4$ vs $24,8 \pm 4,9$, $p < 0,01$), кроме того, в этой группе выше частота использования кодеин содержащих обезболивающих средств ($0,4$ vs $0,28$, $p < 0,05$).

Изучение нейрофизиологических параметров ЗВП-ШП показало, что значения средней общей амплитуды ($9,3 \pm 3,4$ vs $7,3 \pm 2,3$, $p < 0,01$) потенциала P100 и

индекс габитуации (- 0,05 % vs -5,8, $p<0,05$) достоверно выше у пациентов из группы с GG полиморфизмом rs2779249 iNOS2 (Таблица 31).

Таблица 31 – Результаты сравнительного однофакторного дисперсионного анализа ассоциаций SNP rs2779249 iNOS2 с параметрами ЗВП-ШП ($p<0,05$)

Параметры ЗВП / SNP	rs2779249 iNOS2 GG	rs2779249 iNOS2 GT / TT
ЗВП серия 1, амплитуда (мкВ)	9,5±2,1	7,8±1,8
ЗВП серия 2, амплитуда (мкВ)	9,5±2,7	7,2±2,1
ЗВП серия 3, амплитуда (мкВ)	9,0±1,9	7,1±1,6
ЗВП серия 4, амплитуда (мкВ)	8,8±2,0	6,9±1,7
ЗВП серия 5, амплитуда (мкВ)	9,6±2,4	7,3±2,0
Общая средняя амплитуда (мкВ)	9,3±3,4	7,3±2,3
Индекс габитуации (%)	-0,05 %	- 5,8 %

В то же время носительство аллеля Т rs2779249 iNOS2, как в гетерозиготной форме G-T, так и в гомозиготном варианте Т-Т ассоциировано с благоприятным течением М. При гомозиготной форме Т-Т rs2779249 iNOS2 у пациентов с мигренью достоверно ниже средняя частота приступов ($6,7\pm4,3$ vs $9,6\pm6,1$ приступов в месяц, $p<0,01$) и интенсивность ГБ по ВАШ ($8,6\pm0,9$ vs $8,0\pm1,4$ баллов, $p<0,05$). Кроме того, при наличии Т-Т варианта значительно реже отмечается феномен аллодинии ($0,11$ vs $0,61$, $p<0,001$), а также чаще встречается форма ЭМНЧ ($0,57$ vs $0,73$, $p<0,05$).

При анализе ассоциаций полиморфизма гена nNOS rs41279104 выявлено, что гомозиготный СС аллель играет протективную роль в отношении риска развития и течения М. Форма СС rs41279104 nNOS достоверно ассоциирована с пониженным риском резистентных форм М ($0,04$ vs $0,06$, $p<0,05$), редким наследственным анамнезом М ($0,73$ vs $0,82$, $p<0,05$), низкой частотой приступов ($8,9\pm4,5$ vs $10,6\pm9,4$ приступов в месяц, $p<0,01$) и сопутствующей фотофобии ($0,85$ vs $0,94$, $p<0,05$). Также в данной группе отмечается статистически достоверная меньшая частота жалоб на тревогу ($0,58$ vs $0,72$, $p<0,001$) и ниже значения уровня РТ ($39,8\pm10,6$ vs $45,7\pm8,6$ баллов, $p<0,05$) и когнитивно-аффективных проявлений депрессии

($8,6 \pm 5,6$ vs $10,4 \pm 7,3$ балла, $p < 0,05$) по шкале Спилбергера и Бека. Обратная динамика по этим показателям оказалась характерна при наличии Т аллеля rs41279104 nNOS (СТ) (Таблица 32). При этом отмечалось крайне редкая, всего у 1 пациента, встречаемость гомозиготной форме ТТ SNP rs41279104 nNOS.

Таблица 32 – Влияние полиморфизма rs41279104 nNOS1 на клинико-психологически характеристики пациентов с М и ЛИГБ (представлены достоверные ассоциации $p < 0,05$)

Характеристики / SNP	rs41279104 nNOS1 СС	rs41279104 nNOS1 СТ / ТТ
Частота резистентной формы мигрени	$0,04 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,02$
Частота наследственного анамнеза мигрени	$0,73 \pm 0,44$	$0,82 \pm 0,38$
Частота приступов мигрени в месяц	$8,9 \pm 4,5$	$10,6 \pm 9,4$
Частота фотофобии	$0,85 \pm 0,18$	$0,94 \pm 0,23$
Частота пульсирующего характера боли	$0,82 \pm 0,16$	$0,66 \pm 0,25$
Частота тревоги	$0,58 \pm 0,21$	$0,72 \pm 0,27$
Уровень РТ (баллы, шкала Спилбергера)	$39,8 \pm 10,6$	$45,7 \pm 8,6$
Уровень депрессии (баллы, когнитивно-аффективная субшкала тест Бека)	$8,6 \pm 5,6$	$10,4 \pm 7,3$

Изучение роли полиморфизма rs 2070744 гена eNOS3 выявило, что СС гомозиготный аллель данного SNP достоверно ассоциирован с ЭМ. Среди лиц, у которых был выявлен СС вариант полиморфизма rs 2070744 гена eNOS3, в 42 % случаев отмечалась М, что достоверно выше, чем при СТ и ТТ аллелях, где данный показатель составил 27 % ($p < 0,0001$). При этом частота ЭМ при СС варианте также была достоверно выше (31 %) в сравнении с 16 %, при наличии Т аллеля ($p < 0,001$). Ассоциация СС SNP rs 2070744 гена eNOS3 именно с эпизодической формой М подтверждается, что в данной группе пациентов достоверно меньше количество

таблеток используемых анальгетиков в месяц ($12,3 \pm 5,7$ vs $36,0 \pm 19,4$ баллов, $p < 0,01$), а также ниже частоты использования комбинированных кодеин содержащих обезболивающих средств ($0,15 \pm 0,6$ vs $0,32 \pm 0,3$ баллов, $p < 0,01$). Интересно, что для CC SNP rs 2070744 гена eNOS3 фотофобия ($0,96 \pm 0,21$ vs $0,86 \pm 0,34$ баллов, $p < 0,001$) и фонофобия ($1,0$ vs $0,81 \pm 0,16$ баллов, $p < 0,001$) были практически облигатными признаками мигренозного приступа в отличии от СТ и ТТ вариантов. Также следует отметить, что аллель ТТ rs 2070744 гена eNOS3 встречался крайне редко – всего у 2 человек.

7.7. Оценка роли ряда мутаций выбранных генов при лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени в сравнении с группой пациентов с эпизодической мигренью

Проводилось изучение роли ряда мутаций выбранных генов в формировании ЛИГБ по сравнению с группой пациентов с ЭМ. Анализ роли изучаемых генов при ЛИГБ в сравнении с пациентами с ЭМ выявил достоверные ассоциации (ANOVA тест, $p < 0,05$) полиморфизмов MTHFR rs1801133 ТТ, BDNF rs11030107 ТС (наличие аллеля С), DBH rs2097629 АА, TYMS R3/R3 с наличием лекарственного злоупотребления (Таблица 33). При этом уровень связи между генотипами ТС (наличие аллеля С) BDNF rs11030107, DBH rs2097629 АА и ЛИГБ увеличивался в группе пациентов с частотой ГБ 24 и больше дней в месяц и количеством принимаемых анальгетиков.

Установлено статически значимое снижение риска ЛИГБ у пациентов с мигренью и гетерозигот АТ замены rs2049046 в гене BDNF, что может указывать на протективную роль аллеля Т. Кроме того, защитное действие на развитие злоупотребления при наличии мигрени было выявлено у полиморфизмов DBH 2097629 GA (значимый аллель G), CCK rs11571842 GG, MTRR rs1801394 GG, eNOS rs2070744 CC (ANOVA тест, $p < 0,05$).

Таблица 33 – Генетические особенности пациентов с ЛИГБ в сравнении с эпизодической формой мигрени (ANOVA тест)

Ген	SNP	Генотипы Аллели	Частоты генотипов		P < 0,05	95 % ДИ
			ЛИГБ (n-45)	ЭМ (n-90)		
MTHFR	rs 1801133	TT	0,26*	0,14	p<0,05	0,13-0,39
		CT	0,37	0,46	-	0,35-0,51
		CC	0,37	0,4	-	0,3-0,47
BDNF	rs 11030107	CC	-	-	-	-
		CT	0,45*	0,23	p<0,05	0,25-0,57
			ЛИГБ (n-45)	ЭМ (n-90)		
		TT	0,55	0,77*	p<0,05	0,61-0,81
DBH	rs 2097629	AA	0,5*	0,2	p<0,05	0,31-0,61
		AG	0,33	0,66*	p<0,05	0,56-0,76
		GG	0,17	0,14	-	0,08-0,24
TYMS	-	R3/R3	0,43*	0,26	p<0,05	0,27-0,58
		R3/R2	0,43	0,55	-	0,42-0,6
		R2/R2	0,14	0,2	-	0,11-0,25
ССК	rs 11571842	GG	0,13	0,23*	p<0,05	0,14-0,32
		GA	0,54	0,46	-	0,38-0,68
		AA	0,33	0,32	-	0,24-0,4
MTRR	rs 1801394	GG	0,13	0,29*	p<0,05	0,19-0,38
		AG	0,74	0,6	-	0,5-0,87
		AA	0,13	0,11	-	0,04-0,24
eNOS	rs 2070744	CC	0,11	0,22*	p<0,05	0,13-0,3
		TC	0,89	0,77	-	0,75-0,98
		TT	0	0,01	-	0,00-0,03

Кроме того, был проведен генетический анализ пациентов с резистентной к терапии ЛИГБ. В ходе проведенного анализа установлено, что неблагоприятное течение ЛИГБ устойчивое к терапии и к частым рецидивам, достоверно ассоциировано (ANOVA тест, p<0,05) с генотипами AA rs 2049046 гена BDNF, DD rs 141116007 гена DBH, GT rs 1800908 гена ССКАR (аллель Т) и TT rs 1800857 гена ССКАR. Вышеуказанный спектр генов принимает участие в модуляции работы нейротрофического фактора мозга (BDNF), дофаминергической и холецистокининовой систем и является общим с группой пациентов с ЛИГБ вне зависимости от рефрактерности. Интересно, что кроме данного генетического

блока, у пациентов с резистентными формами заболевания выявляется достоверная связь между генетическим полиморфизмами участвующими в регуляции метаболизма глутамата MTDH rs 1835740 CC и серотонинергической трансмиссии TPH1 rs 1800532 CA (аллель A). Именно сочетание указанных генетических полиморфизмов является отличительным признаком пациентов с резистентной ЛИГБ, от общей группы пациентов с ЛИГБ и эпизодической мигрени.

Значимость выявленных ассоциаций подтверждает анализ возможного протективного действия на развитие рефрактерных форм ЛИГБ исследуемых генетических полиморфизмов. Достоверная взаимосвязь (ANOVA тест, $p < 0,05$) установлена для пациентов с ЭМ и редкими приступа с противоположными аллелями в генах: (аллель T) rs 2049046 BDNF, (аллель I) rs 141116007 DBH и (аллель T) MTDH rs 1835740 в сравнении с группой ЛИГБ (Таблица 34).

Таблица 34 – Ассоциация полиморфных вариантов исследуемых генотипов с рефрактерной ЛИГБ (ANOVA тест)

Ген	SNP	Генотипы Аллели	Частоты генотипов		P < 0,05	95 % ДИ
			Рефрактерная ЛИГБ (n-20)	Группа сравнения (n-119)		
BDNF	rs 2049046	AA	0,25*	0,1	$p < 0,05$	0,04-0,46
		AT	0,65	0,65	-	0,57-0,73
		TT	0,1	0,25*	$p < 0,05$	0,17-0,34
DBH	rs 141116007	DD	0,37*	0,16	$p < 0,05$	0,22-0,54
		ID	0,45	0,52	-	0,38-0,64
		II	0,18	0,32*	$p < 0,05$	0,24-0,41
CCKAR	rs 1800908	GG	0,65	0,9*	$p < 0,05$	0,85-0,96
		GT	0,25*	0,09	$p < 0,05$	0,04-0,46
		TT	0,1*	0,01	$p < 0,05$	0,03-1,4
CCKAR	rs 1800857	CC	0	0,1	-	0,02-0,18
		CT	0,07	0,25*	$p < 0,05$	0,16-0,33
		TT	0,93*	0,65	$p < 0,05$	0,77-1,08
MTDH	rs 1835740	CC	0,95*	0,7	$p < 0,05$	0,85-1,05
		CT	0,05	0,2*	$p < 0,05$	0,13-0,27
		TT	0	0,1	-	0,01-0,15
TPH1	rs 1800532	CC	0,15	0,45*	$p < 0,05$	0,32-0,5
		CA	0,55	0,4	-	0,31-0,79
		AA	0,3*	0,15	$p < 0,05$	0,04-0,46

Проведен анализ клинических и психофизиологических особенностей пациентов в группе ЛИГБ в зависимости от течения и генетического полиморфизма. У пациентов с ЛИГБ полиморфизм BDNF rs11030107 TC достоверно ассоциирован со следующими характеристиками (ANOVA, $p < 0,05$):

- Высокой частотой приема комбинированных кодеин-содержащих анальгетиков (48 % vs 26 %, $p=0,006$);
- Частотой фонофобии (94 % vs 81 %, $p=0,03$);
- Частотой аллодинии во время приступа (78 % vs 53 %, $p=0,001$);
- Количеством баллов по вопросу 5 ЛОЗ ($1,8 \pm 0,6$ vs $0,3 \pm 0,1$, $p=0,01$);
- Низким ответом на профилактическую терапию топираматом (2,2 vs 3,8, $p=0,009$) и СИОЗСН (1,0 vs 4,0, $p=0,002$) в сравнении с эпизодической мигренью
- Повышение общей амплитуды ответа N75-P100 ЗВП – ШП ($10,1 \pm 1,2$ мкВ vs $6,7 \pm 0,9$, $p < 0,001$) и снижение индекса габитуации в группе ЛИГБ в сравнении с группой контроля (Рисунок 29, Таблица 35).

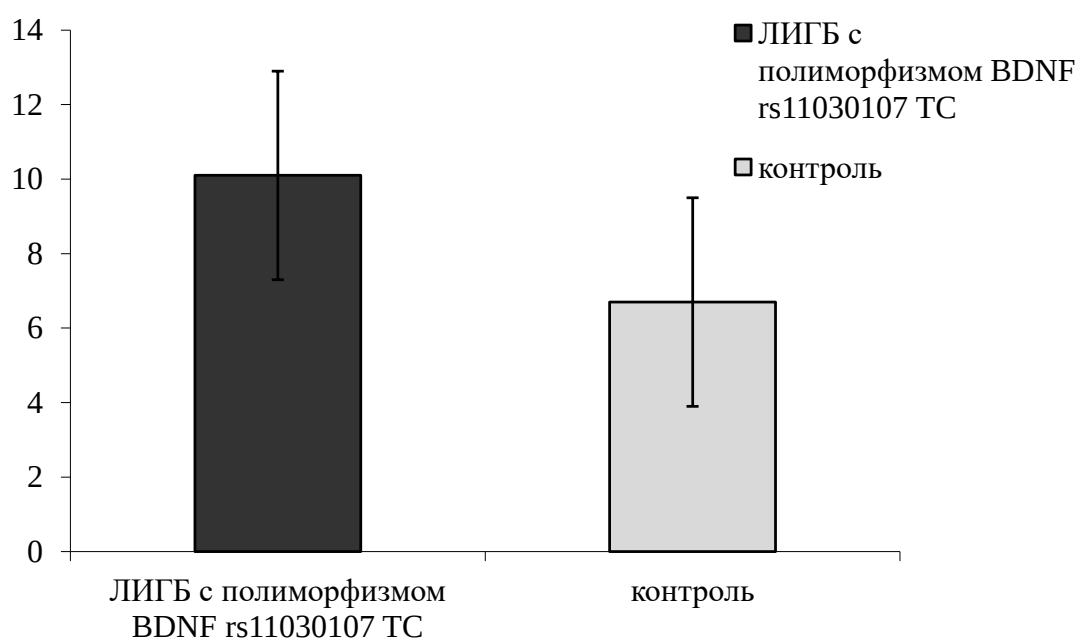


Рисунок 29 – Средние значения общих амплитуд N75/P100 RP-VEP в группе ЛИГБ с полиморфизмом BDNF rs11030107 TC и группе контроля

Таблица 35 – Динамика значения амплитуд N75/P100 RP-VEP (феномен габитуации) в группе ЛИГБ с полиморфизмом BDNF rs11030107 TC и группе контроля

	Серия 1	Серия 2	Серия 3	Серия 4	Серия 5	Индекс габитуации
Амплитуда N75/P100 (μV)						
BDNF rs11030107 TC	10,5 $\pm$ 0,8	9,8 $\pm$ 1,3	9,5 $\pm$ 1,1	9,4 $\pm$ 0,9	11,1 $\pm$ 1,4	+ 5,8 %
контроль	7,2 $\pm$ 0,9	7,1 $\pm$ 1,1	6,7 $\pm$ 0,8	6,5 $\pm$ 1,0	6,3 $\pm$ 0,8	- 12,5 %

7.8. Анализ роли полиморфизмов генов холицистокининергической системы (ССК, ССКАР, ССКВР) при лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени

С учетом важной роли холицистокининергической системы в регуляции метаболизма дофамина и патогенезе тревожных расстройств, проведен анализ ассоциаций полиморфизмов генов холецистокинина (ССК) и двух подтипов рецепторов к холецистокинину ССКАР и ССКВР с клиническими и психофизиологическими особенностями течения ЛИГБ.

Гомозиготная мутация GG rs 11571842 гена ССК была достоверно ассоциирована с отсутствием ЛИГБ и чаще выявлялась у пациентов с ЭМ без абзуса (0,23 $\pm$ 0,07 vs 0,13 $\pm$ 0,08, $p < 0,05$). При этом достоверных ассоциаций мутаций генов ССК с особенностями течения ЛИГБ выявлено не было.

В то же время выявлена достоверная связь ряда полиморфизмов рецепторов ССК подтипов А и В с общей группой ЛИГБ и с рефрактерной ЛИГБ. Однонуклеотидные полиморфизмы ССКАР rs1800908 GT, ССКАР rs1800857 CT и ССКВР rs1805000 CT достоверно чаще встречались у пациентов с ЛИГБ в сравнении с группой контроля без головной боли. При этом гомозиготы GG ССКАР rs1800908 и CC ССКВР rs1805000 достоверно ассоциированы с низким

риском развитием ЛИГБ и высокой частотой представленности в популяции лиц без головной боли (Таблица 36).

Таблица 36 – Ассоциация полиморфизмов генов CCKAR и CCKBR с ЛИГБ (ANOVA тест)

Ген / SNP / Генотипы	Частоты генотипов		95 % ДИ
CCKAR rs1800908 GG	0,77	0,95*	0,91-0,96
CCKAR rs1800908 GT	0,23*	0,05	0,05-0,28
CCKAR rs1800857 CT	0,24*	0,01	0,06-0,36
CCKBR rs1805000 CC	0,63	0,9*	0,87-0,96
CCKBR rs1805000 CT	0,37*	0,1	0,21-0,52

Наличие Т аллеля полиморфизма rs 1800908 гена CCKAR достоверно связано с резистентной формой ЛИГБ и практически не встречается у здоровых лиц. Устойчивая к лечению форма ЛИГБ также ассоциирована с ТТ аллелем в гомозиготном состоянии полиморфизма rs 1800857 гена CCKAR (Таблица 37).

Таблица 37 – Ассоциация полиморфизмов генов CCKAR и CCKBR с рефрактерной ЛИГБ (ANOVA тест)

Ген	SNP	Генотипы Аллели	Частоты генотипов		P < 0,05	95 % ДИ
			Рефрактерная ЛИГБ (n-20)	Группа сравнения (n-119)		
CCKAR	rs 1800908	GG	0,65	0,9*	p<0,05	0,85-0,96
		GT	0,25*	0,09	p<0,05	0,04-0,46
		TT	0,1*	0,01	p<0,05	0,03-1,4
CCKAR	rs 1800857	CC	0	0,1	-	0,02-0,18
		CT	0,07	0,25*	p<0,05	0,16-0,33
		TT	0,93*	0,65	p<0,05	0,77-1,08

Т аллель полиморфизма rs 1800908 CCKAR (GT и TT) достоверно чаще встречается при ЛИГБ.

ГЛАВА 8. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ СТРАТЕГИЙ ТЕРАПИИ И ТРАНСФОРМАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ И ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНИ

8.1. Оценка базовых клинико-психологических параметров пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью и хронической мигренью при различных стратегиях терапии

Из группы пациентов с ХМ и ЛИГБ ($n = 44$, средний возраст $45,02 \pm 13,4$ года) выделено несколько субгрупп для оценки эффективности используемых стратегий терапии. В первой подгруппе (Гр1, $n = 18$, средний возраст $42,1 \pm 12,5$ года) оценивалась терапевтическая стратегия А (отмена/ограничение использования анальгетиков с параллельным назначением профилактической терапии ХМ, без «детоксикационной» терапии), во-второй подгруппе (Гр2, $n = 26$, средний возраст $46,5 \pm 14,8$ года) анализировалась стратегия В (отмена/ограничение использования анальгетиков с параллельным назначением профилактической терапии ХМ и назначением «детоксикационной» терапии в течение 5-7 дней).

Стандартный вариант «детоксикационной» терапии ЛИГБ включал в себя использование регидратации, глюкокортикостероидов (дексаметазон 8-12 мг/сутки 5-7 дней и $MgSO_4$ 25 % 10,0 мл + физиологический раствор 200,0 мл, внутривенно капельно 5-7 дней). Во время периода отмены анальгетиков проводилась симптоматическая терапия головной боли отмены, нарушений сна, психоэмоциональных расстройств.

В ходе проведения анализа были выделены две дополнительные подгруппы пациентов с ХМ и ЛИГБ, с удавшейся одномоментной отменой препарата злоупотребления (ГрОО, $n=18$, средний возраст $40,1 \pm 10,7$) и с неполной отменой (ограничение использование не более 2 раз в неделю, ГрПО, $n=20$, средний возраст $46,1 \pm 13,4$ года). 6 пациентов продолжили приема используемых анальгетиков

(средний возраст $48,3 \pm 12,7$ года) без ограничения до 2 и менее доз в неделю, при этом они принимали профилактическую терапию.

Со всеми пациентами с ХМ и ЛИГБ проводилась разъяснительная беседа с обсуждением причин абзусной головной боли, хронизации мигрени, значение отмены анальгетиков, роли профилактического лечения.

В течение оценки профилактической терапии М и ЛИГБ пациенты были разделены методом случайной выборки на две группы: 1. динамическое наблюдение, в форме повторных консультаций через 3-6-12 месяцев (чаще/реже при необходимости), ($n = 21$). 2. динамическое наблюдение в форме повторных консультаций 3-6-12 месяцев (чаще/реже при необходимости) с возможностью обратной связи с лечащим доктором с помощью мессенджера и/или телефонного звонка, $n = 23$.

Средняя продолжительность ЛИГБ у пациентов с ХМ составила $7,3 \pm 3,2$ года. Основные анализируемые клинические и психофизиологические характеристики представлены в Таблицах 38 и 39.

Таблица 38 – Базовые клинические характеристики у пациентов с ХМ и ЛИГБ при различных стратегиях терапии

	Стратегия А Без курса «детоксикации»	Стратегия В С курсом «детоксикации»
Группа	$n = 18$	$n = 26$
Средний возраст (лет)	$42,1 \pm 12,5$	$46,5 \pm 14,8$
Пол	(13 женщин, 5 мужчин)	(20 женщин, 6 мужчин)
Средняя длительность М (лет)	$24,5 \pm 10,7$	$29,1 \pm 12,8$
Средняя длительность ЛИГБ (лет)	$6,8 \pm 3,1$	$7,7 \pm 3,5$
Число таблеток в день	$68,5 \pm 18,7$	$81,6 \pm 39,1$
Число дней с мигренью в месяц	$19,2 \pm 9,7$	$22,6 \pm 7,4$
Интенсивность головной боли (ВАШ, баллов)	$7,9 \pm 1,0$	$8,1 \pm 1,2$
Аллодиния да / нет	$n = 14/4$ (77,8 % / 22,2 %)	$n = 21/5$ (80,8 % / 19,2 %)
Абзусный препарат: триптаны	$n = 7$ (38,9 %)	$n = 9$ (34,6 %)

Продолжение Таблицы 38

	Стратегия А Без курса «детоксикации»	Стратегия В С курсом «детоксикации»
Комбинированные анальгетики	n – 8 (44,4 %)	n – 13 (50 %)
НПВП	n – 3 (16,7 %)	n – 4 (15,4 %)
Предшествующий опыт терапии да / нет	n – 15/3 (83,3 % пациентов имели опыт профилактической терапии)	n – 22/4 (84,6 % пациентов имели опыт профилактической терапии)
Эффективность ранее проводимой терапии (да/нет)	n – 8/7 (53,3 % / 46,7 %)	n – 10/11 (47,6 % / 52,4 %)
1 препарат	n – 3 (20 %)	n – 5 (22,7 %)
2 препарата	n – 7 (46,7 %)	n – 10 (45,5 %)
3 и более курса терапии	n – 5 (33,3 %)	n – 7 (31,8 %)
Текущая профилактическая терапия	n – 18	n – 26
БТА	n – 3 (16,7 %)	n – 4 (15,4 %)
Мат к CGRP	n – 8 (44,4 %)	n – 10 (38,5 %)
Топирамат	n – 4 (22,2 %)	n – 7 (26,9 %)
Амитриптилин / венлафаксин	n – 3 (16,7 %)	n – 5 (19,2 %)
Одномоментная полная отмена (да / нет)	n – 5 (27,7 %) / 9 (50 %)	n – 13 (50 %)* / 11 (42,3 %)
Не получилось ограничить использование анальгетиков	n – 4 (22,2 %)	n – 2 (7,7 %)
Примечание: *p < 0,01		

Таблица 39 – Исходные психологические параметры у пациентов с ХМ и ЛИГБ при различных стратегиях терапии

	Без курса «детоксикации»	С курсом «детоксикации»
Группа	n – 18	n – 26
Средний возраст	42,1±12,5	46,5±14,8
Пол	(13 женщин, 5 мужчин)	(20 женщин, 6 мужчин)
Реактивная тревожность (РТ) шкала Спилбергера	51,7±9,5	47,1±8,7
Личностная тревожность (ЛТ) шкала Спилбергера	52,0±8,4	48,2±8,7
Шкала Бека	17,5±8,9	19,7±7,8
НТ-6 баллы	64,7±11,1	70,3±9,7
ЛОЗ	16,4±3,7	17,6±3,2
Шкала оценка качества сна	13,8±5,8	14,9±6,7

Таким образом, группы пациентов, в которых использовались различные стратегии терапии (с и без детоксикации), достоверно не отличались между собой по возрасту, длительности анамнеза заболевания, основным клиническими и психологическим характеристикам.

При использовании стратегии А 27,8 % (n - 5) пациентов одномоментно отказались от применения абзусного препарата (АП), 50 % (n - 9) ограничили прием частотой не более 2 раз в неделю и 22,2 % (n - 4) не смогли отказаться от АП (Рисунок 30).

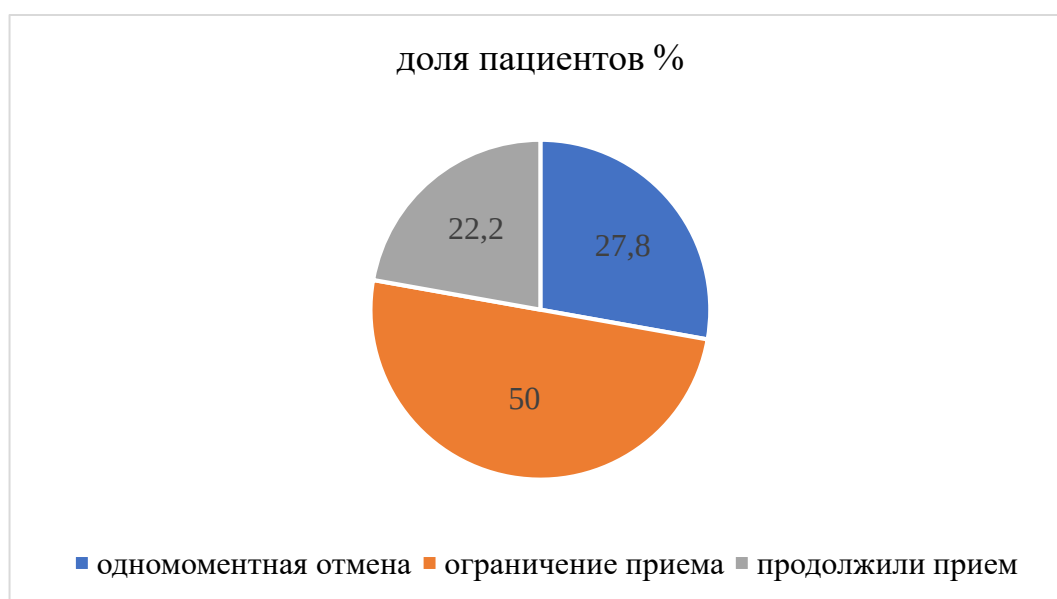


Рисунок 30 – Анализ терапевтической стратегии А при отмене абзусного препарата

В группе со стратегией В 50 % (n - 13) пациентов одномоментно остановила применение АП, 42,3 % (n - 11) - ограничили не более 2 раз в неделю и 7,7 % (n - 2) продолжили частой использование анальгетиков (Рисунок 31).

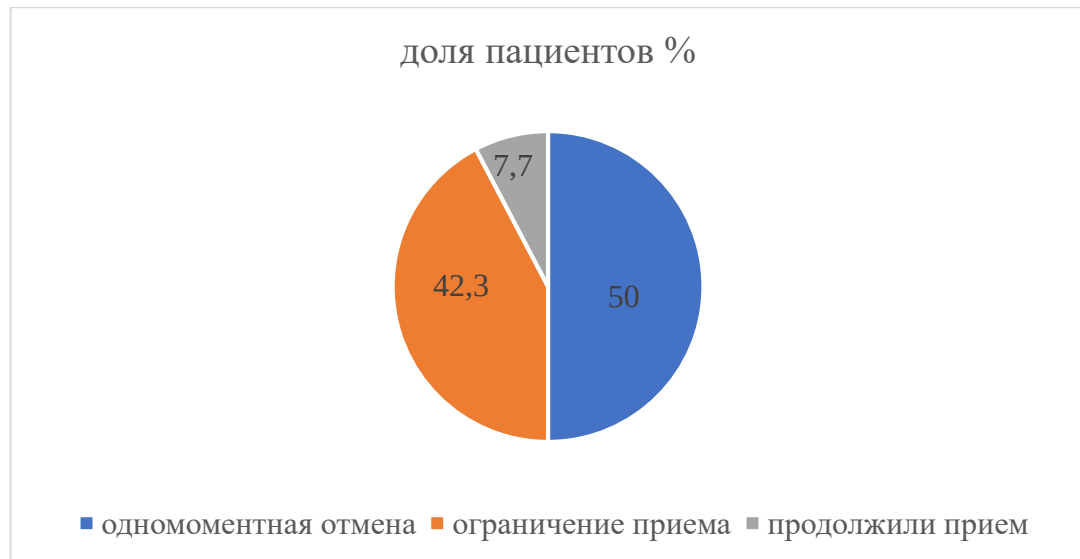


Рисунок 31 – Анализ терапевтической стратегии В при отмене абзусного препарата

В ходе анализа данных выявлено, что при использовании стратегии В (с детоксикацией) у достоверно большего числа пациентов получилось одномоментно отменить абзусный препарат (50 % vs 27,7, $p < 0,01$) в сравнении с применением стратегии А (без детоксикации). При этом при стратегии В всего 7,7 % пациентов не смогли отказаться от избыточного приема анальгетиков в первый месяц терапии, что также было статически меньше, чем при стратегии А (22,2 %) (Рисунок 32).

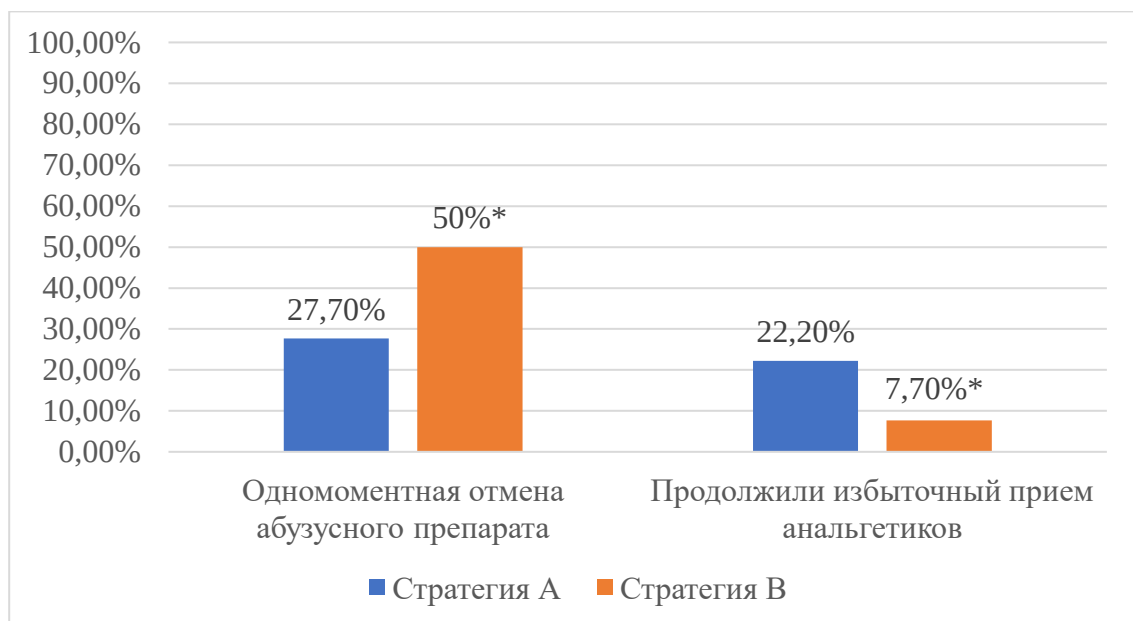


Рисунок 32 – Варианты отмены абзусного препарата при различных стратегиях терапии ($p < 0,01$)

Оценка основных клинико-психологических параметров при различных стратегиях терапии ХМ и ЛИГБ проводилась через 3, 6 и 12 месяцев от начала лечения. В ходе наблюдения по 1 пациенту из каждой группы выбыли из исследования, в группе А на 6 месяц оценки и в группе при анализе через 12 месяцев.

8.2. Оценка через 3 месяца терапии

8.2.1. Анализ трансформации лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени на фоне терапии через 3 месяца

В ходе анализа трансформации ХМ с ЛИГБ на фоне различных стратегий терапии установлено, что через 3 месяца от начала терапии в группе с использованием стратегии А у 66,7 % (n - 12) пациентов ХМ регрессировала в ЭМ (ЭМВЧ – 55,6 % (n - 10) и ЭМНЧ – 11,1 % (n - 2)). В 33,3 % случаев (n - 6) через 3 месяца сохранялась ХМ с ЛИГБ (Рисунок 33).

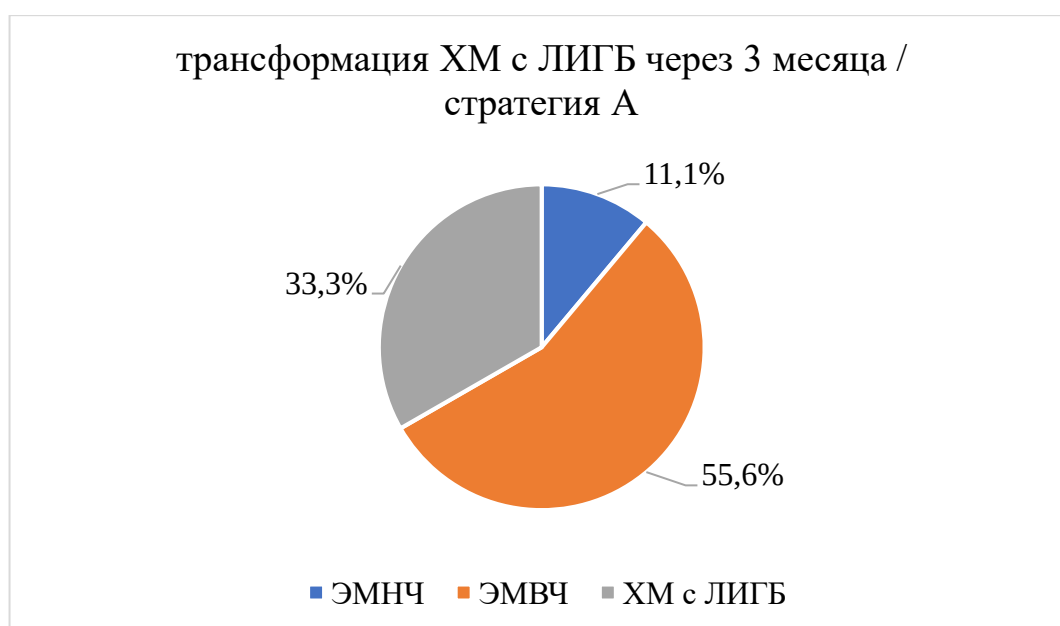


Рисунок 33 – Стратегия А, динамика через 3 месяца

В группе с использованием стратегии В через 3 месяца от начала терапии у 76,9 % пациентов ($n = 20$) отмечен переход ХМ в эпизодическую форму (ЭМНЧ - 19,2 % ($n = 5$), ЭМВЧ – 57,7 ($n = 20$)). Через 3 месяца ХМ с ЛИГБ сохранилась у 19,2 % пациентов ($n = 5$) и у одного пациента отмечалась ХМ без ЛИГБ (3,8 %) (Рисунок 34). Установлено, что в группе с использованием стратегии В достоверно меньше доля пациентов, у которых сохранялась ЛИГБ через 3 месяца по сравнению со стратегией А (19,2 %, $p < 0,05$).

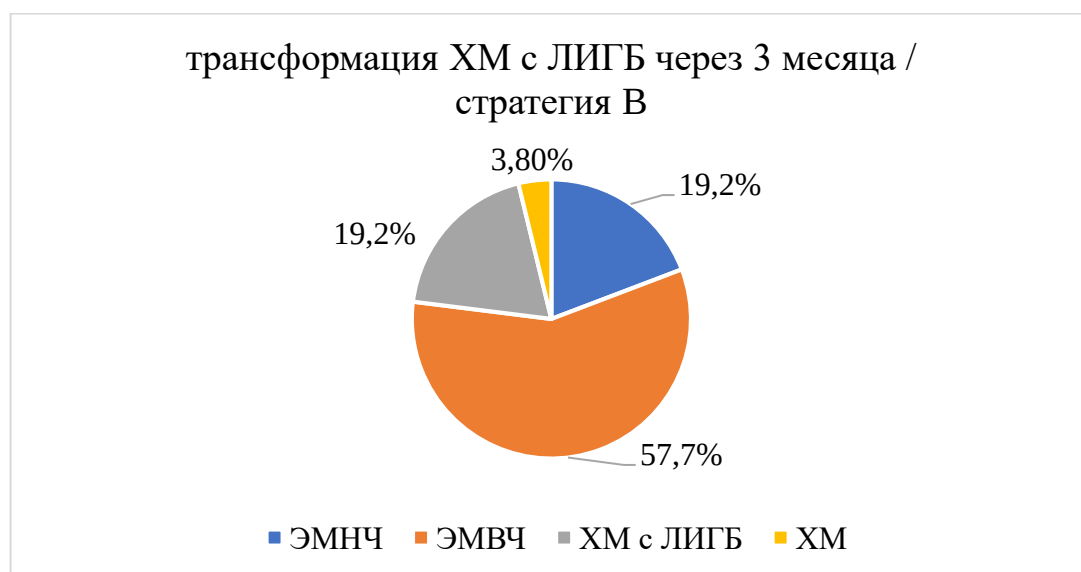


Рисунок 34 – Стратегия В, динамика через 3 месяца

Таким образом, через 3 месяца после начала терапии у пациентов из группы В достоверно реже сохранялась ЛИГБ, чем при использовании стратегии А (19,2 % vs 33,3 %, $p < 0,05$). При проведении многофакторного дисперсионного анализа выявлена достоверная ассоциация между одномоментной отменой АП и регрессом ЛИГБ через 3 месяца (mANOVA тест, $p < 0,05$). Также отмечена тенденция к ассоциации между ограничением приема анальгетиков и регрессом ЛИГБ. Кроме того, в группе с использованием на начальном этапе детоксикационной терапии (стратегия В) и при отказе или ограничении использования АП достоверно чаще через 3 месяца отмечался переход в ЭМНЧ в сравнении с группой А (19,2 % vs 11,1 %, $p < 0,05$). Продолжение использования АП достоверно ассоциировано с сохранением ХМ с ЛИГБ через 3 месяца от начала лечения (ANOVA тест, $p < 0,05$).

8.2.2. Анализ динамики основных клинико-психологических характеристик через 3 месяца

Через 3 месяца от начала терапии проведена оценка основных клинических характеристик, результатов оценки качества жизни, психологического тестирования и ЛОЗ в сравниваемых группах (Таблица 40).

Таблица 40 – Динамика основных клинико-психологических параметров при различных стратегиях терапии через 3 месяца

	Стратегия А Без курса «детоксикации»	Стратегия В С курсом «детоксикации»
Группа	n – 18	n – 26
Одномоментная отмена	27,8 % (n - 5)	50 % (n - 13)
Ограничение использования	50 % (n - 9)	42,3 % (n - 11)
Продолжили прием АП	22,2 % (n - 4)	7,7 % (n - 2)
Интенсивность головной боли (ВАШ, баллов)	7,9±1,0 до терапии 8,0±1,2 через 3 мес.	8,1±1,2 до терапии 8,2±1,7 через 3 мес.
Количество дней с мигренью в месяц	19,2±9,7 до терапии 16,7±10,4* через 3 мес.	22,6±7,4 до терапии 15,1±8,9* через 3 мес.
Аллодиния да / нет	n – 14/4 (77,8 % / 22,2 %) до терапии n – 10/8 (55,6 % / 44,4 %)* через 3 мес.	n – 21/5 (80,8 %/19,2 %) до терапии n – 14/12 (53,8 % / 46,2 %)* через 3 мес.
Реактивная тревожность (РТ) шкала Спилбергера	51,7±9,5 до терапии 45,2±8,9 через 3 мес.	47,1±8,7 до терапии 40,3±10,3 через 3 мес.
Личностная тревожность (ЛТ) шкала Спилбергера	52,0±8,4 до терапии 46,8±11,3 через 3 мес.	48,2±8,7 до терапии 41,4±9,5* через 3 мес.
Шкала Бека	17,5±8,9 до терапии 16,7±7,3 через 3 мес.	19,7±7,8 до терапии 14,1±9,3* через 3 мес.
НПТ-6 баллы	64,7±11,1 до терапии 61,5±12,8 через 3 мес.	70,3±9,7 до терапии 62,9±10,4* через 3 мес.
ЛОЗ	16,4±3,7 до терапии 13,3±5,1* через 3 мес.	17,6±3,2 до терапии 12,1±4,7* через 3 мес.

Таким образом, через 3 месяца терапии в обеих сравниваемых группах зафиксировано достоверное снижение частоты дней с мигрень в месяц, регресс

проявлений аллодинии и общего балла по ЛОЗ. При этом в группе с использованием стратегии В также отмечено достоверное уменьшение РТ и ЛТ, уровня выраженности депрессии, влияния ГБ на качество жизни (НІТ-6) в сравнении с исходными параметрами в данной подгруппе. Схожая тенденция отмечалась в группе А, но без статистически значимых отличий.

Качественный анализ ответов на вопросы ЛОЗ через 3 месяца терапии показал снижение влияния приема анальгетиков на пациентов во всех исследуемых группах, с достоверным отличием в группе с использованием стратегии В (Таблица 41). Результаты ответов по 3 («Вы чувствуете, что Ваша потребность принять обезболивающее слишком сильна, чтобы ее контролировать»), 4 («Вы планируете свой день с учетом приема анальгетиков») и 6 («Вы принимаете анальгетик утром, днем и вечером») вопросам опросника достоверно снизились через 3 месяца терапии с тенденцией к лучшей динамики в группе В. Если изначально большинство пациентов с ЛИГБ отвечали на вопросы №3, 4 и 6 ЛОЗ «часто» и «почти всегда», то через 3 месяца терапии преобладал ответ «иногда».

Таблица 41 – Анализ ответов на ЛОЗ в исследуемых группах пациентов через 3 месяца терапии (0 -никогда, 1 – иногда, 2 – часто, 3 – почти всегда)

Группа / Вопрос (ответ в баллах)	Стратегия А	Стратегия В
«Вы чувствуете, что Ваша потребность принять обезболивающее слишком сильна, чтобы ее контролировать»	1,9±0,7 до терапии 1,3±0,6* через 3 мес.	1,7±0,6 до терапии 1,0±0,4* через 3 мес.
«Вы планируете свой день с учетом приема анальгетиков»	1,7±0,9 до терапии 1,1±0,5* через 3 мес.	2,1±0,6 до терапии 0,9±0,7* через 3 мес.
«Вы принимаете анальгетик утром, днем и вечером»	2,3±0,7 до терапии 1,1±0,8* через 3 мес.	2,3±0,6 до терапии 0,7±0,9* через 3 мес.
Примечание: *p<0,05 в сравнении с исходным уровнем в группе до лечения		

8.3. Оценка результатов через 6 месяцев

8.3.1. Анализ трансформации лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени на фоне терапии через 6 месяцев

Анализ структуры ГБ через 6 месяцев от начала терапии выявил, что 29,4 % (n - 5) пациентов из группы «стратегия А» по-прежнему страдают ХМ с ЛИГБ, у 70,6 % (n – 12, и 1 пациент вышел из исследования на данном этапе анализа) зафиксирована ЭМ (52,9 % (n-9) – ЭМВЧ и 17,7 % (n-3) - ЭМНЧ) (Рисунок 35).

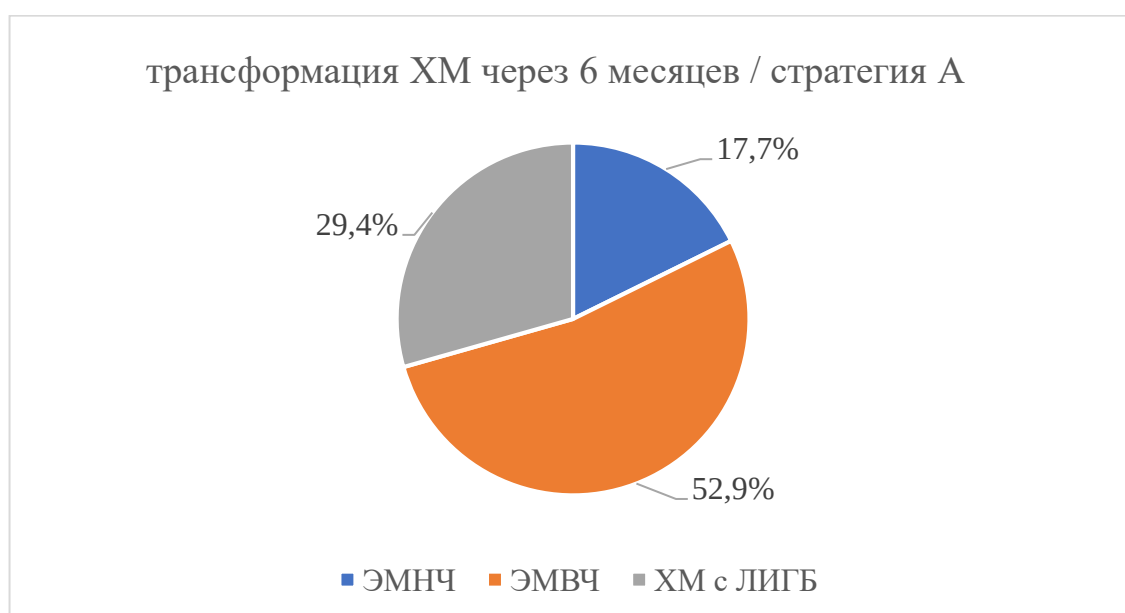


Рисунок 35 – Стратегия А, динамика через 6 месяцев

В группе с использованием стратегии В все пациенты продолжили наблюдение через 6 месяцев, в 15,4 % (n-4) случаев сохранялась ХМ с ЛИГБ, 84,6 % (n – 22) респондентов перешли в группу ЭМ, из которой у 57,7 % (n - 15) отмечена ЭМВЧ и у 26,9 % (n - 7) ЭМНЧ (Рисунок 36).

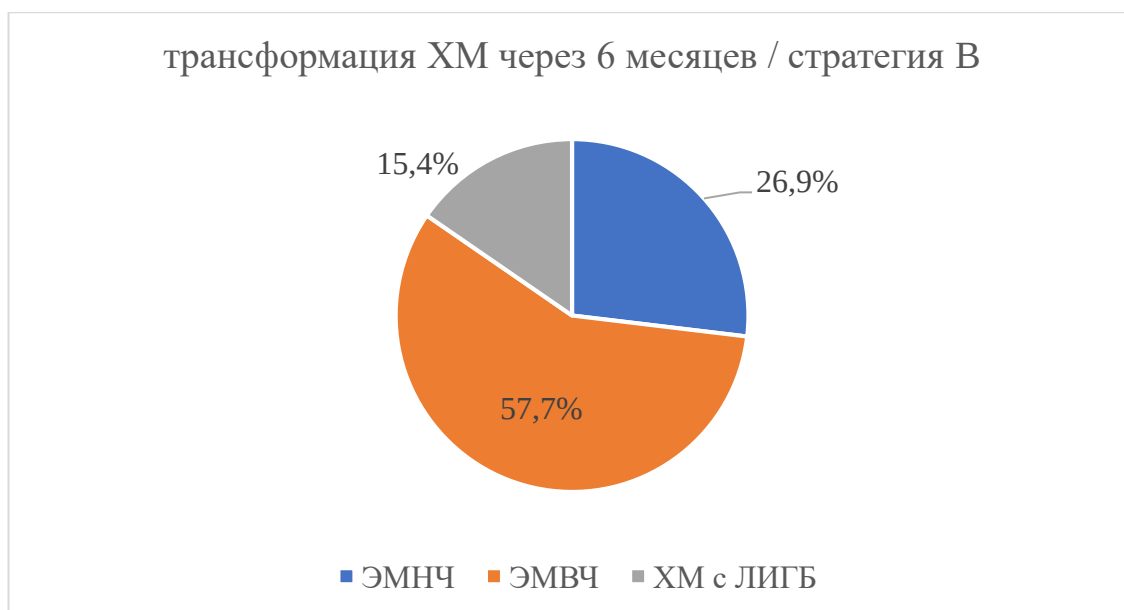


Рисунок 36 – Стратегия В, динамика через 6 месяцев

Через 6 месяцев после начала лечения сохранилась динамика, которая наблюдалась через 3 месяца. В группе «стратегия В» достоверно чаще отмечался регресс ЛИГБ и трансформация в ЭМ, чем в группе «стратегия А» (84,6 % vs 70,6 %, $p < 0,05$). Также в группе В реже сохранялась ХМ с ЛИГБ через 6 месяцев в сравнении группой А (15,4 % vs 29,4 %, $p < 0,05$). Результаты однофакторного дисперсионного анализа показали достоверную ассоциацию между отменой и ограничением АП и регрессом ЛИГБ через 6 месяцев (ANOVA тест, $p < 0,05$), данная ассоциация была более выраженной в группе с отменой АП. Но оба варианта – отмена и ограничение АП – положительно коррелировали с регрессом ЛИГБ (коэфф. корреляции 0,683 и 0,54 соответственно, $p < 0,05$). Кроме того, в группе с использованием на начальном этапе детоксикационной терапии (стратегия В) и при отказе или ограничении использования АП достоверно чаще через 3 месяца отмечался переход в ЭМНЧ в сравнении с группой А (26,9 % vs 17,7 %, $p < 0,05$). Продолжение использования АП достоверно ассоциировано с сохранением ХМ с ЛИГБ через 6 месяцев от начала лечения (mANOVA тест, $p < 0,05$).

8.3.2. Анализ динамики основных клинико-психологических характеристик через 6 месяцев

Через 6 месяцев повторно проведен анализ основных клинико-психологических характеристик в исследуемых группах (Таблица 42). В обеих группах сохранилась тенденция к регрессу частоты дней с мигренью, проявлений аллодинии, уровня РТ и ЛТ, проявлений депрессии (тест Бека) и баллов по ЛОЗ. Интересно, что в группе с использованием стратегии А не отмечалось достоверных отличий через 3 и 6 месяцев терапии по данным шкалы НИТ-6. При этом в подгруппе В выявлено достоверное снижение индекса влияния ГБ на повседневную активность (НИТ-6) через 3 ($62,9 \pm 10,4$) и 6 месяцев ($58,7 \pm 10,9$) лечения в сравнении с базовым уровнем до терапии ($70,3 \pm 9,7$). Через полгода наблюдения и лечения индекс НИТ-6 в группе В снизился ниже 60 ($58,7 \pm 10,9$), что указывает на регресс влияния ГБ на качество жизни с тяжелого (НИТ-6 более 60 баллов), до выраженного (НИТ-6 = 56-59 баллов). Анализ частоты встречаемости аллодинии во время приступа мигрени выявил значимое снижение данного феномена в обеих группах с более отчетливым регрессом в группе В через 6 месяцев терапии (группа В 30,8 % vs группа А 41,2 %).

Таблица 42 – Динамика основных клинико-психологических параметров при различных стратегиях терапии через 6 месяцев

	Стратегия А Без курса «детоксикации»	Стратегия В С курсом «детоксикации»
Группа	n – 17	n – 26
Одномоментная отмена	27,8 % (n - 5)	50 % (n - 13)
Ограничение использования	50 % (n - 9)	42,3 % (n - 11)
Продолжили прием АП	22,2 % (n - 4)	7,7 % (n - 2)
Интенсивность головной боли (ВАШ, баллов)	7,9 $\pm$ 1,0 до терапии 8,0 $\pm$ 1,2 через 3 мес. 7,9 $\pm$ 0,9 через 6 мес.	8,1 $\pm$ 1,2 до терапии 8,2 $\pm$ 1,7 через 3 мес. 8,0 $\pm$ 1,5 через 6 мес.
Количество дней с мигренью в месяц	19,2 $\pm$ 9,7 до терапии 16,7 $\pm$ 10,4* через 3 мес. 14,3 $\pm$ 11,2* через 6 мес.	22,6 $\pm$ 7,4 до терапии 15,1 $\pm$ 8,9* через 3 мес. 12,7 $\pm$ 9,1* через 6 мес.

Продолжение Таблицы 42

	Стратегия А Без курса «детоксикации»	Стратегия В С курсом «детоксикации»
Аллодиния (да / нет)	n – 14/4 (77,8 % / 22,2 %) до терапии n – 10/8 (55,6 % / 44,4 %) * через 3 мес. n – 7/10 (41,2 % / 58,8 %) * через 6 мес.	n – 21/5 (80,8 %/19,2 %) до терапии n – 14/12 (53,8 % / 46,2 %) * через 3 мес. n – 8/18 (30,8 % / 69,2 %) * ** через 6 мес.
Реактивная тревожность (РТ) шкала Спилбергера	51,7±9,5 до терапии 45,2±8,9 через 3 мес. 44,7±8,9* через 6 мес.	47,1±8,7 до терапии 40,3±10,3* через 3 мес. 41,4±9,3* через 6 мес.
Личностная тревожность (ЛТ) шкала Спилбергера	52,0±8,4 до терапии 46,8±11,3 через 3 мес. 43,6±10,1* через 6 мес.	48,2±8,7 до терапии 41,4±9,5* через 3 мес. 41,3±10,2* через 6 мес.
Шкала Бека	17,5±8,9 до терапии 16,7±7,3 через 3 мес. 14,8±6,5* через 6 мес.	19,7±7,8 до терапии 14,1±9,3* через 3 мес. 12,6±7,2* через 6 мес.
НПТ-6 баллы	64,7±11,1 до терапии 61,5±12,8 через 3 мес. 62,1±11,5 через 6 мес.	70,3±9,7 до терапии 62,9±10,4* через 3 мес. 58,7±10,9* через 6 мес.
ЛОЗ	16,4±3,7 до терапии 13,3±5,1* через 3 мес. 12,8±4,6* через 6 мес.	17,6±3,2 до терапии 12,1±4,7* через 3 мес. 10,6±3,8* через 6 мес.
Примечание: *p<0,05 при сравнении с исходным уровнем, **p<0,05 в сравнении с данными через 3 месяца		

Через 6 месяцев терапии сохранилась тенденция к снижению потребности к использованию анальгетиков без контроля (вопрос 3 ЛОЗ), влияния на повседневную активность (вопроса 4 ЛОЗ) и многократного приема обезболивающих в день (вопрос 6 ЛОЗ) (Таблица 43).

Таблица 43 – Анализ ответов на ЛОЗ в исследуемых группах пациентов через 6 месяцев терапии (0 -никогда, 1 – иногда, 2 – часто, 3 – почти всегда)

Группа / Вопрос (ответ в баллах)	Стратегия А	Стратегия В
«Вы чувствуете, что Ваша потребность принять обезболивающее слишком сильна, чтобы ее контролировать»	1,9±0,7 до терапии 1,3±0,6* через 3 мес. 1,2±0,7* через 6 мес.	1,7±0,6 до терапии 1,0±0,4* через 3 мес. 0,9±0,5* через 6 мес.
«Вы планируете свой день с учетом приема анальгетиков»	1,7±0,9 до терапии 1,1±0,5* через 3 мес. 1,3±0,4* через 6 мес.	2,1±0,6 до терапии 0,9±0,7* через 3 мес. 0,8±0,5* через 6 мес.
«Вы принимаете анальгетик утром, днем и вечером»	2,3±0,7 до терапии 1,1±0,8* через 3 мес. 1,1±0,7* через 6 мес.	2,3±0,6 до терапии 0,7±0,9* через 3 мес. 0,8±0,4* через 6 мес.
Примечание: *p<0,05 в сравнении с исходным уровнем в группе до лечения		

8.4. Оценка результатов в динамике через 12 месяцев

8.4.1. Анализ трансформации лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени на фоне терапии через 12 месяцев

Через 12 месяцев наблюдения от начала терапии в группе пациентов с использованием стратегии А более чем у трети пациентов 41,1 % (n - 7), по-прежнему, сохранялась ХМ, в 35,2 % случаев с ЛИГБ (n - 6) и у одного пациента без ЛИГБ (5,9 %). В 58,9 % (n - 10) случаев ХМ с ЛИГБ трансформировалась и сохранялась через 12 месяцев в виде ЭМ (ЭМВЧ – 41,2 %, ЭМНЧ – 17,7 %) (Рисунок 37).

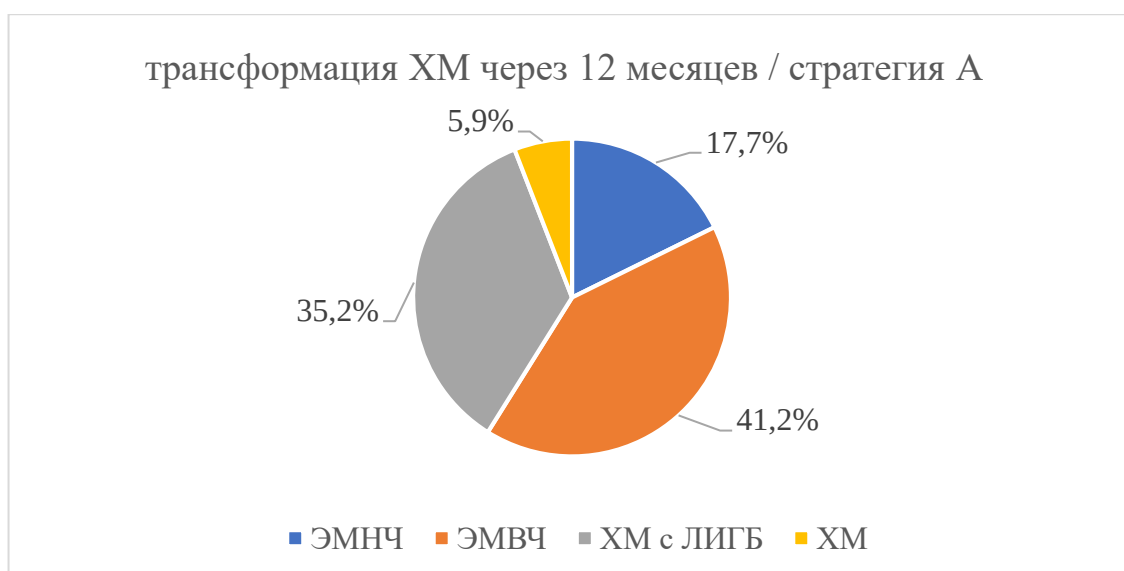


Рисунок 37 – Стратегия А, динамика через 12 месяцев

В группе пациентов с использованием стратегии В у 16,0 % (n - 4) сохранялась ХМ с ЛИГБ и у 84 % (n - 21) отмечалась трансформация и сохранение ЭМ (ЭМВЧ – 40 % и ЭМНЧ – 44 %) через 12 месяцев наблюдения (Рисунок 38).

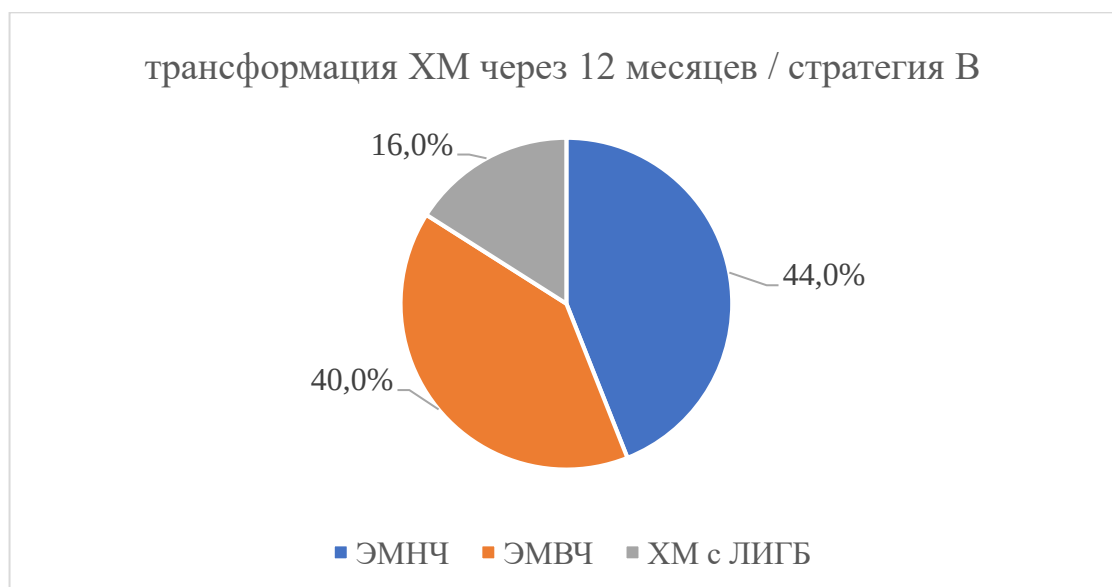


Рисунок 38 – Стратегия В, динамика через 12 месяцев

Таким образом, через 12 месяцев терапии отмечались значимые отличия по трансформации ХМ с ЛИГБ в различные формы ЭМ в зависимости от первоначальных стратегий терапии. Проведение детоксикационной терапии в

начале лечения с отменой или ограничением приема АП достоверно ассоциировано с трансформацией ХМ с ЛИГБ в ЭМ (через 12 месяцев ЭМ – 84 %, ХМ с ЛИГБ – 16 %) в сравнении со стратегией А, без детоксикационной терапии (через 12 месяцев ЭМ – 58,9 %, ХМ с ЛИГБ – 35,2 %, $p<0,001$). Также группы значительно отличались по частоте перехода ХМ в ЭМНЧ (через 12 месяцев ЭМНЧ – 44 % стратегия В vs 17,7 % стратегия А, $p<0,01$).

8.4.2. Анализ динамики основных клинико-психологических характеристик через 12 месяцев

Через 12 месяцев выполнен заключительный анализ основных клинических и психологических характеристик в сравниваемых группах с различными исходными стратегиями терапии ЛИГБ (Таблица 44).

По окончании 1 года наблюдения с учетом эволюции мигрени в сравниваемых группах отмечена разнонаправленная динамика основных изучаемых клинико-психологических параметров. В группе В через 12 месяцев у 16 % (n-4) пациентов сохранялась ХМ с ЛИГБ, в 86 % случаев (n - 21) отмечена трансформация в ЭМ, при этом у 44 % (n - 11) в ЭМНЧ. В группе А у 41,1 % (n - 7) пациентов через 12 месяцев фиксировалась ХМ, 35,2 % (n - 6) ХМ с ЛИГБ и только в 58,9 % (n - 10) ЭМ (17,7 % - ЭМНЧ). Отличная динамика эволюции мигрени в сравниваемых группах может объяснять полученные различия через 12 мес. Между группами А и В выявлены достоверные различия ($p<0,05$) по показателям частоты мигрени в месяц ($16,5\pm10,7$ vs $10,2\pm8,7$), частоте аллодинии (47,1 % vs 24 %), параметрам ЛТ ($45,6\pm9,4$ vs $39,8\pm9,6$) и уровню депрессии ($14,2\pm8,3$ vs $11,6\pm6,7$), а также данным НИТ-6 ($63,4\pm12,1$ vs $58,1\pm9,3$) и ЛОЗ ($14,1\pm3,9$ vs $9,8\pm4,1$). Таким образом, в группе А отмечается ухудшение течения М через 12 месяцев наблюдения в сравнении с данными через 3 и 6 месяцев. В группе В, наоборот, сохраняется тренд на постепенную трансформацию ХМ в ЭМ с улучшением основных клинико-психологических параметров [15].

Таблица 44 – Динамика основных клинико-психологических параметров при различных стратегиях терапии через 12 месяцев

	Стратегия А Без курса «детоксикации»	Стратегия В С курсом «детоксикации»
Группа	n – 17	n – 25
Одномоментная отмена	27,8 % (n - 5)	50 % (n - 13)
Ограничение использования	50 % (n - 9)	42,3 % (n - 11)
Продолжили прием АП	22,2 % (n - 4)	7,7 % (n - 2)
Интенсивность головной боли (ВАШ, баллов)	7,9±1,0 до терапии 8,0±1,2 через 3 мес. 7,9±0,9 через 6 мес. 7,7±1,7 через 12 мес.	8,1±1,2 до терапии 8,2±1,7 через 3 мес. 8,0±1,5 через 6 мес. 7,8±1,3 через 12 мес.
Количество дней с мигренью в месяц	19,2±9,7 до терапии 16,7±10,4* через 3 мес. 14,3±11,2* через 6 мес. 16,5±10,7* через 12 мес.	22,6±7,4 до терапии 15,1±8,9* через 3 мес. 12,7±9,1* через 6 мес. 10,2±8,7* # через 12 мес.
Аллодиния да / нет	n – 14/4 (77,8 % / 22,2 %) до терапии n – 10/8 (55,6 % / 44,4 %) * через 3 мес. n – 7/10 (41,2 % / 58,8 %) * через 6 мес. n – 8/9 (47,1 % / 52,9 %) * через 12 мес.	n – 21/5 (80,8 % / 19,2 %) до терапии n – 14/12 (53,8 % / 46,2 %) * через 3 мес. n – 8/18 (30,8 % / 69,2 %) * * * через 6 мес. n – 6/19 (24,0 % / 76,0 %) * * * # через 12 мес.
Реактивная тревожность (РТ) шкала Спилбергера	51,7±9,5 до терапии 45,2±8,9 через 3 мес. 44,7±7,5* через 6 мес. 45,8±9,1* через 12 мес.	47,1±8,7 до терапии 40,3±10,3* через 3 мес. 41,4±9,3* через 6 мес. 42,6±8,8* через 12 мес.
Личностная тревожность (ЛТ) шкала Спилбергера	52,0±8,4 до терапии 46,8±11,3 через 3 мес. 43,6±10,1* через 6 мес. 45,6±9,4* через 12 мес.	48,2±8,7 до терапии 41,4±9,5* через 3 мес. 41,3±10,2* через 6 мес. 39,8±9,6* # через 12 мес.
Шкала Бека	17,5±8,9 до терапии 16,7±7,3 через 3 мес. 14,8±6,5* через 6 мес. 14,2±8,3* через 12 мес.	19,7±7,8 до терапии 14,1±9,3* через 3 мес. 12,6±7,2* через 6 мес. 11,6±6,7* * * # через 12 мес.

Продолжение Таблицы 44

	Стратегия А Без курса «детоксикации»	Стратегия В С курсом «детоксикации»
НІТ-6 баллы	64,7±11,1 до терапии 61,5±12,8 через 3 мес. 62,1±11,5 через 6 мес. 63,4±12,1 через 12 мес.	70,3±9,7 до терапии 62,9±10,4* через 3 мес. 58,7±10,9* через 6 мес. 58,1±9,3 * # через 12 мес.
ЛОЗ	16,4±3,7 до терапии 13,3±5,1* через 3 мес. 12,8±4,6* через 6 мес. 14,1±3,9* через 12 мес.	17,6±3,2 до терапии 12,1±4,7* через 3 мес. 10,6±3,8* через 6 мес. 9,8±4,1* ** # через 12 мес.
Примечание: *p<0,05 при сравнении с исходным уровнем, **p<0,05 в сравнении с данными через 3 месяца, #p<0,05 в сравнении между группами через 12 месяцев		

Через 12 месяцев терапии сохранилась тенденция к снижению потребности к использованию анальгетиков без контроля (вопрос 3 ЛОЗ), влияния на повседневную активность (вопроса 4 ЛОЗ) и многократного приема обезболивающих в день (вопрос 6 ЛОЗ) в группе с использованием стратегии В и обратная динамика с ухудшением результатов в группе А (Таблица 45). Через 12 месяцев терапии и наблюдения выявлено, что в группе А пациенты хуже контролируют потребность в приеме анальгетиков (вопрос 3 ЛОЗ 1,4±0,5 vs 0,7±0,4), чаще планируют свой день с учетом использования обезболивающих (вопрос 4 ЛОЗ 1,5±0,6 vs 0,9±0,6) и чаще отмечают дни с многократным приемом анальгетиков (вопрос 6 ЛОЗ 1,4±0,6 vs 0,6±0,5) в сравнении с подгруппой В (p<0,05). В то же время следует отметить, что анализируемые параметры ЛОЗ в группе А через 12 месяцев были достоверно лучше в сравнении с исходными данными (Таблица 45).

Таблица 45 – Анализ ответов на ЛОЗ в исследуемых группах пациентов через 12 месяцев терапии (0 -никогда, 1 – иногда, 2 – часто, 3 – почти всегда)

Группа / Вопрос (ответ в баллах)	Стратегия А	Стратегия В
«Вы чувствуете, что Ваша потребность принять обезболивающее слишком сильна, чтобы ее контролировать»	1,9±0,7 до терапии 1,3±0,6* через 3 мес. 1,2±0,7* через 6 мес. 1,4±0,5* через 12 мес.	1,7±0,6 до терапии 1,0±0,4* через 3 мес. 0,9±0,5* через 6 мес. 0,7±0,4* # через 12 мес.
«Вы планируете свой день с учетом приема анальгетиков»	1,7±0,9 до терапии 1,1±0,5* через 3 мес. 1,3±0,4* через 6 мес. 1,5±0,6 через 12 мес.	2,1±0,6 до терапии 0,9±0,7* через 3 мес. 0,8±0,5* через 6 мес. 0,9±0,6* # через 12 мес.
«Вы принимаете анальгетик утром, днем и вечером»	2,3±0,7 до терапии 1,1±0,8* через 3 мес. 1,1±0,7* через 6 мес. 1,4±0,6* через 12 мес.	2,3±0,6 до терапии 0,7±0,9* через 3 мес. 0,8±0,4* через 6 мес. 0,6±0,5* # через 12 мес.
Примечание: *p<0,05 в сравнении с исходным уровнем в группе до лечения, #p<0,05 в сравнении между группами через 12 месяцев		

8.5. Сравнительный анализ эффективности различных вариантов отказа от избыточного использования анальгезирующих препаратов (полной отмены, ограничение приема и продолжение использования) на трансформацию лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени

Из 44 пациентов с ХМ и ЛИГБ 18 человек смогли одномоментно отменить прием АП (40,9 %), 20 ограничили использование не более 2 стандартных дозировок в неделю (45,5 %) и 6 продолжили прием анальгетиков без значимого сокращения (13,6 %). В общей группе (n=44) ХМ с ЛИГБ 40,9 % (n – 18) не получали курс «детоксикационной» терапии, у 59,1 % (n - 26) пациентов применяли «медикаментозный мост».

Проведена оценка динамики частоты дней с мигренью через 3, 6 и 12 месяцев, а также варианты трансформации ХМ с ЛИГБ в зависимости от вариантов отказа от АП. С использованием многофакторного дисперсионного анализа проводилась

оценка факторов, ассоциированных с трансформацией ХМ на фоне различных вариантов отмены/ограничения АП.

Изменение частоты дней с мигренью в месяц анализировалось в сравнении в 3 группах пациентов: 1. Одномоментная полная отмена (ОО) АП (n - 18), 2. Ограничение использования (ОИ) АП не более 2 раз в месяц (n - 20), 3. Использование АП более 2 раз в неделю (несостоявшаяся отмена, НО) (n - 6).

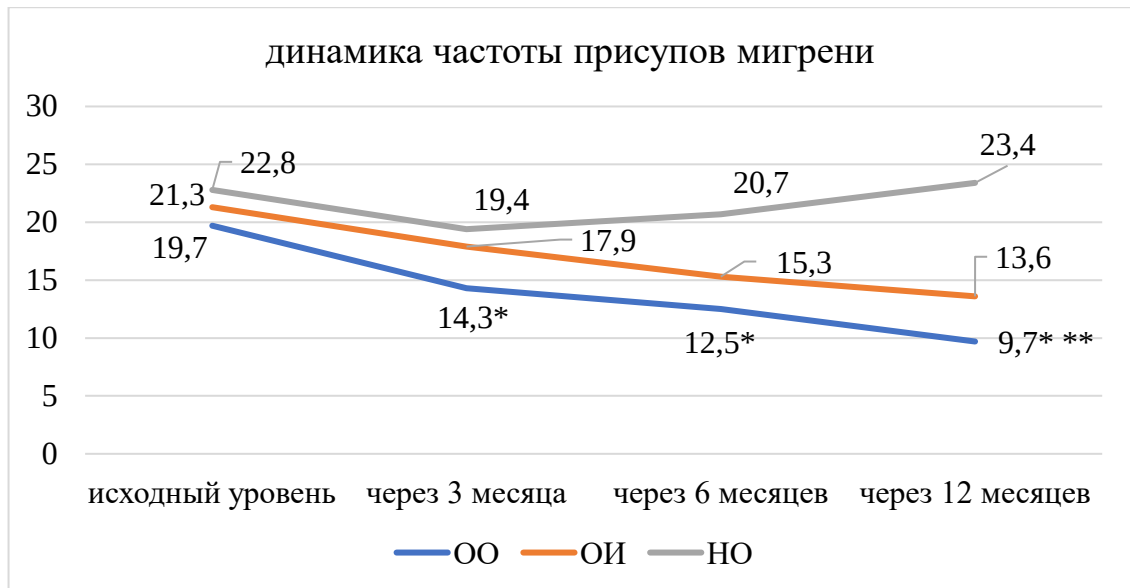
Исходный уровень частоты мигрени составил $19,7 \pm 8,7$ дня в месяц в группе ОО, $21,3 \pm 7,4$ при ОИ и $22,8 \pm 8,1^*$ при НО. Таким образом, частота дней с М в месяц была выше в группе с неудавшейся отменой АП (Таблица 46).

В группе пациентов с одномоментной полной отменой АП через 3 месяца от начала терапии отмечалось достоверное снижение частоты дней с мигренью в месяц до $14,3 \pm 7,1$, $p < 0,01$ в сравнении с исходным уровнем $19,7 \pm 8,7$. В данной группе сохранился тренд на снижение частоты дней с мигренью через 6 ($12,5 \pm 6,4$) и 12 месяцев ($9,7 \pm 6,1$, $p < 0,01$ в сравнении с исходным уровнем и через 3 месяца терапии) наблюдения и терапии.

Таблица 46 – Изменение частоты дней с М в сравниваемых группах в зависимости от типа отмены/ограничения АП

Группа / период наблюдения	Исходный уровень	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
ОО (одномоментная отмена)	$19,7 \pm 8,7$	$14,3 \pm 7,1$	$12,5 \pm 6,4$	$9,7 \pm 6,1$
ОИ (ограничение использования)	$21,3 \pm 7,4$	$17,9 \pm 6,9$	$15,3 \pm 6,2$	$13,6 \pm 5,8$
НИ (неудавшаяся отмена)	$22,8 \pm 8,1$	$19,4 \pm 6,8$	$20,7 \pm 8,0$	$23,4 \pm 7,3$

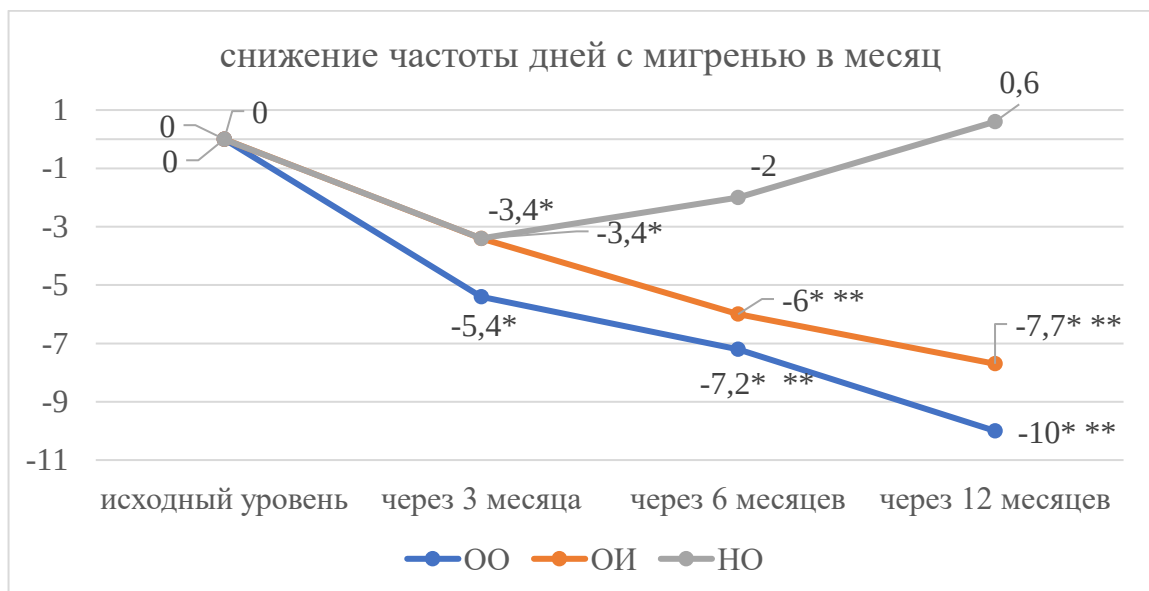
При ОИ также отмечалась значимая динамика по снижению средней частоты дней с мигренью (исходный уровень - $21,3 \pm 7,4$, через 3 месяца - $17,9 \pm 6,9$, через 6 месяцев - $15,3 \pm 6,2$, через 12 месяцев - $13,6 \pm 5,8$) (Таблица 46). Однако тенденция к снижению частоты дней с М при ОИ была несколько менее выражена в сравнении с ОО, достоверные отличия между группами отмечены только в точке через 12 месяцев (Рисунок 39). В группе пациентов с неудавшейся отменой АП не отмечалось достоверного снижения среднего уровня частоты М.



Примечание: * $p < 0,01$ в сравнении с НО, ** $p < 0,05$ в сравнении с ОИ

Рисунок 39 – Сравнительный анализ изменений частоты М в зависимости от вариантов отмены АП

В ходе исследования проводился анализ динамики снижения среднего числа дней с М в месяц в сравниваемых группах через 3, 6 и 12 месяцев, результаты представлены на графике (Рисунок 40).



Примечание: * $p < 0,01$ в сравнении с исходным уровнем в своей группе, ** $p < 0,01$ в сравнении с группой НО

Рисунок 40 – Динамика снижения частоты М при различных вариантах отмены АП

В группах с одномоментной полной отменой АП и ограничением применения АП (не более 2 раз в неделю) отмечалась схожая достоверная динамика снижения числа дней с мигренью с улучшением показателей постепенно от 3-го к 12-му месяцу наблюдения (Рисунок 40). Важно отметить, что достоверных различий между данным группами выявлено не было, но более отчётливая тенденция к регрессу количества дней с М зафиксирована в группе ОО. Следует отметить, что все пациенты в начале лечения получали различные варианты профилактической терапии и частично курс «детоксикации». Эти факты могут объяснять динамику достоверного регресса числа дней с мигренью в группе пациентов, который продолжили прием АП (НО) в первые 3 месяца от начала терапии. Однако в точках контроля через 6 и 12 месяцев снижение числа дней с М было статистически значимо в группах ОО и ОИ в сравнении с НО, где к 12-му месяцу отмечался возврат частоты М к исходному уровню.

8.6. Анализ трансформации лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени в зависимости от вариантов отмены абзусного препарата и профилактического лечения через 3, 6 и 12 месяцев

При оценке эволюции М через 3 месяца от начала терапии и наблюдения выявлено, что ХМ с ЛИГБ продолжает оставаться у 11,1 % (n - 2) в группе ОО, 25 % (n - 5) при ОИ и 66,7 % (n - 4) при несостоявшейся отмене АП (Рисунок 41). У одного пациента при ОИ отмечалась ХМ без ЛИГБ. Трансформация ХМ с ЛИГБ в ЭМВЧ зафиксирована у 66,7 % (n - 12) при ОО, 55 % (n - 11) при ОИ и в 33,3 % случаев (n - 2) в группе НО. При этом переход в ЭМНЧ отмечался у 22,2 % (n - 4) пациентов при ОО, 15 % (n - 3) при ОИ. Без отмены АП случаев трансформации ХМ с ЛИГБ в ЭМНЧ не зафиксировано.

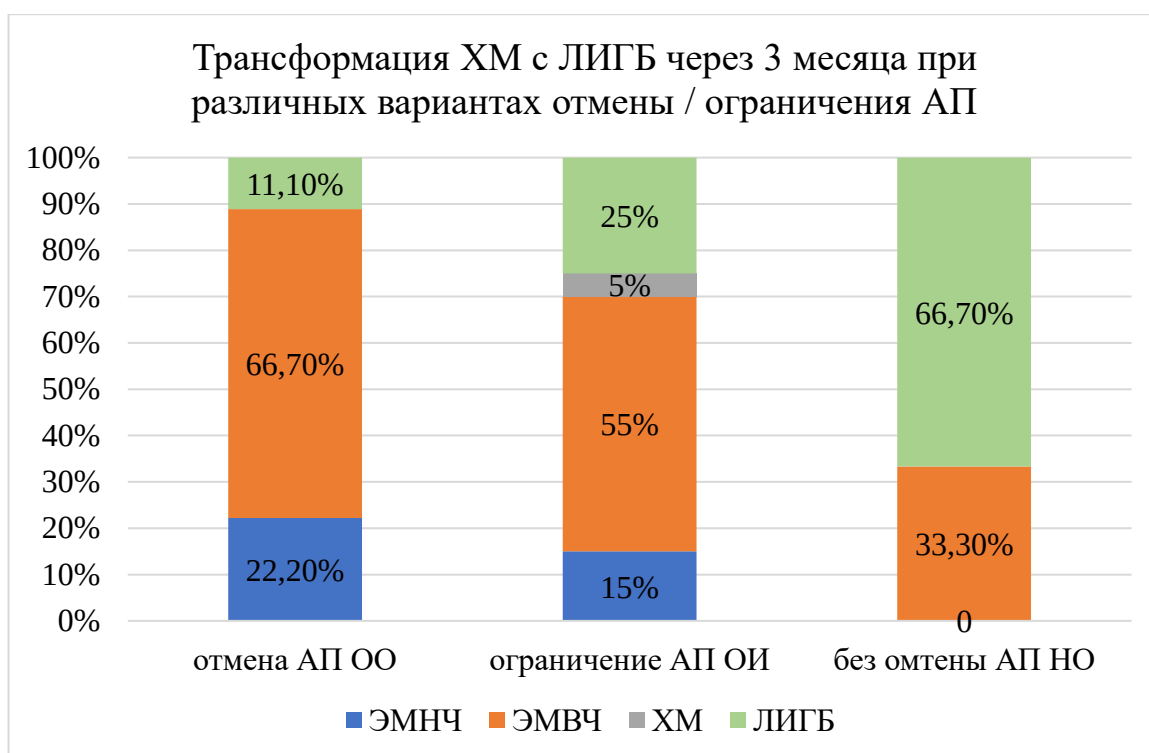


Рисунок 41 – Трансформация ХМ с ЛИГБ через 3 месяца в зависимости от вариантов отмены/ограничения АП

Таким образом, через 3 месяца трансформация ХМ в ЭМ отмечалась у большей доли пациентов при ОО (88,9 %, n - 14), в сравнении с ОИ (70 %, n - 14) и без отмены АП (33,3 %, n - 4). Только у 2 пациентов (11,1 %) в группе ОО через 3 месяца сохранилась ЛИГБ с комбинацией абзусных препаратов, что достоверно (ANOVA тест, $p < 0,05$) меньше, чем при ОИ (25 %) и неудавшейся отмене (66,7 %).

Через 6 месяцев после начала терапии и наблюдения ХМ с ЛИГБ сохранялась у 1 пациента (5,6 %) с ОО и у 10,5 % (n - 2) при ОИ. При этом у всех пациентов, которые не отменили и не ограничили использование АП, через 6 месяцев отмечалась ХМ с ЛИГБ (100 %, n – 6) (Рисунок 42). Трансформация в ЭМВЧ и ЭМНЧ выявлена в 61,1 % и 33,3 % случаев в группе ОО и 68,4 % и 21,1 % соответственно при ОИ, достоверных различий между данными группами не выявлено. Таким образом, в группах полной отмены и ограничения использования АП через 6 месяцев отмечается нарастание пропорции пациентов, перешедших в группу ЭМ с увеличением доли ЭМНЧ [16, 57].

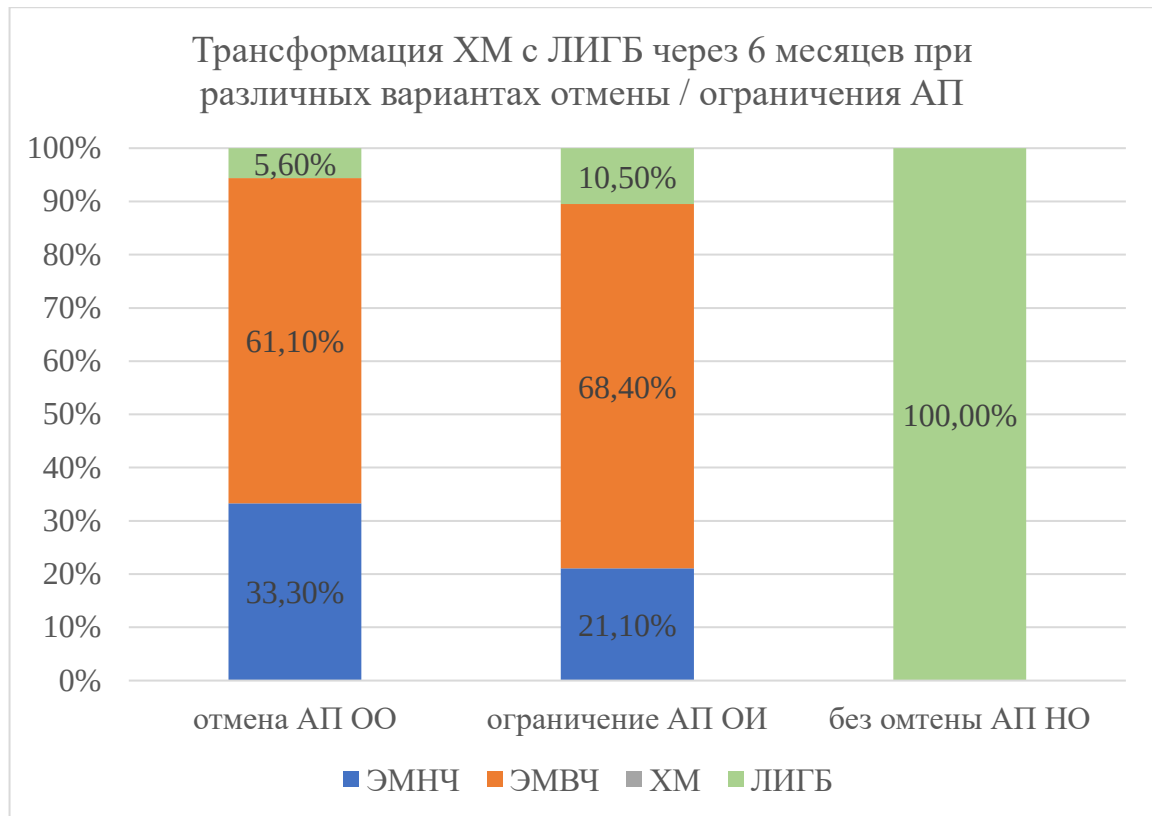


Рисунок 42 – Трансформация ХМ с ЛИГБ через 6 месяцев в зависимости от вариантов отмены/ограничения АП

Сохранение динамики по увеличению доли ЭМНЧ отмечено к 12-му месяцу наблюдения и терапии (Рисунок 43). Среди пациентов с ОО через 12 месяцев 44,4 % перешли в форму ЭМНЧ, 50 % в ЭМВЧ и у 5,6 % фиксировалась ХМ без ЛИГБ. В группе ОИ в 33,3 % случаев выявлена трансформация в ЭМНЧ, 44,5 % в ЭМВЧ и у 22,2 % через 12 месяцев диагностирована ХМ с ЛИГБ. У пациентов, которые исходно не смогли отменить или значимо ограничить АП, через 12 месяцев по-прежнему диагностировалась ХМ с ЛИГБ (100 %).

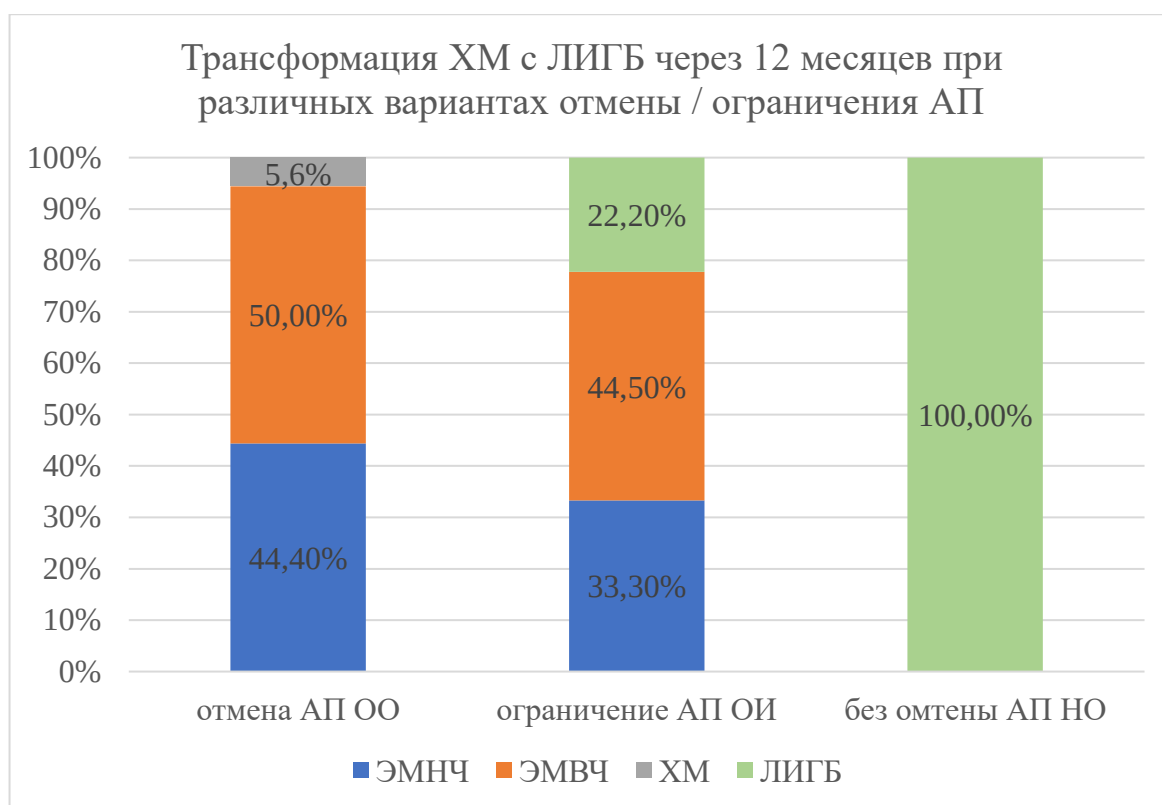


Рисунок 43 – Трансформация ХМ с ЛИГБ через 12 месяцев в зависимости от вариантов отмены/ограничения АП

Выполнена оценка результатов опроса пациентов по эффективности проводимой профилактической терапии. Оценка проводилась по 5-балльной шкале общего клинического впечатления пациента, где 0 – нет эффекта, 5 – выраженное улучшение. Не установлено достоверных отличий в различных группах профилактического лечения, все варианты терапии (топирамат $3,2 \pm 1,1$, ботулинический токсина типа А $3,0 \pm 1,5$ и антиCGRP мАТ $3,5 \pm 1,2$) были сопоставимы, с некоторой тенденцией к более высокой оценке в группе антиCGRP мАТ.

ГЛАВА 9. РЕЗУЛЬТАТЫ ПОИСКА ПРЕДИКТОРОВ ТРАНСФОРМАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ С ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНЬЮ

При изучении эволюции и трансформации ХМ с ЛИГБ выделены клинические, генетические, психоэмоциональные, личностные и нейрофизиологические кластеры факторов, ассоциированных с различным течением заболевания.

9.1. Оценка клинических предикторов, ассоциированных с неблагоприятным течением лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени

Высокий исходный уровень частоты М, количество принимаемых анальгетиков, частый рецидив приступа М, низкий уровень эффективности острой терапии (триптанов и комбинированных анальгетиков) и профилактической терапии (амитриптилина, топирамата, МАТ к CGRP), высокие баллы по шкале ННТ-6 и частота развития аллодинии достоверно ассоциированы с резистентностью ХМ с ЛИГБ (Таблица 47).

Таблица 47 – Клинические факторы, ассоциированные с резистентным течением ХМ с ЛИГБ

Факторы	Параметры		Р < 0,05 (ANOVA тест)	95 % ДИ
	Резистентная ЛИГБ (n-10)	Группа сравнения (n-34)		
Количество дней с М в месяц	23,4±7,1	17,9±3,9*	p<0,01	14,3-21,7
Количество таблеток анальгетиков в месяц	126,9±29,1	59,5±10,1*	p<0,01	116,5-187,4

Продолжение Таблицы 47

Факторы	Параметры		P < 0,05 (ANOVA тест)	95 % ДИ
	Резистентная ЛИГБ (n-10)	Группа сравнения (n-34)		
Частота рецидива приступа М (доля пациентов)	0,71±0,2	0,42±0,1*	p<0,005	0,26-0,54
Эффективность комбинированных анальгетиков	1,45±0,8	2,54±1,1*	p<0,005	1,7-3,2
Эффективность триптанов	3,47±0,7	4,33±0,9*	p<0,005	3,8-4,7
Эффективность профилактической терапии (доля пациентов)	0,32±0,3	0,81±0,2*	p<0,001	0,7-0,91
Эффективность топирамата	2,13±1,1	4,0±1,0*	p<0,001	3,4-4,5
Эффективность амитриптилина	1,83±1,3	4,0±1,2*	p<0,001	3,5-4,6
Эффективность МАТ к CGRP	2,5±1,21	4,4±0,9*	p<0,001	3,8-4,8
НПТ-6	69,1±12,5	60,8±11,2*	p<0,05	55,7-66,3
ЛОЗ (вопрос 6)	2,5±1,1	0,5±1,0*	p<0,001	0,0-1,8
Аллодиния	0,92±0,17	0,63±0,21*	p<0,001	0,45-0,72

По данным проведенного анализа отмечается достоверно меньшее исходное число дней с мигренью в месяц среди пациентов, перешедших в ЭМ из ХМ с ЛИГБ ($17,9 \pm 3,9$ vs $23,4 \pm 7,1$, $p < 0,01$), в сравнении с группой, в которой сохранялась ЛИГБ. Кроме того, у пациентов с неблагоприятным течением и сохранением ЛИГБ через 12 месяцев выявлена значимая связь с базовым высоким уровнем употребления анальгетиков ($126,9 \pm 29,1$ vs $59,5 \pm 10,1$ таблеток в месяц, $p < 0,01$), высокой частотой рецидива приступа ($0,71 \pm 0,2$ vs $0,42 \pm 0,1$, $p < 0,005$) и распространенности феномена аллодинии ($0,92 \pm 0,17$ vs $0,63 \pm 0,21$, $p < 0,001$). При проведении корреляционного анализа установлено, что аллодиния имеет выраженную достоверную положительную корреляцию с ЛИГБ (коэфф. корреляции +1, $p < 0,001$) и сохранением ЛИГБ через 12 месяцев терапии (коэфф. корреляции +0,95, $p < 0,001$).

Установлена связь с низким уровнем ответа на острую и профилактическую терапию и резистентным течением ХМ с ЛИГБ. При этом большая часть пациентов с сохранением ЛИГБ отвечали на 6 вопрос ЛОЗ («Вы принимаете анальгетик утром, днем и вечером») «часто» или «почти всегда» (ср. балл ЛОЗ по вопросу 6: $2,5 \pm 1,1$ vs $0,5 \pm 1,0$, $p < 0,001$).

Средний балл эффективности комбинированных анальгетиков ($1,45 \pm 0,8$ vs $2,54 \pm 1,1$, $p < 0,005$) и триптанов ($3,47 \pm 0,7$ vs $4,33 \pm 0,9$, $p < 0,005$) в группе пациентов с рефрактерной ХМ и ЛИГБ был достоверно ниже, чем в группе с трансформацией ХМ в ЭМ. Схожая динамика отмечалась и при сравнении профилактической терапии, установлена достоверная низкая эффективность топирамата ($2,13 \pm 1,1$ vs $4,0 \pm 1,0$, $p < 0,001$), amitriptилина ($1,83 \pm 1,3$ vs $4,0 \pm 1,2$, $p < 0,001$) и МАТ к CGRP ($2,5 \pm 1,21$ vs $4,4 \pm 0,9$, $p < 0,001$) в группе пациентов с сохранением ЛИГБ через 12 мес. Средний балл по шкале НТ-6 значимо выше среди пациентов с резистентным течением ХМ с ЛИГБ ($69,1 \pm 12,5$ vs $60,8 \pm 11,2$, $p < 0,05$) в сравнении с группой с трансформацией в ЭМ и отказом от АП [14].

Установлено, что использование в ходе наблюдения и коррекции терапии обратной связи с доктором с помощью мессенджера или телефонного звонка достоверно ассоциировано с высоким уровнем приверженности терапии, а также с трансформацией ХМ с ЛИГБ в ЭМ. В данной группе все пациенты прошли наблюдение в течение 12 месяцев, в то же время среди пациентов, у которых наблюдение проводилось только в виде очных повторных консультаций, 2 человека вышли из исследования (9,5 %). Самостоятельно отменили или прервали курс терапии 14,3 % (n-3) пациентов из группы с повторными очными консультациями и 4,4 % (n-1) среди пациентов с возможностью обратной связи. В группе с обратной связью с доктором через 12 месяцев в 78,5 % (n-18) случаев отмечалась трансформация в ЭМ, что выше, чем без обратной связи 68,4 % (n-13) ($p < 0,05$, ANOVA тест $F=3,1$). Соответственно соотношение пациентов без трансформации и сохранением ХМ через 12 месяцев было ниже в группе с обратной связью 21,7 % (n-5) vs 31,6 % (n-6) ($p < 0,05$, ANOVA тест $F=3,0$).

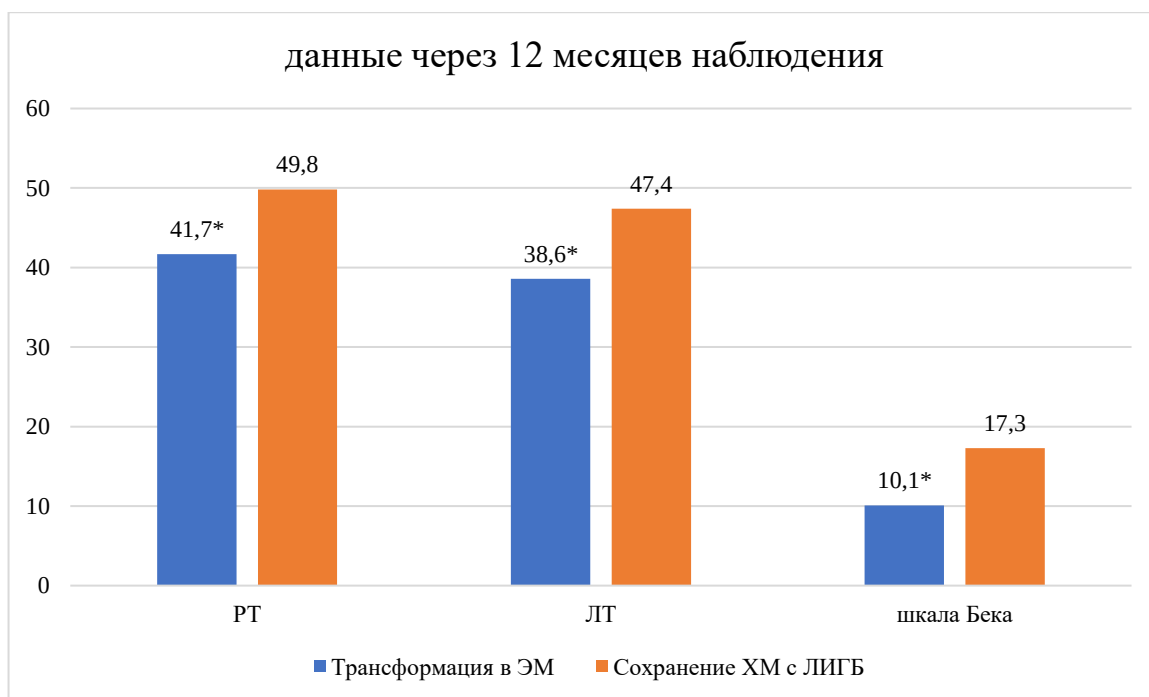
9.2. Оценка психологических предикторов и особенностей профиля личности, ассоциированных с неблагоприятным течением лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени

Исходный уровень РТ, ЛТ и депрессии (шкала Бека) достоверно не отличался у пациентов с регрессом ХМ с ЛИГБ в ЭМ и с сохранением ХМ с ЛИГБ через 12 месяцев (Таблица 48).

Таблица 48 – Исходный уровень РТ, ЛТ, депрессии (шкала Бека) у пациентов с трансформацией ХМ с ЛИГБ в ЭМ и с сохранением ЛИГБ через 12 месяцев наблюдения

Показатель	Трансформация ХМ с ЛИГБ в ЭМ (n-34)	Сохранение ХМ с ЛИГБ через 12 месяцев (n-10)
РТ	47,1±7,5	53,4±10,4
ЛТ	50,6±8,4	49,0±9,8
Шкала Бека	18,4±6,6	18,8±8,9

При этом снижение числа приступов мигрени и отказ от АП с трансформацией ЛИГБ в ЭМ через 12 месяцев наблюдения достоверно ассоциировалось с регрессом высокого уровня тревоги и проявлений депрессии ($p<0,05$, ANOVA тест, Рисунок 44).



Примечание: * $p < 0,01$

Рисунок 44 – Динамика уровня РТ, ЛТ, депрессии (шкала Бека) у пациентов с трансформацией ХМ с ЛИГБ в ЭМ и с сохранением ЛИГБ через 12 месяцев наблюдения

Анализ ассоциаций между особенностями личности (по данным изучения профиля личности СМОЛ) и ХМ с ЛИГБ выявил, что у пациентов с сохранением ЛИГБ базово отмечались достоверно более высокие показатели по шкалам ипохондрии ($16,4 \pm 4,1$ vs $11,9 \pm 2,8$, $p < 0,05$) и истерии ($20,8 \pm 4,3$ vs $17,2 \pm 3,6$, $p < 0,05$) в сравнении с группой с регрессом ЛИГБ.

Кроме того, при проведении регрессионного и корреляционного анализа установлена прямая достоверная связь средней степени между баллами по шкалам ипохондрии (коэфф. корр. 0,65, при $p < 0,05$), истерии (коэфф. корр. 0,61, при $p < 0,05$) и слабой степени по шкале психастении (коэфф. корр. 0,48, при $p < 0,05$) и резистентным течением ХМ с ЛИГБ.

При этом ранее отмечалось, что результаты однофакторного дисперсионного анализа подтвердили значимую связь между значениями по шкалам ипохондрии, истерии и психастении у пациентов с М, количеством дней с мигренью в месяц, избыточным приемом анальгетиков и рецидивом ЛИГБ после профилактической терапии ($p < 0,001$, ANOVA).

9.3. Анализ генетических предикторов трансформации лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени

В ходе оценки влияний полиморфизмов основных изучаемых генов на течение и трансформацию ХМ с ЛИГБ установлено, что SNP rs2049046 AA гена BDNF, rs141116007 DD и rs1611115 TT гена DBH, rs1835740 CC гена MTDH, rs1799723 AG и rs1800908 GT CCKAR, а также rs1805087 AA MTR и rs1801394 AA MTRR ассоциированы с резистентным течением ХМ и ЛИГБ (Таблица 49).

Таблица 49 – Основные генетические полиморфизмы, ассоциированные с резистентным течением ХМ с ЛИГБ (Хи-квадрат, ANOVA анализ, представлены только значимые результаты)

Ген	SNP	Алели	Частоты генотипов		P < 0,05	F
			Резистентная к терапии ХМ с ЛИГБ (n-13)	Трансформация ХМ с ЛИГБ в ЭМ (n-30)		
BDNF	rs2049046	AA	0,57*	0,26	p<0,05	3,8
DBH	rs141116007	DD	0,57*	0,25	p<0,05	3,9
DBH	rs1611115	TT	0,67*	0,28	p<0,01	4,1
MTDH	rs1835740	CC	0,36*	0,03	p<0,01	4,5
CCKAR	rs1799723	AG	0,67*	0,24	p<0,01	6,3
CCKAR	rs1800908	GT	0,67*	0,24	p<0,01	6,3
MTR	rs1805087	AA	0,38*	0,18	p<0,05	3,8
MTRR	rs1801394	AA	0,6*	0,24	p<0,01	4,1

Таким образом, полиморфизмы генов, участвующих в метаболизме нейротрофического фактора мозга, дофамин- β -гидроксилазы, белка AEG-1, рецепторов холецистокинина типа А и фолатов, оказались достоверно ассоциированы с неблагоприятным течением ХМ с ЛИГБ.

В ходе дальнейшего анализа были выявлены значимые ассоциации между вышеуказанной группой полиморфизмов генов неблагоприятного течения ХМ с ЛИГБ и клинико-психологическими характеристиками. Установлено, что SNP rs2049046 AA гена BDNF имеет умеренную достоверную положительную корреляцию с наличием полиморфизмов rs1611115 TT гена DBH (коэфф.

корреляции 0,56, $p < 0,001$) и слабую связь с SNP rs1801394 AA MTRR (коэфф. корреляции 0,38, $p < 0,05$). Также полиморфизм rs2049046 AA гена BDNF достоверно связан с частотой дней с мигренью (коэфф. корреляции 0,41, $p < 0,05$), количеством употребляемых анальгетиков в месяц (коэфф. корреляции 0,37, $p < 0,05$), высокой частотой использования комбинированных анальгетиков (коэфф. корреляции 0,63, $p < 0,001$), в т. ч. содержащих кодеин (коэфф. корреляции 0,38, $p < 0,05$).

Среди анализируемых полиморфизмов гена DBH значимые ассоциации с клинико-психологическими характеристиками выявлены при SNP rs141116007 DD: у пациентов с данным полиморфизмом отмечена достоверная двухсторонняя связь с SNP rs1611115 TT DBH (коэфф. корреляции 0,31, $p < 0,05$), прямая корреляционная взаимосвязь с ранним дебютом М (коэфф. корреляции 0,52, $p < 0,01$), частотой дней с М (коэфф. корреляции 0,43, $p < 0,05$), общим баллом по шкале НИТ-6 (коэфф. корреляции 0,38, $p < 0,05$), частотой проявлений депрессии (коэфф. корреляции 0,58, $p < 0,01$), а также эффективностью профилактической терапии (коэфф. корреляции 0,49, $p < 0,01$). Интересно, что при детальном анализе ассоциаций с эффективностью различных вариантов профилактического лечения установлена высокая достоверная корреляционная связь rs141116007 DD с эффективностью СИОЗСН (коэфф. корреляции 0,89, $p < 0,001$). Кроме того, наличие SNP rs141116007 DD DBH обратно коррелировало с интенсивностью боли (коэфф. корреляции 0,4, $p < 0,05$) и общим баллом по шкале ЛОЗ (коэфф. корреляции 0,95, $p < 0,001$).

Выявлено, что полиморфизмы генов, регулирующих рецептор холецистокинина А rs1799723 AG и rs1800908 GT CCKAR, имеют выраженную достоверную двухстороннюю связь между собой (коэфф. корреляции 0,81, $p < 0,001$). Таким образом, именно комплексный генотип с SNP rs1799723 AG + rs1800908 GT CCKAR ассоциирован с резистентным течением ХМ с ЛИГБ.

Полиморфизм rs1800908 GT CCKAR у пациентов с ХМ и ЛИГБ имеет достоверную прямую связь с уровнем РТ (коэфф. корреляции 0,61, $p < 0,01$) и ЛТ (коэфф. корреляции 0,56, $p < 0,01$). При этом другой SNP CCKAR rs1799723 AG

показал высокий значимый уровень прямой связи с общим баллом по шкале НІТ-6 (коэфф. корреляции 0,7, $p < 0,01$) и шкале оценки качества сна (коэфф. корреляции 0,73, $p < 0,01$). Интересно, что оба данных SNP ССКAR с высоким уровнем корреляционной связи ассоциированы с низким эффектом триптанов (коэфф. корреляции 0,74, $p < 0,001$), а также меньшей интенсивностью головной боли (коэфф. корреляции 0,46, $p < 0,05$). Возможно предположить, что характерная для ХМ с ЛИГБ ежедневная, но менее интенсивная ГБ, чем при ЭМ, не только следствие хронизации заболевания, но и имеет генетически обусловленные механизмы.

Выявлена достоверная комплексная роль SNP rs1805087 AA MTR с rs1835740 CC гена MTDH и совместная ассоциация с семейным анамнезом по М (коэфф. корреляции 0,41, $p < 0,05$) и снижением эффективности комбинированных анальгетиков (коэфф. корреляции 0,51, $p < 0,01$). При этом полиморфизм rs1801394 AA MTRR при ХМ с ЛИГБ с низким ответом на профилактическое лечение комплексно связан с SNP гена BDNF rs2049046 AA (коэфф. корреляции 0,58, $p < 0,05$).

Кроме клинико-генетических особенностей группы пациентов с неблагоприятным течением ХМ с ЛИГБ, выявлены комплексные генотипы и их связь с клинико-психологическими характеристиками у пациентов с успешной трансформацией из ХМ ЛИГБ в ЭМ. Установлен протективный генетический профиль пациентов с эффективной терапией ЛИГБ и ассоциацией с ЭМ.

Наличие Т аллеля, гетерозиготный вариант AT SNP rs2049046 BDNF, а также аллели II rs141116007 гена DBH, GG rs1553005 гена, кодирующего кальцитонин-ген-родственной пептид (CGRP), тип альфа (CALCA) и CC rs1801133 гена MTHFR достоверно ассоциированы с благоприятным течением ХМ с ЛИГБ (Таблица 50). Кроме того, гетерозиготный вариант полиморфизма rs1805002 GA ССКBR и гомозиготный GG rs11571842 ССК генов системы холецистокинина также ассоциированы с трансформацией ХМ с ЛИГБ в ЭМ.

Таблица 50 – Основные генетические полиморфизмы, ассоциированные с трансформацией ХМ с ЛИГБ в ЭМ (Хи-квадрат, ANOVA тест, представлены только значимые результаты)

Ген	SNP	Аллели	Частоты генотипов		P < 0,05	F
			Резистентная ХМ с ЛИГБ (n-13)	Трансформация ХМ с ЛИГБ в ЭМ (n-30)		
BDNF	rs2049046	AT	0,25	0,79*	p<0,01	5,6
DBH	rs141116007	II	0,15	0,43*	p<0,01	5,2
CALCA	rs1553005	GG	0,23	0,46*	p<0,01	4,7
MTHFR	rs1801133	CC	0,23	0,43*	p<0,05	4,0
CCKBR	rs1805002	GA	0,08	0,19*	p<0,05	3,8
ССК	rs11571842	GG	0,21	0,53*	p<0,05	5,1

Среди полиморфизмов, ассоциированных с трансформацией ХМ с ЛИГБ в ЭМ, значимые корреляционные связи с клинико-психологическими характеристиками выявлены при SNP rs2049046 AT BDNF, rs11571842 GG ССК и rs141116007 II DBH. Наибольшее количество ассоциаций с клиническими особенностям течения М и психологическими характеристиками пациентов установлено при наличии SNP rs2049046 AT BDNF (Таблица 51).

Таблица 51 – Анализ ассоциаций SNP rs2049046 AT BDNF, rs11571842 GG ССК и rs141116007 II DBH с клинико-психологическими характеристиками пациентов с ХМ и ЛИГБ

Полиморфизм	Характеристики	Коэфф. корреляции	p<0,05
rs2049046 AT BDNF	Частота дней с М в месяц	-0,57	p<0,01
	Тест Бека (общий баллы)	-0,73	p<0,001
	Тест Бека (когнитивно-аффективная шкала)	-0,85	p<0,001
	Тест Бека (шкала соматический проявлений)	-0,66	p<0,001
rs11571842 GG ССК	РТ (баллы)	-0,53	p<0,01
	ЛОЗ (вопрос 8)	-0,92	p<0,0001
	НПТ-6 (баллы)	-0,71	p<0,001
rs141116007 II DBH	Аллодиния	-0,5	p<0,05

9.4. Анализ комбинированных генетических полиморфизмов при лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени

С целью поиска комбинаций генетических полиморфизмов основных изучаемых генов, ассоциированных с ХМ с ЛИГБ, проведен анализ с использованием методов многослойной нейронной сети и выявления отношения рисков с применением логистической регрессии для сложных выборок.

В ходе анализа выявлено несколько групп полиморфизмов, ассоциированных с развитием ХМ с ЛИГБ: SNP гена BDNF rs11030107 TC, и гена DBH rs141116007 DD, rs1611115 TT достоверно связаны с ХМ и ЛИГБ (Рисунки 45, 46).

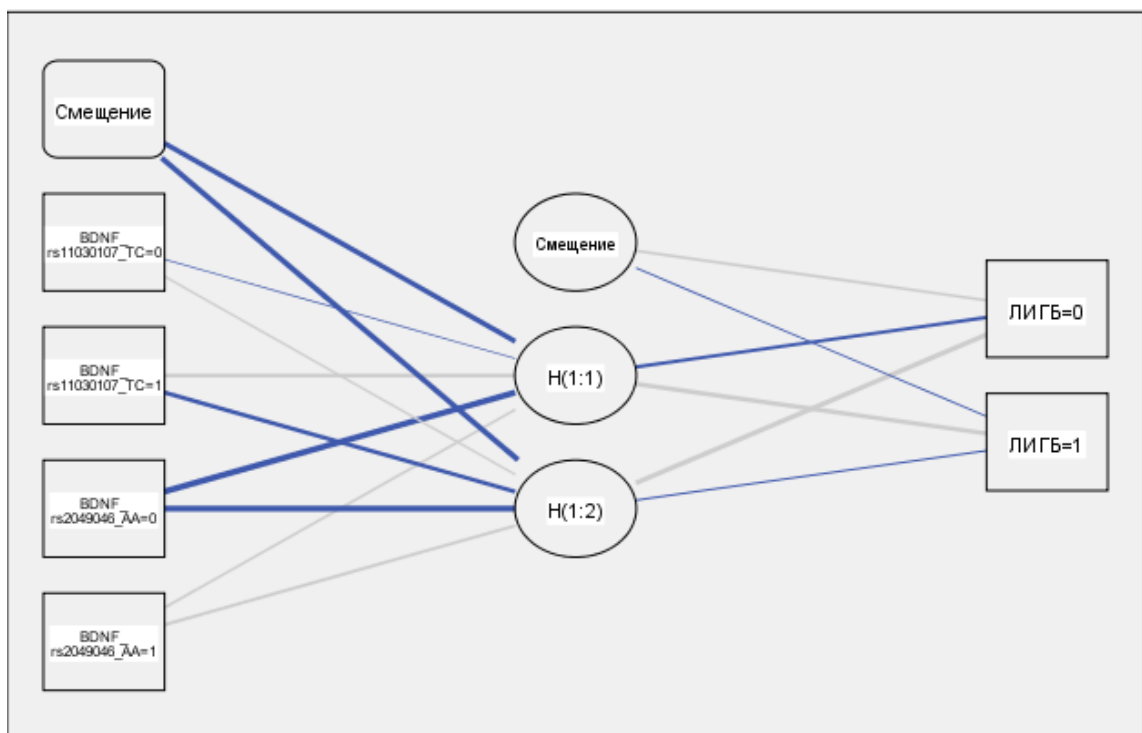


Рисунок 45 – Ассоциация полиморфизма SNP гена BDNF rs11030107 TC с ЛИГБ (метод нейронный сетей, синаптический вес < 0)

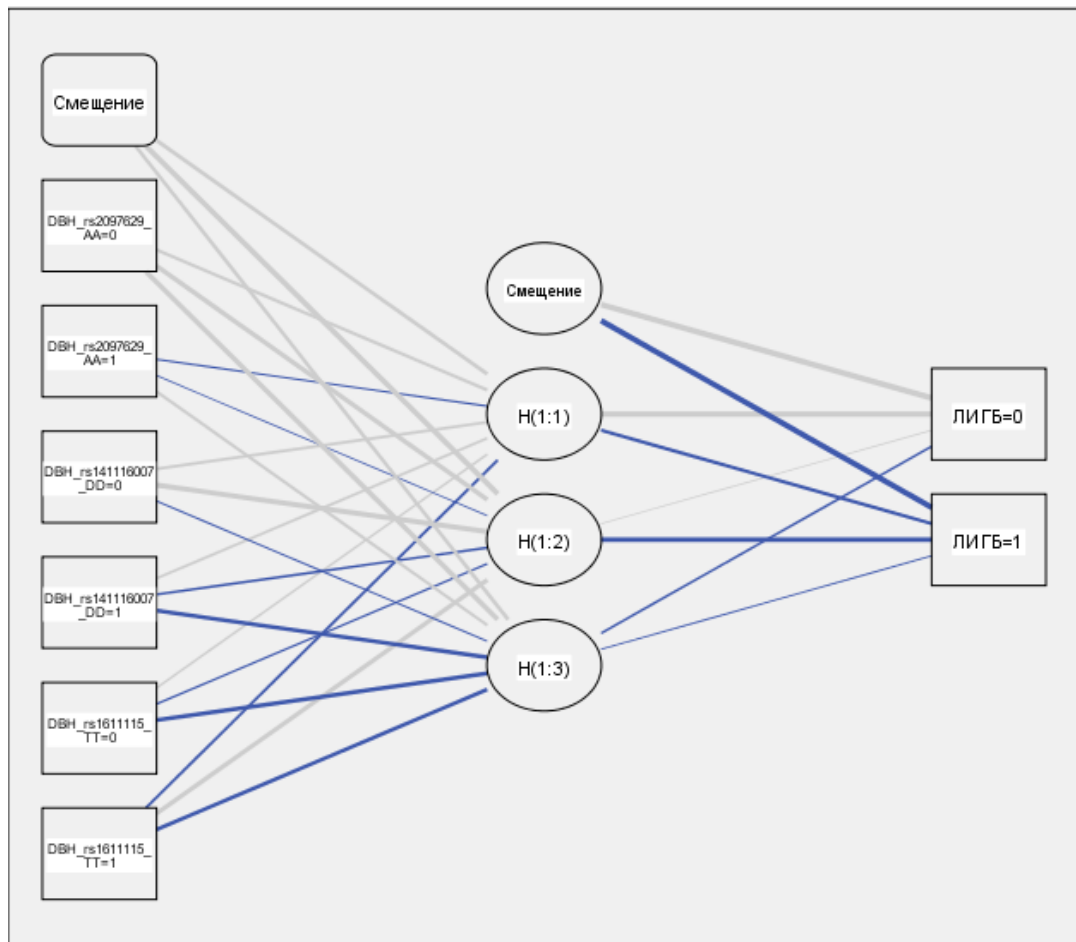


Рисунок 46 – Ассоциация полиморфизма SNP гена DBH rs14116007 DD, rs1611115 TT с ЛИГБ (метод нейронный сетей, синаптический вес < 0)

При этом оба данных полиморфизма гена DBH rs14116007 DD, rs1611115 TT с ЛИГБ также были ассоциированы с рефрактерным течением ХМ с ЛИГБ.

Кроме генов системы нейротрофического фактора мозга и дофамин- β -гидроксилазы полиморфизмы рецепторов холецистокинина CCKAR rs1800857 CT и CCKAR rs1800908 GT, а также системы гомоцистеина MTRR rs1801394 AA и MTHFR rs1801133 TT достоверно связаны с повышенным риском развития ЛИГБ (Рисунок 47 и Рисунок 48).

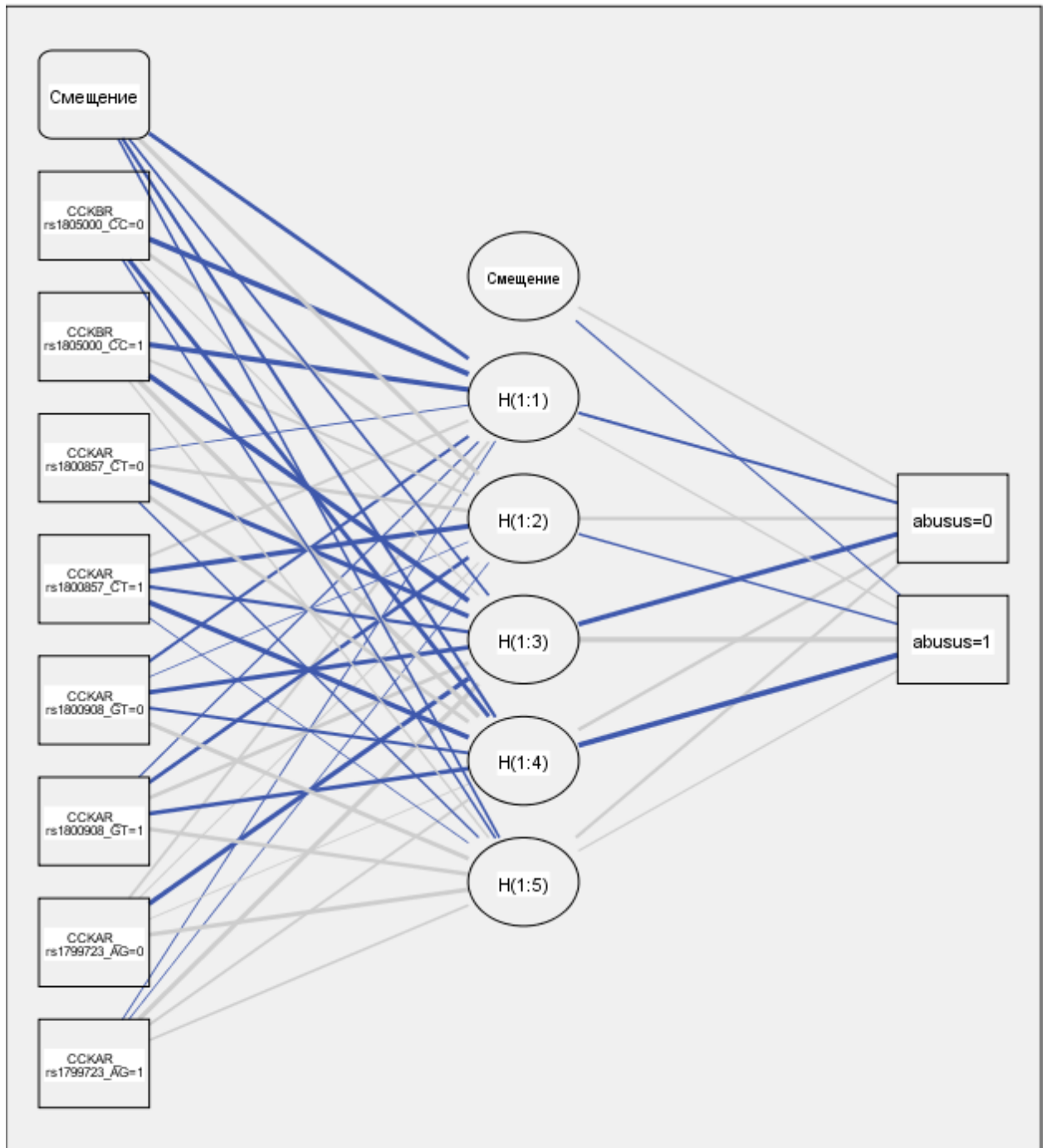


Рисунок 47 – Ассоциация полиморфизма SNP гена CCKAR rs1800857 CT и CCKAR rs1800908 GT с ЛИГБ (метод нейронный сетей, синаптический вес < 0)

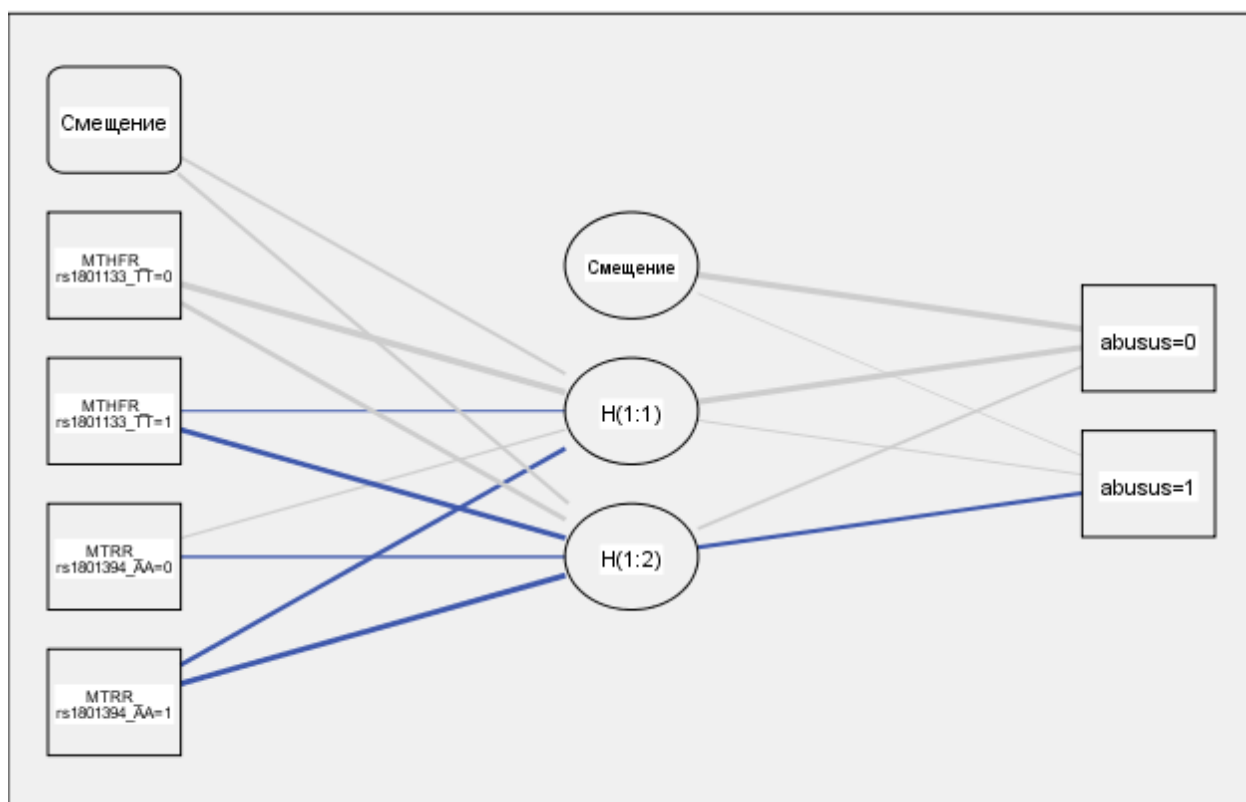


Рисунок 48 – Ассоциация полиморфизма SNP гена MTRR rs1801394 AA и MTHFR rs1801133 TT с ЛИГБ (метод нейронный сетей, синаптический вес < 0)

Кроме того, установлено, что SNP гена CCKAR rs1800908 GT, MTRR rs1801394 AA, а также MTDH rs1835740 CC прогностически связаны с рефрактерным течением ХМ с ЛИГБ.

Анализ отношения шансов и коэффициента относительного риска выявил несколько ведущих комбинаций изучаемых генетических полиморфизмов, значимо ассоциированных с ЛИГБ. Три кластера сочетанных полиморфизмов: 1) BDNF rs11030107 TC, DBH rs141116007 DD, MTDH rs1835740 CC, 2) CCKAR rs1800857 CT, CCKAR rs1800908 GT, DBH rs2097629 AA и 3) BDNF rs11030107 TC, MTDH rs1835740 CC, MTRR rs1801394 AA, MTHFR rs1801133 TT достоверно ассоциированы с более чем двухкратным повышением относительного риска ЛИГБ (Таблица 52).

Таблица 52 – Отношения шансов и коэффициент относительного риска ЛИГБ для значимых комбинаций изучаемых генетических полиморфизмов

Генотип	OR (отношение шансов, ЛИГБ да/нет)	Коэфф. риска	95 % ДИ (доверительный интервал)
BDNF rs11030107 TC, DBH rs141116007 DD, MTDH rs1835740 CC	2,82	2,53	1,28-5,91
CCKAR rs1800857 CT, CCKAR rs1800908 GT, DBH rs2097629 AA	2,69	2,37	1,46-4,70
BDNF rs11030107 TC, MTDH rs1835740 CC, MTRR rs1801394 AA, MTHFR rs1801133 TT	2,94	2,61	1,53-5,57

В ходе дальнейшего анализа были установлены несколько значимых комбинаций, при которых отмечался пониженный риск развития ЛИГБ, а также трансформация в ЭМ при терапии (Таблица 53).

Таблица 53 – Отношения шансов и коэффициент относительного риска ЛИГБ для значимых комбинаций изучаемых генетических полиморфизмов (протективные комбинации)

Генотип	OR (отношение шансов, ЛИГБ да/нет)	Коэфф. риска	95 % ДИ (доверительный интервал)
BDNF rs2049046 AT, DBH 2097629 GA/GG, CCKAR rs1800908 GG	0,24	0,42	0,18-0,73
CCK rs11571842 GG, COMT rs4680 AG/AA, CCKAR rs1800908 GG	0,31	0,48	0,20-0,81
MTHFR rs1801133 CC, CALCA rs1553005 GG, BDNF rs2049046 AT	0,21	0,35	0,14-0,64

Таким образом, можно предположить протективную роль сочетания гетерозиготной формы BDNF rs2049046 AT, G аллеля DBH 2097629 и CCKAR rs1800908, а также CCK rs11571842 GG, COMT rs4680 AG/AA и CALCA rs1553005

GG. Ранее было показано, что часть данных полиморфизмов достоверно ассоциирована с низким риском ЛИГБ, пониженной частотой дней с М в месяц, низкими баллами теста Бека, НІТ-6, частотой развития аллодинии и успешной трансформации ХМ с ЛИГБ в ЭМ при терапии.

ГЛАВА 10. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛИГБ – хроническая форма вторичной головной боли с чрезвычайно высокой распространенностью и дезадаптацией у людей преимущественно молодого и среднего возраста. Около 3 % мирового населения страдает ЛИГБ [204]. При этом распространенность этого расстройства в РФ одна из самых высоких в мире и достигает 7,2 % [283]. По социально-экономическим затратам ЛИГБ входит в топ 20 наиболее значимых причин [159]. Бремя ЛИГБ выше в 3 раза, чем мигрени, что связано в первую очередь с инвалидизацией пациентов, вынужденным уходом с работы, снижением работоспособности, частым использованием фармакотерапии и высокой частотой посещения медицинских учреждений [160, 275]. Несмотря на наличие критериев МКГБ-III, 2018, корректная диагностика ЛИГБ по-прежнему представляет значительные трудности. Развитие ЛИГБ на фоне различных вариантов первичных форм ГБ, низкая специфичность клинической картины обуславливают трудности определения момента трансформации первичной ГБ и развития ЛИГБ. В клинических и экспериментальных исследованиях доказано развитие вторичной ГБ на фоне избыточного приема анальгетиков, при этом конкретный период трансформации цефалгии при частом использовании обезболивающих достаточно сложно определить. Результаты многоцентрового международного исследования установили, что на развитие, течение, стратегии терапии и профилактики ЛИГБ оказывают значительное влияние как социально-культурные характеристики популяции, так и особенности организации оказания медицинской помощи [203]. Например, в Испании для купирования ГБ пациенты часто используют простые анальгетики и препараты, содержащие эрготамин, в Норвегии и Дании – комбинированные анальгетики и триптаны, в США – комбинированные анальгетики с кодеином и барбитуратами [32, 142, 146, 196]. Исследования в РФ были проведены достаточно давно, когда законодательно не регламентировалось использование комбинированных анальгетиков с кодеином и барбитуратами и они входили в число наиболее часто используемых препаратов, что безусловно влияло на клинические характеристики ЛИГБ [27, 48, 283]. Кроме

того, влияние на предрасположенность и течение заболевания могут оказывать генетические особенности анализируемой популяции. Трудности в понимании патофизиологии ЛИГБ, выборе первичной и вторичной профилактики, проблемы отмены приема анальгетиков определяют высокую актуальность многофакторного комплексного изучения клинико-психологических особенностей, генетического профиля, нейрофизиологических закономерностей, факторов трансформации и ответа на терапию данной группы пациентов.

В ходе текущего исследования проведен анализ структуры ЛИГБ в специализированном центре в течение 7-летнего периода. В 2014 году только в 21,0 % случаев отмечался избыточный прием триптанов. В большинстве вариантов ЛИГБ развивалась на фоне частого использования комбинированных анальгетиков 55,3 %, у 7,9 % пациентов при злоупотреблении препаратами, содержащими кодеин. Анализ структуры ЛИГБ в период 2021 года выявил рост избыточного приема триптанов до 37,7 % и регресс частого использования комбинированных анальгетиков до 45,3 %. В течение 3 месяцев 2021 года не зафиксировано пациентов с избыточным приемом препаратов, содержащих кодеин и/или барбитураты. При сравнении с данными международной литературы схожая динамика отмечена в странах Европы: с постепенным нарастанием частоты ЛИГБ на фоне избыточного приема триптанов и снижением использования комбинированных анальгетиков. При этом в странах Латинской Америки по-прежнему сохранялся высокий уровень распространения избыточного приема комбинированных анальгетиков и препаратов, содержащих эрготамин (72 %) [203].

Полученные в текущем исследовании результаты семейного анамнеза М подтверждают данные предшествующих работ по наследственной предрасположенности при различных формах М (76 %) и ЛИГБ (74 %) [158]. При этом выявлена достоверная закономерность: распространенность М у братьев и сестер пациентов с ХМ с ЛИГБ была ниже (7 %), чем в группе ЭМ (37 %). Это может указывать на более редкую семейную передачу генетического профиля ответственного за тяжелое течение М.

В ходе проведенного анализа выделены ключевые особенности фенотипа ЛИГБ при ХМ, которые могут быть клиническими маркерами патогенетических процессов трансформации М на фоне избыточного приема обезболивающих препаратов. В группе пациентов с ЛИГБ и ХМ достоверно быстрее нарастает интенсивность головной боли, отмечается тяжелое течение с частым рецидивом приступов, высокая распространенность кожной аллодинии, двухстороннего болевого паттерна, а также альтернативных дескрипторов цефалгии: распирающего, жгучего и давящего характера. Установлено, что только в группе пациентов ЛИГБ и ХМ отмечается паттерн фоновой ГБ (средний балл по ВАШ $3,1 \pm 2,3$), который также является клиническим маркером трансформации М.

Развитие феномена аллодинии при ЛИГБ и ХМ, а также трансформация болевого паттерна может указывать на развитие процессов нейрональной амплификации и центральной сенситизации [231, 271]. Частый прием анальгетиков при мигрени может приводить к активации ТВС с увеличением выброса провоспалительных нейропептидов, включая CGRP, и повышением ноцицептивной трансмиссии на уровне ядра тройничного нерва с нарастанием суммации болевой импульсации и расширением рецепторных ноцицептивных полей [80, 209, 307]. Клиническими коррелятами данных процессов являются – аллодиния, распирающий и жгучий характер боли, скорость нарастания и частота возврата болевого синдрома, развитие фоновой постоянной ГБ [123]. Кроме того, дополнительное значение может оказывать развитие головной боли отмены, на фоне пропуска приема обезболивающего препарата [204, 279].

Сопоставляя выявленные клинические маркеры развития ЛИГБ при ХМ (тяжелое течение с частым рецидивом мигренозных приступов, кожная аллодиния, двухсторонний паттерн, распирающий, жгучий и давящий характер цефалгии) с результатами экспериментальных исследований, можно предположить, что пролонгированный прием анальгетиков и триптанов приводит к развитию каскада изменений с активацией C-Fos в нейронах ядра тройничного нерва, отвечающих за иннервацию структур твердой мозговой оболочки, включая сосуды [176, 269]. Важно отметить, что при чрезмерном приеме триптанов и анальгетиков для

развития проноцицептивной трансформации нейронов ганглия и ядра тройничного нерва необходима генетическая предрасположенность, которая отмечается при мигрени [298]. Наличие базовой сенситизации ТВС для развития ГБ при избыточном приеме анальгетиков может объяснять факт наибольшего распространения ЛИГБ при М [209, 123, 186, 222]. Периферическая и центральная сенситизация при трансформации М и избыточном приеме анальгетиков в сочетании с нарушением активности системы диффузного ноцицептивного контроля приводят к повышению чувствительности к эндогенным и экзогенным триггерам. Клинически это может отражаться частыми рецидивами приступов, изменением паттерна головной боли и низким ответом на острую и профилактическую терапию, что показано в исследовании [222, 266]. Основными медиаторами реализации проноцицептивного статуса при ХМ и ЛИГБ являются CGRP, NO, PACAP с модуляцией активности цАМФ [80, 285]. Увеличение числа CGRP позитивных нейронов на уровне тригеминального ганглия при избыточном приеме триптанов достоверно ассоциировано с повышением уровня CGRP в ТВС и с развитием кожной аллодинии [123, 297]. Опосредовано через CGRP и PACAP трансмиссию изменяется активность TRPV каналов, цАМФ, протеинкиназ С с развитием болевого поведения, аллодинии и изменением паттерна ГБ [267, 273].

Важным аспектом развития ЛИГБ является тяжесть приступов головной боли и низкая эффективность острой терапии [177]. Анализ полученных результатов установил, что развитие ЛИГБ достоверно ассоциировано с низкой эффективностью комбинированных анальгетиков и триптанов ($p < 0,001$). При этом в группе пациентов с ЭМ и ХМ без избыточного использования анальгетиков не было выявлено достоверного низкого ответа на острую терапию триптанами. На фоне отмены использования АП у 63 % пациентов с ХМ и ЛИГБ повышается ответ на острую терапию приступа, что соответствует данным некоторых международных исследований [1, 294, 308, 309]. Данные ретроспективного анализа указывают, что у пациентов с М с дальнейшей трансформацией в ХМ с ЛИГБ изначально отмечается низкий или средний уровень эффективности препаратов для купирования приступа мигрени [14]. Неэффективность различных групп

анальгетиков и триптанов может быть одним из важнейших факторов трансформации в хроническую форму заболевания и избыточного потребления обезболивающих препаратов. С другой стороны, эффективность анальгетиков может снижаться при частом их использовании. Новые данные клинических исследований показывают, что, в отличие от триптанов, антагонисты CGRP (римегепант, уброгепант, завегепант) даже при длительном и регулярном приеме не приводят к формированию ЛИГБ [90, 139, 252, 300]. Данная гипотеза основана на результатах экспериментальных исследований. При избыточном использовании триптанов или опиоидов у экспериментальных животных отмечались развитие болевого поведения, гипералгезия, аллодиния и расширение рецепторных болевых зон [279]. Данные изменения были ассоциированы с увеличением уровня CGRP. Дальнейшее назначение антиCGRP терапии приводило к регрессу как уровня CGRP, так и вышеуказанных клинических проявлений [231]. При этом регулярное применение гепантов не приводило к развитию болевого поведения, гипералгезии или аллодинии [300]. Установлено, что длительное использование триптанов и НПВП может модулировать экспрессию генов, участвующих в регуляции активности провоспалительных нейромедиаторов (CGRP, PACAP, VIP, PG и NO), серотонинергической и дофаминергической систем, играющих основную роль в развитии центральной сенситизации и нарушении нисходящего диффузного ноцицептивного контроля [75]. Полученные в ходе текущего исследования результаты подтверждают наличие генетической предрасположенности в развитии вышеуказанных изменений.

В ходе данной работы впервые проведен комплексный анализ клинических характеристик ЛИГБ при ХМ в зависимости от генетического полиморфизма данной группы пациентов. Впервые в одной выборке проведено изучение роли 28 однонуклеотидных полиморфизмов 23 генов основных систем, влияющих на развитие, течение и коморбидный профиль пациентов с М и ЛИГБ.

В подтверждение основной гипотезы о влиянии генетического статуса на клинический, психологический и нейрофизиологический профиль ЛИГБ установлены значимые ассоциации с развитием ЛИГБ и полиморфизмами генов

АПФ (ACE rs4646994 II), нейротрофического фактора мозга (BDNF rs11030107 TC, rs 2049046 AA), гена, кодирующего кальцитонин-ген-родственный пептид (CGRP), тип альфа (rs 1553005 CALCA G-C), генов дофаминергической системы (DBH 2097629 AA, COMT rs4680 GG), системы холецистокинина (CCKAR rs1800908 GT, CCKAR rs1800857 CT, CCKBR rs1805000 CC) и обмена гомоцистеина (MTHFR rs1801133 TT, MTHFR rs1801131 CC). При обсуждении полученных результатов, совместно с данными ранее проведенных исследований, можно выделить несколько анализируемых кластеров:

1. Связь генетических полиморфизмов с клиническими характеристиками ЛИГБ.
2. Генетические ассоциации ЛИГБ с коморбидной патологией (тревога, депрессия) и профилем личности.
3. Влияние генетических полиморфизмов на паттерн нейрофизиологических изменений при ЛИГБ.
4. Выделение комплексных генетических кластеров, ассоциированных с течением и прогнозом заболевания [1, 27].

В ходе проведенного исследования установлены значимые ассоциации полиморфизма rs4646994 II гена АПФ с клиническими характеристиками ЛИГБ: высокая частота использования анальгетиков, частый прием триптанов и кодеинсодержащих комбинированных препаратов. В данной группе пациентов значительно раньше отмечался дебют М, а также высокий балл по вопросам 4 и 5 шкалы NART (частый прием и низкий ответа на обезболивающие) и 5 вопросом ЛОЗ (особый прием анальгетиков).

Известно, что SNP rs4646994 II гена ACE кодирует синтез АПФ, участвующего в трансформации ангиотензина I в активную форму ангиотензин II, регуляции артериального давления и электролитного баланса. Ангиотензин II обладает выраженным сосудосуживающим эффектом, при этом АПФ также блокирует сосудорасширяющий пептид брадикинин и может влиять на активности системы CGRP [306]. Известно, что некоторые ингибиторы АПФ (лизиноприл) и

блокаторы рецепторов ангиотензина II (кандесартан) достоверно эффективны для профилактики мигрени [218].

Выявлена протективная роль на течение мигрени SNP G-C rs 1553005 гена CALCA, участвующего в регуляции синтеза CGRP типа альфа. Гомозиготный GG полиморфизм связан с более легким течением М, низкой частотой ХМ и ЛИГБ. Роль CGRP как мощного вазодилататора и провоспалительного пептида хорошо изучена при мигрени. В настоящее время получены данные о вовлечении CGRP и его рецепторов в процессы периферической и центральной сенситизации ТВС на фоне избыточного приема анальгетиков. Возможно предположить роль протективных генетических полиморфизмов гена CALCA, устойчивых к экспрессии C-Fos, и нейрональной амплификации при хронизации М и злоупотреблении обезболивающими препаратами и триптанами [87, 88].

В ходе работы установлено влияние полиморфизмов генов различных подтипов NO синтаз на клинические характеристики ЛИГБ при ХМ. Эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS), наряду с индуцибельной синтазой оксида азота (iNOS) и нейрональной синтазой оксида азота (nNOS), регулирует образование оксида азота и L-цитруллина из L-аргинина и молекулярного кислорода. eNOS активируется при высоких концентрациях кальция за счет изменения активности кальциевых ионных каналов [5, 179, 221]. Синтезируемый оксид азота (NO) является мощным вазодилататором и участвует в расслаблении гладких мышц сосудов посредством цГМФ. В эксперименте NO использовался для провокации приступов мигрени [173].

В настоящем исследовании установлено, что GG SNP rs2779249 iNOS2 ассоциирован с неблагоприятным течением М и ЛИГБ, высокой частотой дней с мигренью в месяц, частотой развития фонофобии, аллодинии и пульсирующего характера ГБ. Для группы с полиморфизмом GG обнаружена достоверная ассоциация с частым использованием анальгетиков и низким контролем ГБ с достоверно большим количеством анальгетиков в месяц. Носительство аллелей T rs2779249 iNOS2, CC rs41279104 nNOS и CC варианта rs 2070744 гена eNOS3

обладает протективным эффектом при М с низкой частотой трансформации в ЛИГБ.

В ходе проведенного исследования подтверждена достоверно высокая распространенность тревоги и депрессии в группе пациентов с ХМ и ЛИГБ (68 %). Следует отметить, что высокий уровень РТ и ЛТ отмечался у всех пациентов с М в сравнении с группой контроля. Показатели по когнитивно-аффективной шкале и шкале соматических проявлений депрессии у пациентов с ХМ ЛИГБ были выше в сравнении с ЭМ и ХМ без ЛИГБ. Кроме показателей тревоги и депрессии важен анализ профиля личности пациентов с ЛИГБ. В данной группе отмечены достоверные высокие акцентуации по шкалам ипохондрии и истерии с выраженной связью с числом дней с головной болью и количеством использованных анальгетиков в месяц. Полученные результаты сопоставимы с данными ранее проведенных исследований, в которых также установлена высокая частота генерализованного тревожного расстройства, большого депрессивного эпизода, панических расстройств и социальных фобий при ЛИГБ в сравнении с общей популяцией [202, 188, 248]. По данным литературы отмечается, что вышеуказанные психиатрические расстройства чаще развивались до формирования ЛИГБ. В то же время в клинической практике нередко встречаются ситуации развития ХМ и ЛИГБ без психоэмоциональных коморбидных расстройств. Таким образом, для хронизации М и развития ЛИГБ важным звеном является длительный избыточный прием обезболивающих препаратов и/или триптанов с предшествующей формой первичной цефалгии. Ранее предполагалась возможная коморбидность ЛИГБ с аддиктивными и обсессивно-компульсивными расстройствами [103, 223]. Однако при только у небольшой части пациентов с ЛИГБ выявлялись критерии заболеваний аддиктивного спектра и навязчивого потребления анальгетиков [249].

При обсуждении возможных смежных механизмов коморбидности ЛИГБ и психиатрических заболеваний важно отметить, что дебют поведенческих и психоэмоциональных расстройств обычно предшествует избыточному приему анальгетиков [6, 25, 36, 52, 236, 249]. Это указывает на роль психиатрической

патологии как фактора риска. Однако отсутствие отчётливой последовательности между хронизацией М, дебютом психоэмоциональных расстройств и частотой приема анальгетиков не позволяет определить данный тип коморбидной патологии как фактор риска только трансформации М или ЛИГБ. Возможно предположить наличие общей генетической предрасположенности у части пациентов с М к поведенческим и психоэмоциональным расстройствам и хронизации болевого синдрома, которая может реализовываться под воздействием эпигенетических факторов.

В нескольких предшествующих работах итальянских коллег указывается на возможную ассоциацию генов-регуляторов дофаминергической системы с неблагоприятным течением ЛИГБ [132]. Активно обсуждается роль генов DBH, COMT и рецепторов дофамина DRD2 и DRD4 в рецидиве ХМ и частого использования анальгетиков после первоначальной успешной терапии [81, 132, 171]. Кроме того, исследования психиатров и психофармакологов указывают на связь генов дофаминергической системы с психоэмоциональными и поведенческими аддиктивными расстройствами. При выполнении исследований с использованием фМРТ установлена достоверная ассоциация между изменениями в дофаминергических структурах мезокортиколимбической сети и развитием ЛИГБ [220]. При этом большинство зон измененной активности нормализуется после отмены абзусного препарата, за исключением орбитофронтальной коры (ОФК) [220]. Стойкий гипометаболизм в ОФК может быть связан со склонностью к частому использованию препаратов, в том числе анальгетиков при первичных формах ГБ. Анализ данных морфометрического МР исследования указывает на значимое уменьшение кортикального объема в ОФК у пациентов с ЛИГБ, что ассоциировано с плохим ответом на терапию и резистентным течением заболевания [122, 302]. Интересно, что результаты ряда исследований указывают на связь экспрессии генов COMT, DBH, DRD2 и BDNF с изменением объема серого вещества орбитофронтальной зоны и когнитивными функциями у здоровых испытуемых [80]. Возможно предположить, что изменение экспрессии генов дофаминергической и BDNF систем могут быть основой нарушения коркового

метаболизма в ОФК при ЛИГБ [178, 262]. Вышеуказанные нарушения могут проявляться частым приемом анальгетиков, увеличением уровня тревоги и депрессии, а также изменениями при анализе когнитивных функций.

Результаты текущего исследования подтверждают данную гипотезу. В ходе проведенного анализа генетических данных выявлена достоверную связь AA аллеля полиморфизма rs2097629 гена DBH с развитием ХМ и ЛИГБ. При этом SNP DBH rs141116007 DD и DBH rs1611115 TT значимо ассоциированы с резистентным течением ЛИГБ и высоким риском возобновления частого приема анальгетиков. Установлено, что SNP COMT rs 4680 GG в гомозиготной форме достоверно ассоциирован с ХМ и ЛИГБ, а также резистентным течением заболевания.

Тяжелое течение ЛИГБ с резистентностью к терапии достоверно связано с полиморфизмами AA rs 2049046 гена BDNF, DD rs 141116007 гена DBH, GT rs 1800908 гена CCKAR (аллель T) и TT rs 1800857 гена CCKAR. Данные гены участвуют в модуляции активности нейротрофического фактора мозга (BDNF), дофаминергической и холецистокининовой систем. Важно подчеркнуть, что при рефрактерном течении ЛИГБ выявляется комплексная связь между вышеуказанными генами и полиморфизмами участвующими в модуляции систем глутамата MTDH rs 1835740 CC и серотонинергической трансмиссии TPH1 rs 1800532 CA (аллель A). Вероятно, комплексное взаимодействие указанных генетических полиморфизмов является особенностью пациентов с тяжелым течением ЛИГБ и дифференцирует группы с положительным и негативным прогнозом [1, 29, 38, 282, 284, 287].

Кроме того, выявлено влияние полиморфизма TC rs11030107 BDNF на клинические характеристики ХМ с ЛИГБ. Для данной группы пациентов с ЛИГБ характерно: высокая частота приема комбинированных кодеинсодержащих анальгетиков, высокая распространенность фонофобии и аллодинии, низкий ответ на профилактическую терапию топираматом и СИОЗСН, а также повышение общей амплитуды ответа N75-P100 ЗВП – ШП и снижение индекса габитуации в группе ЛИГБ в сравнении с группой контроля [284].

Генетическую гетерогенность группы пациентов с ХМ и ЛИГБ подтверждает выявление защитных генотипов в отношении развития и трансформации. Значимая ассоциация с благоприятным прогнозом течения ЛИГБ выявлена при наличии: (аллель Т) rs 2049046 BDNF, (аллель I) rs 141116007 DBH и (аллель Т) MTDH rs 1835740.

В предшествующих исследованиях обсуждалась необходимость поиска ключевых генетических маркеров коморбидности поведенческих и психоэмоциональных расстройств, М и ЛИГБ в системах нейротрофического фактора роста (BDNF), генах регуляции активности дофаминергической и серотонинергической трансмиссии [38, 89, 92, 158, 284]. В проведенном исследовании впервые выполнен анализ ассоциаций генетических полиморфизмов ключевых генов с психоэмоциональным и личностным профилем пациентов и ЛИГБ. На основании ранее полученных данных о роли генов холецистокининовой системы в развитии тревожных расстройств в текущей работе впервые выполнено исследования ассоциации данной группы генов с ЛИГБ.

Гена BDNF - кодирует синтез белка из семейства факторов роста нервов под названием нейротрофический фактор мозга. Роль BDNF чрезвычайно многообразна, ведущее значение данный белок играет в поддержании нейрональной пластичности, доказано его значение в развитии нейродегенеративных заболеваний, расстройств поведения и психоэмоциональных нарушений [67, 260, 304]. Единичные работы были посвящены ассоциации полиморфизмов гена BDNF с мигренью и ЛИГБ [180, 197].

В проведенном исследовании обнаружены достоверные прямые ассоциации полиморфизма rs11030107 TC гена BDNF с риском развития ЛИГБ при мигрени. Установлено, что аллель TC rs11030107 TC гена BDNF связан с низким ответом на топирамат и СИОЗСН. Установлено, что другой изучаемый полиморфизм гена BDNF rs2049046 AA достоверно ассоциирован с высоким уровнем депрессии, а также приемом анальгетиков определённым образом и мнением, что жить без обезболивающих трудно [41]. Противоположный аллель данного полиморфизма TT rs2049046 ассоциирован с лучшим ответом на острую терапию и amitriptyline.

Анализ роли SNP BDNF rs6265 AG выявил достоверные ассоциации с уровнем ЛТ и низким ответом на СИЗОСН [41].

В результате проведенного исследования впервые установлены клинико-генетические ассоциации полиморфизмов гена DBH с психоэмоциональными нарушениями и ЛИГБ. Полиморфизм AA DBH rs2097629 значимо ассоциирован с высоким уровнем распространенности тревожных расстройств при ХМ с ЛИГБ. При носительстве данного полиморфизма гена DBH достоверно выше уровень РТ, ЛТ и баллов по шкале Бека. При этом высокие баллы по шкале Бека при AA DBH rs2097629 зафиксированы как по когнитивно-аффективной субшкале, так и по шкале соматических проявлений депрессии [38, 41, 43].

В ходе продолжения поиска клинико-генетических ассоциаций впервые установлено, что аллель GG rs 11571842 гена ССК обладает значимым протективным эффектом в отношении развития ЛИГБ и ассоциирован с низким уровнем ЛТ и депрессии. В то же время SNP ССКАR rs1800908 GT, ССКАR rs1800857 СТ и ССКВР rs1805000 СТ ассоциированы с развитием ЛИГБ, а также высоким уровнем личностной тревоги [41].

На основании полученных результатов и анализа данных литературы можно предположить, что гены BDNF, дофаминергической (DBH) и холецистокининовой системы (ССКАR, ССКВР и ССК) как ассоциированы с психоэмоциональными расстройствами, так и могут принимать участие в регуляции диффузного ноцицептивного контроля.

Некоторые аспекты ЛИГБ, факт избыточного приема анальгетиков, использование анальгетиков до развития ГБ, страх боли и пропуска приема препарата могут иметь сходство с поведенческими нарушениями при различных аддикциях и зависимостях [199]. Согласно данным ряда исследований потребность в приеме анальгетиков при ЛИГБ сопоставима с потребностью при злоупотреблении алкоголем и психоактивными наркотическими веществами [103]. При этом использование Лидского опросника достоверно оценивает зависимое поведение от анальгетиков у пациентов с ХМ и ЛИГБ. Сумма баллов по ЛОЗ значимо коррелирует с количеством использованных анальгетиков в месяц. ЛОЗ

рекомендован для скрининга ЛИГБ при высокой частоте М. Установлено, что показатель ЛОЗ ≥ 7 полезен в практике для выявления склонности к избыточному приему анальгетиков при М и ГБН [220].

В ходе обсуждаемого исследования получены схожие данные с достоверным преобладанием баллов по ЛОЗ при ЛИГБ. При этом пациенты с ЛИГБ отвечали на вопросы: «Вы чувствуете, что Ваша потребность принять обезболивающее слишком сильна, чтобы ее контролировать», «Вы планируете свой день с учетом приема анальгетиков» и «вы принимаете анальгетик утром, днем и вечером» - «часто» или «почти всегда».

По результатам текущего исследования впервые выявлены ассоциации генетическим профилем пациентов с ЛИГБ и результатами опроса по ЛОЗ. Полиморфизм АА гена DBH rs2097629 достоверно ассоциирован с высоким баллом ($2,5 \pm 0,5$ vs $0,4 \pm 0,13$, $p < 0,0001$) при ответе на 3 вопрос ЛОЗ «Вы чувствуете, что Ваша потребность принять обезболивающее слишком сильна, чтобы ее контролировать». Пациенты с ЛИГБ и вариантом АА DBH rs2097629 отвечали на данный вопрос: «часто» и «почти всегда». Кроме гена DBH, выявлено второе важное звено в системе гена BDNF, достоверно ассоциированное с зависимым поведением при использовании анальгетиков. Полиморфизм BDNF rs2049046 АА значимо положительно влиял на частоту употребления кодеинсодержащих анальгетиков и ответами на вопросы 5 «Вы принимаете анальгетик каким-либо особым образом для того, чтобы усилить его эффект» и 10 «Вы считаете, что жить без обезболивающих трудно» ЛОЗ. Кроме того, наличие SNP BDNF rs11030107 TC также было значимо связано с особым способом приема анальгетиков у пациентов с ЛИГБ.

По результатам анализ шкалы оценки качества сна получены данные схожие с предшествующими исследованиям. Нарушения сна достоверно чаще отмечались у пациентов с ХМ и ЛИГБ, при этом выраженность расстройств сна была ассоциирована с наличием полиморфизма АА DBH rs2097629

Несколько лет назад впервые были предоставлены данные, подтверждающие возможные нарушения когнитивных функций у пациентов с хронической

мигренью и ЛИГБ [109, 115]. Первоначально у детей с частыми приступам мигрени были выявлены нарушения вербального восприятия, внимания и школьной успеваемости в сравнении с группой без головной боли. Последующие исследования показали, что в возрасте до 50 лет при ХМ могут выявляться изменения внимания, исполнительных функций, пространственного восприятия, непосредственной памяти и речевых функций [109, 208, 303].

Интересно, что в большинстве исследований показано отсутствие ассоциации и влияния депрессии и тревоги на данные изменения когнитивных функций. При этом субъективные жалобы на когнитивные нарушения коррелируют с выраженностью тревоги и депрессии, в то время как объектные нарушения не имеют подобных ассоциаций. Следует отметить, что вышеуказанные данные достаточно противоречивы и результаты нескольких работ показывают отсутствие достоверных отличий в когнитивных функциях между пациентами с М и без М [6, 9, 154, 247]. Большинство исследований, анализирующих когнитивные функции у пациентов с ГБ, проведены у пациентов с ХМ без дифференциации в зависимости от наличия абзусного фактора. В одной работе указывается, что риск нарушений внимания, исполнительных функций и непосредственной памяти выше при ХМ вне зависимости от злоупотребления препаратами [93]. С другой стороны, можно предположить, что хронический болевой синдром, неспецифические изменения белого вещества головного мозга при ХМ с ЛИГБ, спектр коморбидной патологии (поведенческие расстройства) могут приводить к дисфункции некоторых когнитивных функций у пациентов с ЛИГБ.

В текущей работе впервые проведено изучение внимания и зрительного восприятия у пациентов с ХМ с ЛИГБ в обычном состоянии и после депривации сна, совместно с нейрофизиологическим исследованием когнитивных вызванных потенциалов Р300. Проведена оценка как субъективных жалоб пациентов, так и объективных изменений показателей тестирования и ВП. Выявлены достоверное снижение уровня внимания и зрительной перцепции при ХМ с ЛИГБ и значимым ухудшением показателей после депривации сна в сравнении с пациентами с ХМ без лекарственного абзуса. Впервые установлено, что после 24-часовой

депривации сна отмечается понижается уровень зрительного восприятия и внимания при ХМ и ЛИГБ. В то же время противоположная динамика выявлена у здоровых испытуемых и пациентов с ЭМ. Установлено, что ЛП Р300 на незначимые стимулы достоверно длиннее в группе ХМ и ЛИГБ в сравнении с группой контроля. В то же время ЛП Р300 на значимый стимул «боль» были статистически значимо короче при ХМ с ЛИГБ. При избыточном приеме анальгетиков значения ЛП Р300 на незначимые стимулы после депривации сна были достоверно выше, чем в обычном состоянии. При этом повторные ответы на значимый стимул «боль» в группе ХМ с ЛИГБ сопровождалось развитием феномена дисгабитуации: снижением латентности Р300 и увеличением амплитуд N2\Р3. Анализ динамики амплитуды Р300 на значимый стимул показал тенденцию к снижению значений после депривации сна, за исключением группы ХМ с ЛИГБ, где параметры амплитуды достоверно не снижались

Резюмируя данные нейрофизиологического исследования, следует отметить, что в исследуемой группе уровень зрительного восприятия и внимания у пациентов с мигренью был снижен по сравнению со здоровыми испытуемыми, в большей степени за счет больных с хронической формой мигрени и ЛИГБ. Субъективные жалобы на нарушения когнитивных функций коррелировали с уровнем тревоги и депрессии, в то время как объективные параметры нарушения зрительной перцепции, внимания и показатели Р300 не показали ассоциаций с психоэмоциональными расстройствами.

Функциональное состояние мозга (по данным динамики когнитивного потенциала Р300) пациентов, страдающих эпизодической и хронической формами мигрени и ЛИГБ, отличается между собой, а также от группы здоровых испытуемых рядом признаков, и в первую очередь, динамикой феноменов габитуации и дегабитуации, что может указывать на нарушения модулирующей функции неспецифическим систем мозга, а также повышение возбудимости головного мозга. Показатели потенциала Р300 у пациентов с эпизодической и хронической формами мигрени с ЛИГБ указывает на признаки замедления скорости восприятия, обработки и передачи информации между различными

отделами мозга, что более выражено при хронической форме мигрени в сочетании с ЛИГБ. При исследовании когнитивного потенциала после 24-часовой депривации сна показано увеличение латентности P300 в серии записей следующих друг за другом при предъявлении эмоционально незначимого стимула и значительного снижения латентности и амплитуды при предъявлении эмоционально значимых стимулов, что может указывать на дезинтеграцию активирующих и синхронизирующих структур головного мозга у больных с ХМ и ЛИГБ. Полученные результаты указывают на актуальность дальнейшего изучения нарушений когнитивных функций при ХМ и ЛИГБ в сопоставлении с анализом изменений на фМРТ [28, 36].

Данные ранее проведенных исследований корковой возбудимости у пациентов с ЛИГБ с использованием ЗВП-ШП указывали на роль таламокортикальной дисфункции в хронизации М на фоне избыточного приема препаратов [45, 54, 55, 149, 211]. В настоящем исследовании впервые проведен поиск ассоциаций генетических полиморфизмов основных генов с изменением корковой возбудимости при формировании ЛИГБ. На основании анализа полученных результатов выделено 3 основных генетических кластера, ассоциированных с корковой возбудимостью при ЛИГБ: система нейротрофического фактора мозга (ген BDNF), гены дофаминергической системы (ген DRD2) и модуляторы NO (iNOS2). Полиморфизм BDNF rs11030107 ТС достоверно ассоциирован с повышением общей амплитуды ответа N75-P100 ЗВП ШП и снижением индекса габитуации в группе ЛИГБ, что может быть отражением дисфункции корковой возбудимости и процессов таламокортикальной дизритмии при хронизации М на фоне избыточного приема анальгетиков. Схожая ассоциация установлена для полиморфизмов rs6275 CC гена DRD2 и GG rs2779249 гена iNOS2. Можно предположить роль дофаминергической системы, нейротрофического фактора мозга и NO в амплификации кортикальной возбудимости у ряда пациентов с М и избыточным приемом анальгетиков, с нарушением активности системы диффузного ноцицептивного контроля.

Впервые было проведено комплексное открытое клиническое исследование различных стратегий терапии ЛИГБ и профилактического лечения М с ЛИГБ с оценкой факторов риска на трансформацию ХМ. Кроме того, впервые проведён анализ значения генетических полиморфизмов для течения ЛИГБ, эффективности терапии и прогноза заболевания с выделением ключевых комплексных генотипов.

При анализе полученных результатов выявлено, что одномоментная отмена или ограничение приема АП в сочетании с курсом детоксикационной и симптоматической терапии периода отмены достоверно ассоциированы с эффективностью лечения ХМ и ЛИГБ. При этом курс детоксикационной терапии, а также отмена/ограничение приема АП достоверно связаны с отсутствием рецидива ЛИГБ в течение 12 месяцев. Полная отмена и ограничение использования АП ассоциированы со снижением дней с ГБ через 3, 6 и 12 месяцев и трансформацией ХМ с ЛИГБ в ЭМ. Достоверно более выраженная динамика наблюдалась в группе с полной отменой АП. С учетом клинического опыта можно выделить группу пациентов с М, которым достаточно сложно одномоментно отказаться от приема эффективного обезболивающего средства. Основываясь на полученных результатах, в данной группе можно рекомендовать вариант ограничения использования анальгетиков не чаще 2 раз в неделю.

Анализ эффективности профилактической терапии ХМ с ЛИГБ показал достоверные ассоциации применения топирамата, антиCGRP антител и БТА с регрессом частоты дней с М и переходом заболевания в эпизодическую форму. Следует отметить, что использование антиCGRP антител эффективно при ХМ с ЛИГБ вне зависимости от стратегии детоксикации, но эффективность достоверно выше при отмене/ограничении использования АП. Не выявлено значимых корреляций между использованием amitriptilina и venlafaxina с трансформацией ХМ с ЛИГБ в ЭМ. В настоящее время обсуждается многоуровневое воздействие отмены/ограничения приема АП, курса «детоксикации» и профилактической терапии М на патогенез ЛИГБ [7, 10, 19, 64, 144, 172]. Отказ от избыточного приема АП приводит к снижению амплификации активности ТВС на уровне тригеминального ганглия и ядра, нормализации работы

системы диффузного ноцицептивного контроля [217]. Одновременное использование стандартного курса детоксикации ассоциировано с регрессом активности базовых процессов периферической сенситизации (снижение активации CGRP нейронов тригеминального ганглия и релиза провоспалительных нейромедиаторов в периферическом звене ТВС, а также уменьшение периваскулярного воспаления).

Применение комплексной терапии с отменой/ограничением АП, курсом детоксикации и профилактической терапией ХМ достоверно связано со снижением бесконтрольного использования анальгетиков, а также улучшением повседневной активности. Важно отметить, что использование обратной связи между доктором и пациентом по телефону или мессенджеру ассоциировано с лучшим прогнозом течения ЛИГБ в течение года [100, 233].

Анализируя данные предшествующих исследований, установлено, что ЛИГБ достаточно часто рецидивирует в течение года после начала терапии. В среднем от 25 % до 35 % через 12 месяцев после первоначального улучшения возвращаются в форму ХМ с ЛИГБ [100]. В ходе нашего исследования показано, что при использовании стратегии В (детоксикация) в сочетании с отменой/ограничением АП и одновременным назначением профилактического лечения М частота рецидива ЛИГБ составила всего 16 %.

На основании данных предшествующих исследований были выделены факторы риска рецидива ЛИГБ: первичный вариант ГБ (хуже прогноз при ХГБН с ЛИГБ в сравнении с ХМ с ЛИГБ), базовая частота ГБ, злоупотребление комбинированными анальгетикам (с кодеином и/или барбитуратами) или комбинацией ЛС, неудачный опыт предшествующей терапии, выраженность коморбидной психиатрической патологии, курение и злоупотребление психоактивными веществами [48, 134, 204, 233].

На основании выполненного исследования впервые были установлены маркеры трансформации ХМ с ЛИГБ на одной группе пациентов. Выделены клинические, генетические, психоэмоциональные, личностные и

нейрофизиологические кластеры характеристик, влияющих на течение заболевания.

Кластер клинических маркеров неблагоприятного течения ЛИГБ: высокий исходный уровень частоты М, количество принимаемых анальгетиков, частый рецидив приступа М, низкий уровень эффективности острой терапии (триптанов и комбинированных анальгетиков) и профилактической терапии (амитриптилин, топирамат, МАТ к CGRP), высокие баллы по шкале НІТ-6 и частота развития аллодинии.

Необходимо отметить, что базовый уровень РТ, ЛТ и депрессии (шкала Бека) достоверно не влиял на трансформацию ХМ с ЛИГБ в ЭМ и сохранением ХМ с ЛИГБ через 12 месяцев. В то же время выявлена обратная динамика, трансформация ХМ с ЛИГБ достоверно ассоциирована со снижением ЛТ и уровня депрессии по шкале Бека. При этом высокие показатели по шкалам ипохондрии и истерии были достоверными предикторами рефрактерного течения ЛИГБ. Полученные данные могут указывать на роль личностных акцентуация в предрасположенности к развитию и сохранению избыточного приема анальгетиков [128, 201, 236].

В текущей работе впервые представлен генетический кластер неблагоприятного течения ЛИГБ с высоким риском рецидива заболевания. Полиморфизмы 2049046 АА гена BDNF, rs141116007 DD и rs1611115 TT гена DBH, rs1835740 CC гена MTDH, rs1799723 AG и rs1800908 GT CCKAR, а также rs1805087 АА MTR и rs1801394 АА MTRR ассоциированы с рефрактерным течением ХМ и ЛИГБ.

В продолжение генетического анализа выделен протективный «защитный» генетический профиль, который является предиктором трансформации ХМ с ЛИГБ. Т и АТ SNP rs2049046 BDNF, II rs141116007 гена DBH, GG rs1553005 гена, кодирующего кальцитонин-ген-родственной пептид (CGRP), тип альфа (CALCA) и CC rs1801133 гена MTHFR ассоциированы с благоприятным прогнозом ХМ с ЛИГБ

Впервые на основании анализа отношения шансов и коэффициента относительного риска установлены основные комбинации генетических полиморфизмов, значимо ассоциированных с ЛИГБ. Три кластера сочетанных полиморфизмов: 1) BDNF rs11030107 TC, DBH rs141116007 DD, MTDH rs1835740 CC, 2) CCKAR rs1800857 CT, CCKAR rs1800908 GT, DBH rs2097629 AA и 3) BDNF rs11030107 TC, MTDH rs1835740 CC, MTRR rs1801394 AA, MTHFR rs1801133 TT значимо связаны с более чем двухкратным повышением относительного риска ЛИГБ.

Таким образом, можно выделить несколько основных нейромедиаторных систем, влияющих на развитие и течение ЛИГБ:

1. Система нейротрофического фактора мозга (BDNF). Роль BDNF в обсуждении ЛИГБ достаточно многообразна. С одной стороны, BDNF участвует в хронизации различных болевых синдромов за счет активации ноцицептивных путей. Установлено, что BDNF усиливает выделение провоспалительных нейропептидов за счет активации нейронов на уровне задних рогов спинного мозга и ядра тройничного нерва [91, 92, 116]. Кроме того, BDNF активирует NMDA-рецептор нейронов тригеминального ядра, а также ингибирует тормозные ГАМК-ергические влияния за счет блокирования KCC2 каналов [78, 180]. Установлено, что BDNF модулирует нисходящие антиноцицептивные влияния [180]. Нейроны околопроводного серого вещества выделяют нейротрофический фактор мозга в ответ на воспалительное воздействие, при этом высокий уровень BDNF коррелирует с ингибированием активности нисходящей антиноцицептивной системы. С другой стороны, установлена достоверная роль BDNF в развитии тревожных расстройств, депрессии, а также когнитивной дисфункции [304]. Таким образом, формирование проноцицептивного статуса при ЛИГБ и спектр коморбидных психоэмоциональных расстройств может иметь общую генетическую предрасположенность.

2. Гены дофаминергической системы. Дофамин является одним из ключевых нейромедиаторов системы нисходящей ноцицептивной модуляции. За счет активации различных подгрупп D рецепторов нисходящие

дофаминергические пути могут оказывать как облегчающее, так и тормозящее действие на нейротрансмиссию [70]. Общий баланс между активацией ноцицепции и ее ингибированием, опосредован именно дофаминергическими путями. Кроме того, роль полиморфизмов генов дофаминергической системы установлена при поведенческих и аддиктивных расстройствах, модуляции таламокортикальной дизритмии, тревожных расстройствах и депрессии [229, 276].

3. Гены холецистокининовой системы. Доказана ассоциация генов данного семейства с развитием тревожно-панических расстройств [84]. Также обсуждается модулирующая роль холецистокининовой системы на активность дофамина, серотонина и ГАМК [97].

4. Адъювантные генетические полиморфизмы, ассоциированные с ЛИГБ: гены системы NO, CGRP и фолатного обмена, преимущественно связанные с течением мигрени.

В завершении анализа результатов данного исследования были выделены основные нейробиологические механизмы развития и предикторы трансформации ЛИГБ и ХМ (Рисунок 49).

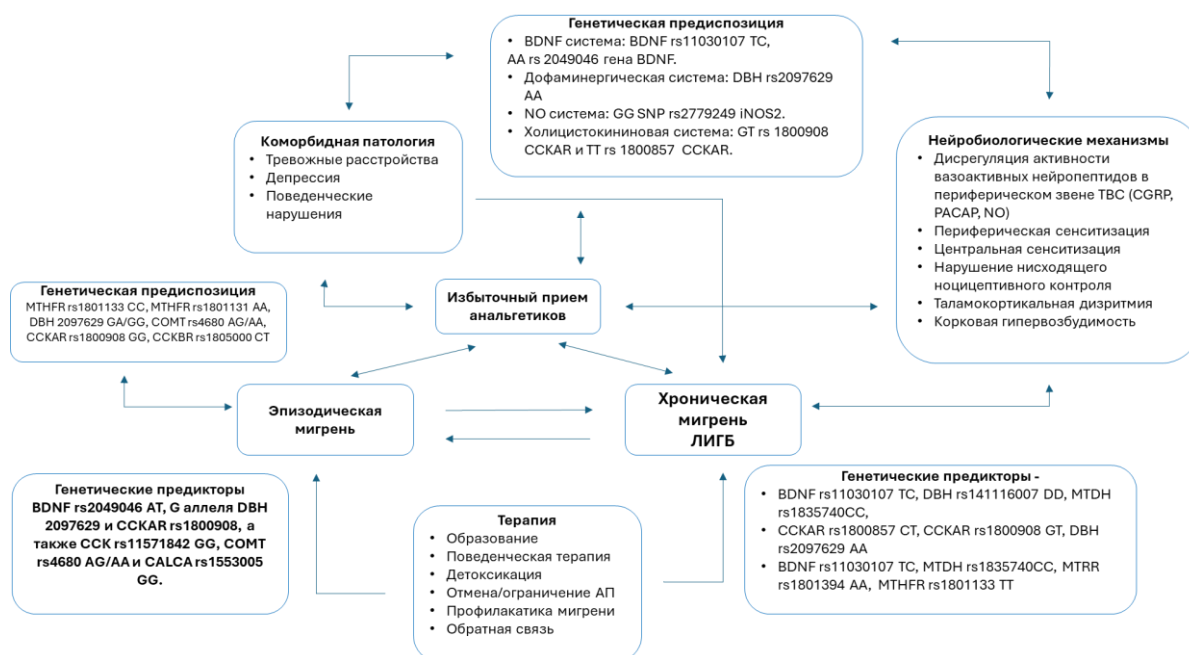


Рисунок 49 – Нейробиология развития и трансформации ЛИГБ при ХМ

На основании анализа полученных данных по эффективности различных стратегий терапии, факторов риска, клинико-генетической гетерогенности ЛИГБ при ХМ разработан алгоритм и рекомендации по ведению пациентов данной группы (10.2).

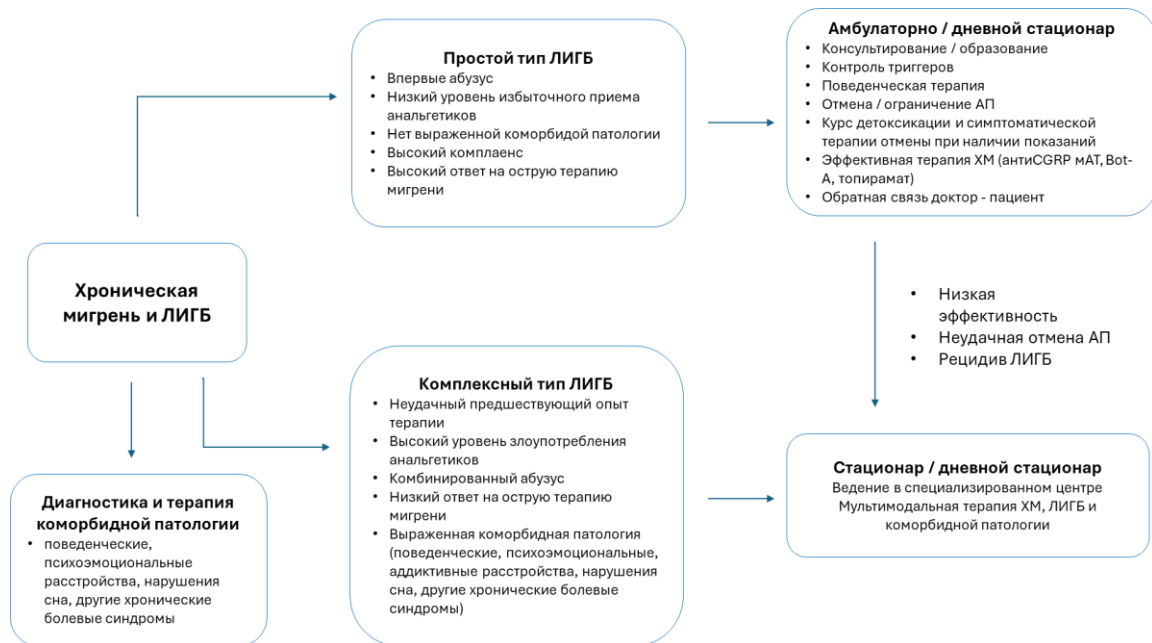


Рисунок 50 – Алгоритм дифференцированной терапии и профилактики ХМ с ЛИГБ

ВЫВОДЫ

1. Ведущими факторами риска развития ЛИГБ у пациентов с хронической мигренью являются тяжелое течение приступов головной боли, низкая эффективность симптоматической и профилактической терапии.

2. Клиническими маркерами развития ЛИГБ при хронической мигрени являются: наличие «фоновой» головной боли, двухсторонний паттерн боли с высокой скоростью нарастания и частыми рецидивами, а также наличие кожной аллодинии и дополнительных дескрипторов в виде распирания, жжения, давления.

3. Личностные особенности с преобладанием ипохондрической и истерической акцентуаций характера совместно с высоким уровнем тревоги и проявлениями депрессии являются нейropsychологическими предикторами развития и резистентного течения лекарственно-индуцированной головной боли.

4. Генетические полиморфизмы системы BDNF (rs11030107 TC BDNF, AA rs 2049046 гена BDNF), дофаминергической системы (DBH rs2097629 AA) и холецистокининовой системы (GT rs 1800908 CCKAR и TT rs 1800857 CCKAR) ассоциированы с развитием лекарственно-индуцированной головной боли при хронической мигрени, коморбидными психоэмоциональными расстройствами, а также резистентностью к терапии.

5. Полиморфизмы генов, модулирующих активность вазоактивных медиаторов NO (GG rs2779249 iNOS2), CGRP (rs 1553005 CALCA G-C) и АПФ (rs4646994 II ACE) достоверно влияют на тяжесть и частоту цефалгии при лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени, развитие аллодинии и частоту приема анальгетиков.

6. При лекарственно-индуцированной головной боли отмечается высокая частота жалоб на нарушения когнитивной деятельности, снижение уровня внимания, зрительного восприятия в сочетании с нейрофизиологическими изменениями (феномен дисгабитации на значимый стимул при анализе P300, повышение общей амплитуды и дисгабитация зрительных вызванных потенциалов).

7. Нейрофизиологические изменения при лекарственно-индуцированной головной боли отражают дезинтеграцию активирующих и синхронизирующих структур головного мозга, таламокортикальную дизритмию, дисфункцию корковой возбудимости и ассоциированы с ключевыми полиморфизмами генов нейротрофического фактора мозга (BDNF rs11030107 TC), оксида азота (iNOS2 rs2779249 GG) и дофаминергической системы (DRD2 rs6275 CC)

8. Кластеры генетических полиморфизмов: 1) BDNF rs11030107 TC, DBH rs141116007 DD, MTDH rs1835740 CC, 2) CCKAR rs1800857 CT, CCKAR rs1800908 GT, DBH rs2097629 AA и 3) BDNF rs11030107 TC, MTDH rs1835740 CC, MTRR rs1801394 AA, MTHFR rs1801133 TT являются генетическими предикторами лекарственно-индуцированной головной боли при хронической мигрени.

9. Стратегия комплексного использования поведенческой терапии, отмены/ограничения «абузусного» препарата, детоксикации и симптоматической терапии, обратной связи с пациентами в сочетании с одновременным назначением профилактического лечения мигрени достоверно эффективна при лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени с трансформацией в течение года в эпизодическую форму заболевания в 84 % случаев.

10. Выбор индивидуальной стратегии терапии пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью и хронической мигренью основывается на анализе основных клинико-психологических параметров, дифференцировании ЛИГБ по степени тяжести (простая, комплексная) с последующим мультимодальным использованием доказанных нелекарственных и фармакологических методов лечения ЛИГБ и коморбидной патологии в условиях длительного наблюдения за пациентами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При частом использовании анальгетиков с целью верификации рисков трансформации мигрени и развития лекарственно-индуцированной головной боли важно использовать ключевые клинические маркеры: тяжесть и высокий риск рецидива приступа, аллодиния, наличие «фоновой» головной боли, изменение болевого паттерна с развитием двухсторонней боли, распирающего, жгучего и давящего ее характера, низкий ответ на терапию приступа.

2. Особенности личностного профиля (ипохондрическая и истерическая акцентуации характера), коморбидные психоэмоциональные расстройства (тревога, депрессия) достоверно влияют как на риски развития, так и тяжесть течения и эффективность лечения лекарственно-индуцированной головной боли и должны учитываться при терапии данного заболевания.

3. При выборе профилактической терапии лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени препаратами первого выбора являются топирамат, ботулинический токсин типа А и моноклональные антитела к CGRP.

4. Применение курса детоксикации и симптоматической терапии периода отмены при комплексном типе лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени достоверно влияет на эффективность лечения и отказ от избыточного приема анальгетиков и может быть использовано как метод выбора у пациентов данной группы.

5. Терапевтическая стратегия дифференцированного сочетанного применения поведенческой терапии, отмены/ограничения АП, детоксикации и симптоматической терапии, обратной связи с пациентами с одновременным назначением профилактического лечения мигрени (топирамат, ботулинический токсин типа А и антиCGRP мАТ) может быть рекомендована к использованию в клинической практике.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГБ	– Абузусные головные боли
АП	– Абузусный препарат
БРБ	– Барбитураты (в составе комбинированных анальгетиков)
ВИП	– Вазо-интестинальный пептид
ВП	– Вызванные потенциалы
ГАМК	– Гамма-аминомасляная кислота
ГБ	– Головная боль
ГБН	– Головная боль напряжения
ГК	– Гемикрания континуа
КГРП/СGRP	– Кальцитонин-ген-родственный пептид
ЗВП-ШП	– Зрительные вызванные потенциалы на обращенный шахматный паттерн
ЛОЗ	– Лидский опросник зависимости
МКГБ	– Международная классификация головных болей
НЕПГБ	– Новая ежедневная персистирующая головная боль
ОО	– Одномоментная отмена абузусного препарата
ОСВ	– Околоводопроводное серое вещество
ОФК	– Орбито-фронтальная кора
ПО	– Постепенная отмена абузусного препарата
ПЭТ	– Позитронно-эмиссионная томография
РВМ	– Роstralный вентромедиальный комплекс продолговатого мозга
ТВС	– Тригемино-васкулярная система
ТКМС	– Транскраниальная магнитная стимуляция
РКД	– Распространяющаяся корковая депрессия
ХГБ	– Хроническая головная боль
ХГБН	– Хроническая головная боль напряжения
ХМ	– Хроническая мигрень

ХЕГБ	– Хроническая ежедневная головная боль
ХПГ	– Хроническая пароксизмальная гемикрания
ХПГБ	– Хроническая пучковая головная боль
ЭГБ	– Эпизодическая головная боль
ЭГБН	– Эпизодическая головная боль напряжения
ЭМ	– Эпизодическая мигрень
ЭМВЧ	– Эпизодическая мигрень с высокой частотой приступов
ЭМНЧ	– Эпизодическая мигрень с низкой частотой приступов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азимова, Ю. Э. Мигрень: особенности патогенеза как основа персонифицированной терапии : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.03.03 / Азимова Юлия Эдвардовна ; науч. конс. М. Л. Кукушкин, А. В. Амелин ; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». – Москва, 2020. – 50 с.
2. Айзенберг, И. В. Хроническая абзусная головная боль / И. В. Айзенберг, З. Кацарава // Российский журнал «Боль». – 2005. – № 1(6). – С. 57-65.
3. Альтернативные и комплементарные методы лечения мигрени / Г. Р. Табеева, Е. Г. Филатова, А. В. Амелин, В. В. Осипова, А. Р. Артеменко, Л. Р. Ахмадеева Е. В. Екушева, М. И. Корешкина, Е. Р. Лебедева, А. В. Сергеев, В. А. Головачева, Н. В. Латышева, М. В. Наприенко, К. В. Скоробогатых, Ю. Э. Азимова, А. П. Рачин, В. А. Парфенов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т. 16. – № 1. – С. 4-15.
4. Анализ особенностей мигрени у женщин в постменопаузе / Д. А. Климентова, О. В. Косивцова, А. В. Сергеев, Г. Р. Табеева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т. 16. – № 1S. – С. 38-44. – DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1S-38-44.
5. Анализ полиморфных вариантов генов ACE, BDNF, CCK, CCK1R, CCK2R, CGRP, DBH, MTDH, MTHFR, MTR, NOS1, NOS2, NOS3 с мигренью / Н. С. Кондратьева, Ю. Э. Азимова, К. В. Скоробогатых [и др.] // Сборник тезисов 19-я Международная Пущинская школа-конференция молодых учёных «Биология-наука XXI века» (20-24.04.15). – Пущино, 2015. – 240с.
6. Артеменко, А. Р. Хроническая мигрень : практическое пособие / А. Р. Артеменко, А. Л. Куренков. – Москва : АБВ-пресс, 2012. – 492 с. – Режим доступа: по подписке. – URL: <https://biblioclub.ru/index.php?page=book&id=136602> (дата обращения: 12.03.2025). – ISBN 978-5-903018-31-4. – Текст : электронный.
7. Бердникова, А. В. Влияние анти-CGRP моноклональных антител на уровень центральной сенситизации у пациентов с мигренью : дис. ... канд. мед. наук : 3.1.24

/ Бердникова Анна Владимировна ; науч. рук. Н. В. Латышева ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 165 с.

8. Ботулинический нейротоксин и хроническая мигрень: хемоденервация мышечных волокон или модуляция ноцицептивной системы? / А. Р. Артеменко, А. Л. Куренков, С. С. Никитин, К. В. Беломестова // Нервно-мышечные болезни. – 2013. – № 4. – С. 6-11.

9. Ваганова, Ю. С. Распространенность и лечение лекарственно-индуцированной головной боли у пациентов в стационарных и амбулаторных условиях : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Ваганова Юлиана Сергеевна ; науч. рук. А. В. Амелин ; ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Санкт-Петербург, 2020. – 177 с.

10. Ващенко, Н. В. Клинико-нейропсихологические аспекты оптимизации терапии мигрени : дис. ... канд. мед. наук : 3.1.24 / Ващенко Нина Владимировна ; науч. рук. В. А. Парфенов ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 104 с.

11. Выбор лекарственных препаратов при трехуровневой системе лечения и профилактики приступов мигрени на территории Хабаровского края / Т. Ю. Малыгина, Е. В. Слободенюк, О. П. Гнатюк, Т. А. Щербаносова, С. В. Горбулина // Вестник Росздравнадзора. – 2018. – № 2. – С. 52-56.

12. Генетика мигрени / Н. С. Кондратьева, А. А. Анучина, З. Г. Кокаева, Е. А. Наумова, Ю. Э. Азимова, А. В. Сергеев, К. В. Скоробогатых, Г. Р. Табеева, Е. А. Климов // Медицинская генетика. – 2016. – Т. 15. – № 1. – С. 3-13. – DOI: /10.1234/XXXX-XXXX-2016-1-3-13.

13. Головачева, В. А. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью : автореф. дис. ... канд. мед. наук : : 14.01.11 / Головачева Вероника Александровна ; науч. рук. : В. А. Парфенов ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2016. – 25 с.

14. Гузий, Е. А. Анализ предикторов рецидива лекарственно-индуцированной головной боли: проспективное клинико-психологическое исследование / Е. А. Гузий, А. В. Сергеев, Г. Р. Табеева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т. 16. – № 3. – С. 44–51.
15. Гузий, Е. А. Клинические и психоэмоциональные характеристики пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью / Е. А. Гузий, А. В. Сергеев, Г. Р. Табеева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т. 16. – № 1S. – С. 52-58. – DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1S-52-58.
16. Гузий, Е. А. Оценка эффективности профилактической терапии хронический мигрени с лекарственно-индуцированной головной болью и без нее: данные проспективного исследования / Е. А. Гузий, А. В. Сергеев, Г. Р. Табеева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т. 16. – № 1S. – С. 59-65. – DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1S-59-65.
17. Данилов, А. Б. Влияние информационно-образовательной подготовки пациента на клинические, финансово-экономические факторы и удовлетворенность лечением / А. Б. Данилов, Е. В. Шевченко // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № 2. – С. 29-33.
18. Данилов, А. Б. Фармакоэкономические аспекты мигрени / А. Б. Данилов, Г. Т. Глембоцкая, О. В. Козуб // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2011. – Т. 111. – № 4. – С. 79-81.
19. Диагностика и лечение лекарственно-индуцированной головной боли: рекомендации российских экспертов / Г. Р. Табеева, В. В. Осипова, Е. Г. Филатова, Ю. Э. Азимова, А. В. Амелин, А. Р. Артеменко, Ю. Д. Воробьева, Е. В. Екушева, М. И. Корешкина, Е. Р. Лебедева, Н. В. Латышева, М. В. Наприенко, А. В. Сергеев, К. В. Скоробогатых, В. А. Головачева, А. П. Рачин, В. А. Парфенов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т. 14. – № 1. – С. 4-13.
20. Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике: Практическое руководство для врачей / Т. Дж. Стайнер [и др.]; перевод с английского Ю. Э. Азимовой, В. В. Осиповой;

научная редакция В. В. Осиповой, Т. Г. Вознесенской, Г. Р. Табеевой; – Москва: ООО «ОГГИ. Рекламная продукция», 2010. – 56 с.

21. Жмылёва, П. В. Эпизодические синдромы, ассоциированные с мигренью (клинико-эпидемиологическое исследование в педиатрической практике) / П. В. Жмылёва, Г. Р. Табеева, А. В. Сергеев // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т. 16. – № 1S. – С. 19-22. – DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1S-19-2.

22. Зайцев, В. П. Вариант психологического теста Mini-Mult / В. П. Зайцев // Психологический журнал. – 1981. – № 3. – С. 118-123.

23. Инновационные методы лечения мигрени / Ю. Э. Азимова, А. П. Рачин, К. А. Ищенко, А. Б. Данилов // РМЖ. – 2015. – № 29. – № 27-30.

24. Клинические рекомендации «Мигрень» / Ю. Э. Азимова, А. В. Амелин, В. В. Алферова, А. Р. Артеменко, Л. Р. Ахмадеева, В.А. Головачева, А. Б. Данилов, Е. В. Екушева, Э. Д. Исагулян, М. И. Корешкина, О. В. Курушина, Н. В. Латышева, Е. Р. Лебедева, М. В. Наприенко, В. В. Осипова, Н. А. Павлов, В. А. Парфенов, А. П. Рачин, А. В. Сергеев, К. В. Скоробогатых, Г. Р. Табеева, Е. Г. Филатова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2022. – Т. 122. – № 1-3. – С. 4-36.

25. Ковальчук, Н. А. Определяющие приверженность к лечению факторы и стратегии их контроля при мигрени : дис. ... канд. мед. наук : 3.1.24 / Ковальчук Надежда Александровна ; науч. рук. Г. Р. Табеева ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2023. – 160 с.

26. Кондратьева, Н. С. Поиск молекулярно-генетических основ патогенеза мигрени : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.02.07 / Кондратьева Наталья Сергеевна ; науч. рук. Е.А. Климов ; ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова». – Москва, 2016. – 26 с.

27. Куцемелов, И. Б. Эпидемиология первичной головной боли (по данным популяционного исследования взрослого населения г. Ростова-на-Дону) / И. Б. Куцемелов, Г. Р. Табеева // Журнал «Боль». – 2004. – Т. 4. – № 5. – С. 25-31.

28. Латышева, Н. В. Коморбидные заболевания у пациентов с хронической мигренью : дис. ... докт. мед. наук : 14.01.11 / Латышева Нина Владимировна; науч. конс.: Е. Г. Филатова ; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2020. – 260 с.
29. Латышева, Н. В. Нарушения памяти и внимания у пациентов с хронической мигренью / Н. В. Латышева, Е. Г. Филатова, Д. В. Осипова // Нервно-мышечные болезни. – 2018. – Т. 8. – № 2. – С. 6-10.
30. Международная классификация головной боли / А. Ю. Тархов, Е. Л. Колегаева, Е. Р. Лебедева, Ш. Р. Набиев, Э. М. Муспахова, А. В. Серга, Е. С. Гайворонская, Г. Н. Ахмадеева, В. А. Баженова, О. В. Дементьева, Е. А. Чечет, А. В. Кортылева, А. В. Дробитова, Н. А. Ходжаева; 3-е издание ; перевод с английского. Оригинальная версия: The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018. – Vol. 38. – № 1. – С. 1-211. – International Headache Society 2018. – URL: <https://painrussia.ru/upload/pdf/МКГБ-3.pdf> (дата обращения: 12.03.2025). Режим доступа: свободный
31. Мербаум, П. А. Лекарственно индуцированная головная боль: анализ терапевтических стратегий / П. А. Мербаум, Г. Р. Табеева, А. В. Сергеев // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12. – № 4. – С. 25-31. – DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-25-31.
32. Мещерина, М. И. Клинико-патофизиологические характеристики головных болей, вызванных избыточным приемом лекарственных препаратов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Мещерина Мария Игоревна ; науч. рук. Г. Р. Табеева ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2013. – 23 с.
33. Нейромодуляция в лечении кластерной головной боли / Э. Д. Исагулян, В. В. Осипова, Е. В. Екушева, А. В. Сергеев, А. В. Артеменко // РМЖ. –2017. – № 24. – С. 1779-1784.
34. Новое в осознании бремени мигрени: семантический анализ голоса российских пациентов – пользователей Web 2.0. / Г. Р. Табеева, З. Кацарава, А. В.

- Амелин, А. В. Сергеев, К. В. Скоробогатых, И. В. Ефименко, В. Ф. Хорошевский // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13. – № 6. – С. 73-84.
35. Оптимизация купирования приступов мигрени / Г. Р. Табеева, А. В. Амелин, Л. Р. Ахмадеева, А. Б. Данилов, О. Б. Доронина, М. И. Корешкина, Н. В. Латышева, Е. Г. Менделевич, И. В. Сарвилина, А. В. Сергеев, К. В. Скоробогатых, Е. Г. Филатова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2023. – Т. 15. – № 2. – С. 126-133. – DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-126-133.
36. Осипова, В. В. Неврология. Национальное руководство : Глава 11. Первичные головные боли / В. В. Осипова, А. В. Сергеев; под редакцией Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, А. Б. Гехт; – Москва: Гэотар-Медиа, 2016. – С. 688.
37. Пожидаев, К. А. Когнитивные и эмоциональные расстройства при хронической мигрени : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Пожидаев Кирилл Андреевич ; науч. рук. В. А. Парфенов ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2021. – 160 с
38. Полиморфизм гена DBH-AS1 в патогенезе мигрени и панических расстройств / А. А. Анучина, Н. С. Кондратьева, Е. В. Афончикова, Е. А. Наумова, З. Г. Кокаева, Ю. Э. Азимова, К. В. Скоробогатых, А. В. Сергеев, Г. Р. Табеева, О. И. Рудько, Е. А. Климов // East European Science Journal. – 2016. – Т. 5 – № 5. – С. 11-16. – DOI: 10.13140/RG.2.1.1083.1761.
39. Применение новой биологической патогенетической терапии мигрени в клинической практике: консенсус экспертов Российского общества по изучению головной боли / А. В. Сергеев, Г. Р. Табеева, Е. Г. Филатова, А. В. Амелин, Л. Р. Ахмадеева, Е. Р. Лебедева, В. В. Осипова, Ю. Э. Азимова, Н. В. Латышева, О. Б. Доронина, К. В. Скоробогатых // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Том 14. – № 5. – С. 109-116.
40. Пути оптимизации ведения пациентов с мигренью в России (резолуция совета экспертов) / Г. Р. Табеева, А. В. Амелин, Л. Р. Ахмадеева, А. Б. Данилов, О. Б. Доронина, М. И. Корешкина, О. В. Курушина, В. В. Осипова, А. В. Сергеев, Е. Г. Филатова, Е. А. Шестель // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2018. – Т. 118. – № 6. – С. 124-128. – DOI: 10.17116/jnevro201811861124.

41. Роль генов дофаминергической системы в развитии хронической мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли / А. В. Сергеев, Е. А. Гузий, Н. А. Ковальчук, Е. А. Соколов, И. О. Остроухова, О. И. Рудько, Г. Р. Табеева // Российский журнал боли. – 2024. – Т. 22. – № 4. – С. 24-29.
42. Роль эмоциональных и поведенческих расстройств в формировании лекарственной зависимости у пациентов с медикаментозно-индуцированной головной болью (обзор) / А. Э. Шагбазян, А. В. Сергеев, Е. М. Евдокимова, Р. Р. Курбанбагамаева, Г. Р. Табеева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8. – № 3. – С. 76-81.
43. Связь аллеля t замены $chr_928434.1:n.1748 + 4013t > c$ с мигренью, пучковой и хронической головными болями / Е. А. Наумова, Ю. Э. Азимова, Н. С. Кондратьева, А. А. Анучина, А. В. Сергеев, К. В. Скоробогатых, З. Г. Кокаева, О. И. Рудько, Г. Р. Табеева, Е. А. Климов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 10 (Часть 2) – С. 258-262. – DOI: 10.17513/mjprfi.10331.
44. Сергеев, А. В. Головная боль напряжения: современное состояние проблемы / А. В. Сергеев // РМЖ. – 2014. – С. 3-10.
45. Сергеев, А. В. Головная боль, связанная с избыточным приемом анальгетиков: клинико-психологический и нейрофизиологический анализ, особенности периодам отмены / А. В. Сергеев, М. И. Мещерина, Г. Р. Табеева // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2011. – Т. 3. – № 3. – С. 21-28.
46. Сергеев, А. В. Доказательная терапия приступа мигрени / А. В. Сергеев // Consilium medicum. – 2015. – № 1. – С. 34 -37.
47. Сергеев, А. В. Идиопатическая внутричерепная гипертензия. Современная диагностика и терапия / А. В. Сергеев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – № 6. – С. 35-41.
48. Сергеев, А. В. Лекарственно-индуцированная головная боль. Практические рекомендации / А. В. Сергеев, В. А. Парфенов // Медицинский Совет. – 2018. – № 1. – С. 26-32.

49. Сергеев, А. В. «Маски» мигрени: вопросы дифференциального диагноза острой головной боли / А. В. Сергеев // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2018. – Т. 118. – № 1. – С. 96-102. – DOI: 10.17116/jnevro20181181196-102.
50. Сергеев, А. В. Мигрень. О диагностике и стратегии терапии / А. В. Сергеев // Справочник поликлинического врача. – 2015. – № 6-8. – С. 12-15.
51. Сергеев, А. В. Неинвазивная нейростимуляция при мигрени / А. В. Сергеев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. –Т. 120. – № 6. – С. 114-118. – DOI: 10.17116/jnevro2020120061114.
52. Сергеев, А. В. Приступ мигрени: новые возможности патогенетической терапии / А. В. Сергеев, Г. Р. Табеева // Нервные болезни. – 2014. – № 3. – С. 17-22.
53. Сергеев, А. В. Цервикогенная головная боль и цервикогенный фактор при первичных головных болях: противоречия в диагностике и терапии / А. В. Сергеев // РМЖ. – 2017. – № 24. – С. 1785-1788.
54. Скворцова, К. Н. Показатели возбудимости коры головного мозга при формировании лекарственно-индуцированной головной боли : дис. ... канд. мед. наук : 3.1.24. / Скворцова Карина Николаевна ; науч. рук. Н.Л. Старикова: ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Пермь, 2021. – 141 с.
55. Снопкова, Е. В. Мигрень у пациентов старшей возрастной группы : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Снопкова Елена Владимировна ; науч. рук. В. В. Осипова ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2012. – 159 с.
56. Спилбергер, Ч. Д. Диагностика эмоционально-нравственного развития / Ч. Д. Спилбергер, Ю. Л. Ханин ; ред. и сост. Дерманова И. Б. – Санкт-Петербург, 2002. – С. 124-126.
57. Сравнительный анализ эффективности различных стратегий терапии лекарственно-индуцированной головной боли: открытое проспективное исследование / А. В. Сергеев, Е. А. Гузий, Н. А. Ковальчук, Е. А. Соколов, Г. В.

- Григорьев, Г. Р. Табеева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т. 16. – № 1S. – С. 45-51. – DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1S-45-51.
58. Табеева, Г. Р. Головная боль / Г. Р. Табеева; – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 296 с.
59. Татаринова, К. В. Качество жизни больных хронической мигренью и способы его повышения : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Татаринова Карина Валерьевна; науч. рук. : А. Р. Артеменко ; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2018. – 114 с.
60. Течение хронической кластерной головной боли на фоне вирус-супрессивной терапии хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекции (Herpes simplex) валацикловиром: клинический случай / Д. М. Чёлушкин, А. В. Сергеев, Н. В. Малеваная, А. Б. Курносов, А. М. Арёфьев, Р. В. Щубелко // Российский журнал боли. – 2023. – Т. 21. – № 2. – С. 33-37. – DOI: 10.17116/pain20232102133.
61. Тяжелая лекарственно-индуцированная головная боль с возможными повторными ее статусами у пациента с хронической головной болью напряжения / В. В. Осипова, К. В. Скоробогатых, А. Р. Артеменко, А. В. Сергеев // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12. – № 4. – С. 73-78. – DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-73-78.
62. Шагбазян, А. Э. Роль образовательных программ в ведении пациентов с медикаментозно-индуцированной головной болью / А. Э. Шагбазян, Н. А. Ковальчук, Г. Р. Табеева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13. – № 3. – С. 27–33.
63. Шевченко, В. С. Профилактическое лечение больных хронической мигренью ботулиническим токсином типа А с оценкой влияния на возбудимость корковых нейронов : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Шевченко Владлена Сергеевна; науч. рук.: А. Р. Артеменко ; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2020. – 173 с.

64. Эффективность и безопасность терапии антидепрессантами мигрени и депрессии / Ю. Э. Азимова, К. В. Скоробогатых, А. В. Сергеев, Е. В. Климов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116. – № 11. – С. 35-40.
65. Abnormal brain excitability and cognitive dysfunction in adolescents with chronic daily headache / A. Sergeev, A. Ratchin, T. Avdeeva, G. Tabeeva // The Journal of Headache and Pain. – 2014. – Vol. 15. – Suppl 1. – P. 62.
66. A consensus protocol for the management of medication-overuse headache: Evaluation in a multicentric, multinational study / C. Tassorelli, R. Jensen, M. Allena [et al.] // Cephalalgia. – 2014. – Vol. 34. – № 9. – P. 645-655.
67. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study / M. E. Bigal [et al.] // Headache. – 2008. – № 48. – P. 1157–1168.
68. A genetic association study of dopamine metabolism – related genes and chronic headache with drug abuse / S. Cevoli, M. Mochi, C. Scapoli [et al.] // Eur J Neurol. – 2006. – № 13. – P. 1009–1013.
69. A Gibbs sampler for identification of symmetrically structured, spaced DNA motifs with improved estimation of the signal length / A. V. Favorov, M. S. Gelfand, A. V. Gerasimova [et al.] // Bioinformatics. – 2005. – Vol. 21. – Issue 10. – P. 2240–2245.
70. Akerman, S. Dopamine and migraine: biology and clinical implications / S. Akerman, P. J. Goadsby // Cephalalgia. – 2007. – Vol. 27. – № 11. – P. 1308-1314. – DOI: 10.1111/j.1468-2982.2007.01478.x.
71. Alice-in-Wonderland syndrome in patients with migraine / J. Azimova, A. Sergeev, K. Skorobogatykh, A. Rachin, G. Tabeeva, E. Klimov // Journal of Advances in Medicine and Medical Research. – 2016. – Vol. 13. – № 11. – P. 1-11. – DOI: 10.9734/BJMMR/2016/23997.
72. Alterations in DNA methylation associate with reduced migraine and headache days after medication withdrawal treatment in chronic migraine patients: a longitudinal study / D. Mehta, I. de Boer, H. G. Sutherland [et al.] // Clin Epigenetics. – 2023. – Vol. 15. – № 1. – P. 190. – Doi: 10.1186/s13148-023-01604-8.

73. Analgesic overuse among subjects with headache, neck, and low-back pain / J. A. Zwart [et al.] // *Neurology*. – 2004. – Vol. 62. – № 9. – P. 1540-1544.
74. Analgesic use: a predictor of chronic pain and medication over-use headache: the Head-HUNT Study / J. A. Zwart, G. Dyb, K. Hagen, S. Svebak, J. Holmen // *Neurology*. – 2003. – Vol. 61. – № 2. – P. 160.
75. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain / V. Anttila [et al.] // *Science*. – 2018. – № 360(6395). – P. eaap8757.
76. Angelis, L. 5-HT_{2A} antagonists in psychiatric disorders / L. Angelis // *Curr Opin Investig Drugs*. – 2002. – Vol. 3. – № 1. – P. 106-112.
77. An inventory for measuring depression / A. T. Beck, C. H. Ward, M. Mendelson, J. Mock, J. Erbaugh // *Archives of General Psychiatry*. – 1961. – Vol. 4. – P. 561-571.
78. Arévalo, J. C. Mechanisms Controlling the Expression and Secretion of BDNF / J. C. Arévalo, R. Deogracias // *Biomolecules*. – 2023. – Vol. 13. – № 5. – P. 789. – DOI: 10.3390/biom13050789.
79. Ashina, H. Medication-overuse headache in patients with secondary headache disorders: need for revision? / H. Ashina, D. W. Dodick // *Headache*. – 2021. – Vol. 61. – № 5. – P. 790-791.
80. Ashina, M. Migraine / M. Ashina // *N. Engl. J. Med*. – 2020. – № 383. – P. 1866-1876.
81. Association analysis of the DRD4 and COMT genes in methamphetamine abuse / T. Li, C. K. Chen, X. Hu [et al.] // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. – 2004. – Vol. 129B. – № 1. – P. 120-124.
82. Association between medication overuse headache and 1021c/t polymorphism of the dopamine-beta-hydroxylase gene / A. Sergeev, J. Azimova, E. Klimov, Z. Kokaeva, N. Kondratieva, T. Kochetkova, G. Tabeeva // *Abstract Book of the 8th Congress of the European Federation of IASP Chapters (EFIC), 9-12 October 2013. – Florence, Italy: European Pain Federation EFIC, 2013. – 531 p.*
83. Association between the G252A tumor necrosis factor- β gene polymorphism and medication-overuse headache / M. Ishii, T. Onaya, H. Katoh [et al.] // *J Clin Neurol*. – 2012. – Vol. 8. – № 4. – P. 301-304.

84. Association of cholecystokinin receptor 1 gene polymorphism and migraine / N. Kondratyeva, J. Azimova, E. Klimov, A. Sergeev, N. Fokina, Z. Kokaeva, O. Rudko, G. Tabeeva // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2013. – Vol. 333. – Suppl. 1. – P. e481.
85. Association of haplotype combination of serotonin transporter gene polymorphisms with monthly headache days in MOH patients / S. Terrazzino, C. Tassorelli, G. Sances [et al.] // *Eur J Neurol*. – 2012. – Vol. 19. – № 1. – P. 69-75.
86. Association of RAMP1 rs7590387 with the risk of migraine transformation into medication overuse headache / S. Cargnin, C. Pautasso, M. Viana [et al.] // *Headache*. – 2015. – № 55. – P. 658-668.
87. Association study of calcitonin gene-related polypeptide-alpha (CALCA) gene polymorphism with migraine / S. Menon, J. Buteri, B. Roy [et al.] // *Brain Res*. – 2011. – Vol. 1378. – P. 119-124.
88. Association study of the calcitonin gene-related polypeptide-alpha (CALCA) and the receptor activity modifying 1 (RAMP1) genes with migraine / H. G. Sutherland, J. Buteri, S. Menon [et al.] // *Gene*. – 2013. – Vol. 515. – № 1. – P. 187–192.
89. A systematic review and critical appraisal of gene polymorphism association studies in medication-overuse headache / S. Cargnin, M. Viana, G. Sances, C. Tassorelli, S. Terrazzino // *Cephalalgia*. – 2018. – Vol. 38. – № 7. – P. 1361-1373. – DOI: 10.1177/0333102417728244.
90. Atogepant for the preventive treatment of migraine / J. Ailani [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2021. – Vol. 385. – P. 695-706.
91. Azimova, Y. BDNF gene polymorphism RS2049046 in episodic and chronic migraine / Y. Azimova, A. Sergeev, K. Skorobogatykh // *The Journal of Headache and Pain*. – 2013. – Vol. 14. – Suppl. 1. – P. 16.
92. BDNF and CGRP interaction: implications in migraine susceptibility / C. Lemos, D. Mendonça, J. Pereira-Monteiro [et al.] // *Cephalalgia*. – 2010. – Vol. 30. – № 11. – P. 1375-1382. – DOI: 10.1177/0333102410368443.

93. Begasse de Dhaem, O. Cognitive Impairment in Primary and Secondary Headache Disorders / O. Begasse de Dhaem, M. S. Robbins // *Curr Pain Headache Rep.* – 2022. – Vol. 26. – № 5. – P. 391-404.
94. Behavioral dependence in patients with medication overuse headache: a cross-sectional study in consulting patients using the DSM-IV criteria / F. Radat, C. Creac'h, E. Guegan-Massardier [et al.] // *Headache.* – 2008. – Vol. 48. – № 7. – P. 1026–1036.
95. Bigal, M. E. Excessive acute migraine medication use and migraine progression / M. E. Bigal, R. B. Lipton // *Neurology.* – 2008. – № 71. – P. 1821-1828.
96. Bigal, M. E. The medical management of migraine / M. E. Bigal, R. B. Lipton, A. V. Krymchantowski // *Am J Ther.* – 2004. – Vol. 11. – № 2. – P. 130-140. – DOI: 10.1097/00045391-200403000-00008.
97. Biomarkers of migraine: Part 1 – Genetic markers / N. Kondratieva, J. Azimova, K. Skorobogatykh, A. Sergeev [et al.] // *The Journal of the Neurological Sciences.* – 2016. – Vol. 369. – P. 63-76.
98. Brain metabolites in chronic migraine patients with medication overuse headache / D. M. Niddam, K. L. Lai, S. T. Tsai [et al.] // *Cephalalgia.* – 2020. – Vol. 40. – № 8. – P. 851-862.
99. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks / C. Weiller, A. May, V. Limmroth [et al.] // *Nature Med.* – 1995. – № 1. – P. 658-660.
100. Brief intervention for medication-overuse headache in primary care. The BIMOH study: a double-blind pragmatic cluster randomised parallel controlled trial / E. S. Kristoffersen [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2015. – Vol. 86. – № 5. – P. 505-512.
101. Burden of increasing opioid use in the treatment of migraine: results from the Migraine in America Symptoms and Treatment study / R. B. Lipton [et al.] // *Headache.* – 2021. – Vol. 61. – № 1. – P. 103-116.
102. Burstein, R. Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization / R. Burstein // *Pain.* – 2001. – № 89. – P. 107-110.
103. Calabresi, P. Medication-overuse headache: similarities with drug addiction / P. Calabresi, L. M. Cupini // *Trends Pharmacol Sci.* – 2005. – Vol. 26. – № 2. – P. 62-68.

104. Celecoxib vs prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind clinical trial / F. Taghdiri, M. Togha, S. Razeghi Jahromi, S. M. Paknejad // *Headache*. – 2015. – Vol. 55. – № 1. – P. 128-135. – DOI: 10.1111/head.12487.
105. Cho, S. J. Outcome of Chronic Daily Headache or Chronic Migraine / S. J. Cho, T. J. Song, M. K. Chu // *Curr Pain Headache Rep*. – 2016. – Vol. 20. – № 1. – P. 2. – DOI: 10.1007/s11916-015-0534-8.
106. Cho, S. Update of Gepants in the Treatment of Chronic Migraine / S. Cho, B. K. Kim // *Curr Pain Headache Rep*. – 2023. – Vol. 27. – № 10. – P. 561-569. – DOI: 10.1007/s11916-023-01167-6.
107. Chronic daily headache / G. Nappi, A. Perrotta, P. Rossi, G. Sandrini // *Expert Rev Neurother*. – 2008. – Vol. 8. – № 3. – P. 361-384. – DOI: 10.1586/14737175.8.3.361.
108. Chronic daily headache in Chinese elderly: prevalence, risk factors, and biannual follow-up / S. J. Wang, J. L. Fuh, S. R. Lu [et al.] // *Neurology*. – 2000. – Vol. 54. – № 2. – P. 314-319.
109. Chronic migraine patients show cognitive impairment in an extended neuropsychological assessment / K. S. Ferreira, C. T. Teixeira, C. Cáfaró [et al.] // *Arq Neuro Psiquiat*. – 2018. – Vol. 76. – № 9. – P. 582–587. – DOI: 10.1590/0004-282x20180085.
110. Chronic migraine with medication overuse pre-post withdrawal of symptomatic medication: clinical results and FMRI correlations / L. Grazzi, L. Chiapparini, S. Ferraro [et al.] // *Headache*. – 2010. – № 50. – P. 998-1004.
111. Circulating nociceptin and CGRP in medicationoveruse headache / S. B. Munksgaard, C. Ertsey, E. Frandsen [et al.] // *Acta Neurol Scand*. –2019. – Vol. 139. – № 3. – P. 269-275.
112. Clinical characteristics of migraine patients with dopaminergic gene polymorphisms RS1611115 / K. Skorobogatykh, J. Azimova, A. Sergeev, E. Klimov, G. Tabeeva, N. Fokina, L. Korobeynikova, Z. Kokaeva // *The Journal of Headache and Pain*. – 2014. – Vol. 15. – Suppl. 1. – P. 11.

113. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs / Z. Katsarava, G. Fritsche, M. Muessig [et al.] // *Neurology*. – 2001. – Vol. 57. – № 9. – P. 1694-1698.
114. Clinical research of the cognitive function and event-related potential P300 in patients with medication-overuse headache / C. Xu, H. Liu, Q. Wen, R. Wang // *Chin J Diagn*. – 2014. – Vol. 2. – № 1. – P. 58-60.
115. Cognitive Function and White Matter Lesions in Medication-Overuse Headache / Y. Xiang, S. Chen, H. Lin, W. Xiong, Z. Zheng // *J Pain Res*. – 2021. – Vol. 14. – P. 1845-1853. – DOI: 10.2147/JPR.S310064.
116. Colucci-D'Amato, L. Neurotrophic factor bdnf, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer / L. Colucci-D'Amato, L. Speranza, F. Volpicelli // *Int J Mol Sci*. – 2020. – Vol. 21. – № 20. – P. 7777. – DOI: 10.3390/ijms21207777.
117. Combined effect of common gene variants on response to drug withdrawal therapy in medication overuse headache / S. Cargnin, M. Viana, G. Sances [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol*. – 2014. – № 70. – P. 1195-1202.
118. Complete detoxification is the most effective treatment of medication-overuse headache: A randomized controlled open-label trial / L. N. Carlsen, S. B. Munksgaard, R. H. Jensen, L. Bendtsen // *Cephalalgia*. – 2018. – Vol. 38. – № 2. – P. 225-236. – DOI: 10.1177/0333102417737779.
119. Complete withdrawal is the most feasible treatment for medication-overuse headache: A randomized controlled open-label trial / I. M. S. Engelstoft, L. N. Carlsen, S. B. Munksgaard [et al.] // *Eur J Pain*. – 2019. – Vol. 23. – № 6. – P. 1162-1170. – DOI: 10.1002/ejp.1383.
120. Conversion from chronic to episodic migraine in patients treated with erenumab: real-life data from an Italian region / R. Ornello, A. Casalena, I. Frattale [et al.] // *J Headache Pain*. – 2020. – Vol. 21. – № 1. – P. 102.
121. Cortical response to somatosensory stimulation in medication overuse headache patients is influenced by angiotensin converting enzyme (ACE) I/D genetic

polymorphism / C. Di Lorenzo, G. Coppola, A. Curra` [et al.] // *Cephalalgia*. – 2012. – № 32. – P. 1189-1197.

122. Decrease of gray matter volume in the midbrain is associated with treatment response in medication-overuse headache: possible influence of orbitofrontal cortex / F. Riederer, A. R. Gantenbein, M. Marti [et al.] // *J Neurosci*. – 2013. – Vol. 33. – № 39 – P. 15343-15349.

123. De Felice, M. Persistent medication-induced neural adaptations, descending facilitation, and medication overuse headache / M. De Felice, M. H. Ossipov, F. Porreca // *Curr. Opin. Neurol*. – 2011. – № 24. – P. 193-196.

124. Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: a systematic review / M. L. Westergaard, E. H. Hansen, C. Glumer, J. Olesen, R. H. Jensen // *Cephalalgia*. – 2014. – Vol. 34. – № 6. – P. 409-425.

125. Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trondelag Health Study / J. A. Zwart, G. Dyb, K. Hagen [et al.] // *Eur J Neurol*. – 2003. – Vol. 10. – № 2. – P. 147-152.

126. Detoxification in medication-overuse headache, a retrospective controlled follow-up study: does care by a headache nurse lead to cure / J. A. Pijpers [et al.] // *Cephalalgia*. – 2016. – Vol. 36. – № 2. – P. 122-130.

127. Diener, H. C. Medication-overuse headache: a worldwide problem / H. C. Diener, V. Limmroth // *Lancet Neurol*. – 2004. – № 3. – P. 475.

128. Differences in the personality profile of medication-overuse headache sufferers and drug addict patients: a comparative study using MMPI-2 / F. Galli, G. Pozzi, A. Frustaci [et al.] // *Headache*. – 2011. – Vol. 51. – № 8. – P. 1212–1227.

129. Differential medication overuse risk of novel anti-migraine therapeutics / C. Saengjaroentharn, L. C. Strother, I. Dripps [et al.] // *Brain*. – 2020. – Vol. 143. – № 9. – P. 2681–2688. – DOI: 10.1093/brain/awaa21.

130. Disability, anxiety and depression associated with medication-overuse headache can be considerably reduced by detoxification and prophylactic treatment. Results from

- a multicentre, multinational study (COMOESTAS project) / L. Bendtsen, S. Munksgaard, C. Tassorelli [et al.] // *Cephalalgia*. – 2014. – № 34. – P. 426-433.
131. DNA methylation of RAMP1 gene in migraine: an exploratory analysis / D. Wan [et al.] // *J Headache Pain*. – 2015. – Vol. 16. – P. 90. – DOI: 10.1186/s10194-015-0576-7.
132. Dopamine beta-hydroxylase gene (DbetaH) -1021C→T influences self-reported paranoia during cocaine self-administration / R. Kalayasiri, A. Sughondhabirrom, R. Gueorguieva [et al.] // *Bio Psychiatry*. – 2007. – Vol. 61. – № 11. – P. 1310-1313.
133. Dopamine D4 receptor gene DRD4 and its association with psychiatric disorders / R. Ptáček [et al.] // *Med Sci Monit*. – 2011. – Vol. 17. – № 9. – P. RA215-RA220.
134. Drug consumption in medication overuse headache is influenced by brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism / C. Di Lorenzo, G. Di Lorenzo, G. Sances [et al.] // *J Headache Pain*. – 2009. – № 10. – P. 349-355
135. Economic benefits of treating medication-overuse headache - results from the multicenter COMOESTAS project / P. L. Jellestad, L. N. Carlsen, M. L. Westergaard [et al.] // *Cephalalgia*. – 2019. – Vol. 39. – № 2. – P. 274-285
136. Effects of MTHFR gene polymorphism on the clinical and electrophysiological characteristics of migraine / J. E. Azimova, A. V. Sergeev, L. A. Korobeynikova, N. S. Kondratieva, Z. G. Kokaeva, G.O. Shaikhaev, K. V. Skorobogatykh, N. M. Fokina, G. R. Tabeeva, E. A. Klimov // *BMC Neurol*. – 2013. – № 13. – P. 103.
137. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo- controlled trial / S. D. Silberstein, R. B. Lipton, D. W. Dodick [et al.] // *Headache*. – 2007. – Vol. 47. – № 2. – P. 170-180.
138. Efficacy of erenumab in chronic migraine patients with acute headache medication overuse: a post hoc analysis assessing outcomes using different definitions of remission / S. J. Tepper, D. W. Dodick, S. Lucas [et al.] // *American Headache Society. – Virtual Annual Scientific Meeting, 2020*. – DOI: 10.1111/head.13854.
139. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebocontrolled trial / R. Croop [et al.] // *Lancet*. – 2019. – Vol. 394. – P. 737-745.

140. Epigenetic DNA methylation changes associated with headache chronification: A retrospective case-control study / B. S. Winsvold, P. Palta, E. Eising [et al.] // *Cephalalgia*. – 2018. – Vol. 38. – № 2. – P. 312-322. – DOI: 10.1177/0333102417690111.
141. Erenumab in chronic migraine with medication overuse / S. J. Tepper, H-C. Diener, M. Ashina [et al.] // *Neurology*. – 2019. – Vol. 92. – № 20. – P. e2309-2320.
142. Erenumab in highly therapy-refractory migraine patients: first German real-world experience / A. Scheffler, O. Messel, S. Wurthmann [et al.] // *J Headache Pain*. – 2020. – Vol. 21. – № 1. – P. 84.
143. Eurohead Project. Evaluation and proposal for optimalization of neurophysiological tests in migraine: part 1–electrophysiological tests / D. Magis, A. Ambrosini, L. Bendtsen [et al.] // *Cephalalgia*. – 2007. – Vol. 27. – № 12. – P. 1323-1338.
144. European Academy of Neurology guideline on the management of medication-overuse headache / H. C. Diener, F. Antonaci, M. Braschinsky, S. Evers, R. Jensen, M. Lainez, E. S. Kristoffersen, C. Tassorelli, K. Ryłiskiėne, J. A. Petersen // *European Journal of Neurology*. – 2020. – № 27. – P. 1102-1116. – DOI:10.1111/ene.14268.
145. European headache federation consensus on technical investigation for primary headache disorders / D. D. Mitsikostas, M. Ashina, A. Craven, [et al.], EHF committee: (Alexey Sergeev) // *J Headache Pain*. – 2015. – № 17. – P. 5. – DOI: 10.1186/s10194-016-0596-y.
146. Evers, S. Clinical features, pathophysiology, and treatment of Medication-overuse headache / S. Evers, M. Marziniak // *Lancet Neurol*. – 2010. – № 9. – P. 391-401.
147. Experts' opinion about the pediatric secondary headaches diagnostic criteria of the ICHD-3 beta / A. Özge, I. Abu-Arafeh, A. A. Gelfand, P. J. Goadsby, A. Sergeev [et al.] // *J Headache Pain*. – 2017. – Vol. 18. – № 1. – P. 113. – DOI: 10.1186/s10194-017-0819-x.
148. Experts' opinion about the primary headache diagnostic criteria of the ICHD-3rd edition beta in children and adolescents / A. Özge, I. Abu-Arafeh, N. Faedda [et al.] // *J Headache Pain*. – 2017. – Vol. 18. – № 1. – P. 109. – DOI: 10.1186/s10194-017-0818-y.

149. Exploring the Therapeutic Potential of Quadripulse rTMS over the Visual Cortex: A Proof-of-Concept Study in Healthy Volunteers and Chronic Migraine Patients with Medication Overuse Headache / A. Viganò, T. Sasso D'Elia, S. L. Sava [et al.] // *Biomedicines*. – 2024. – Vol.12. – № 2. – P. 288. – DOI: 10.3390/biomedicines12020288.
150. Expression of calcitonin gene-related peptide, substance P and protein kinase C in cultured dorsal root ganglion neurons following chronic exposure to mu, delta and kappa opiates / S. Belanger, W. Ma, J. G. Chabot, R. Quirion // *Neuroscience*. –2002. – № 115. – P. 441-453.
151. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs / V. Limmroth, Z. Katsarava, G. Fritsche [et al.] // *Neurology*. – 2002. – Vol. 59. – № 7. – P. 1011-1014.
152. Fremanezumab – A humanized monoclonal anti-CGRP antibody—inhibits thinly myelinated (A δ) but not unmyelinated (C) meningeal nociceptors / A. Melo-Carrillo, M. Strassman, R-R. Nir [et al.] // *J Neurosci*. – 2017. – Vol. 37. – № 44. – P. 10587-10596.
153. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial / M. D. Ferrari, H. C. Diener, X. Ning [et al.] // *Lancet*. – 2019. – № 394. – P. 1030-1040.
154. Frontal lobe dysfunction in patients with chronic migraine: a clinical–neuropsychological study / F. Mongini, R. Keller, A. Deregibus [et al.] // *Psychiatry Research*. – 2005. – Vol. 133. – № 1. – P. 101-106. – DOI: 10.1016/j.psychres.2003.12.028.
155. Fuh, J. L. Dependent behavior in patients with medication-overuse headache / J. L. Fuh, S. J. Wang // *Curr Pain Headache Rep*. – 2012. – Vol. 16. – № 1. – P. 73-79.
156. Functional polymorphisms in COMT and SLC6A4 genes influence the prognosis of patients with medication overuse headache after withdrawal therapy / S. Cargnin, M. Viana, N. Ghiotto [et al.] // *Eur J Neurol* . – 2014. – № 21. – P. 989-995.

157. Genetic polymorphisms related to efficacy and overuse of triptans in chronic migraine / G. Gentile, M. Borro, N. Lala [et al.] // *J Headache Pain*. – 2010. – № 11. – P. 431-435.
158. Genome-wide analysis of 102,084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtype-specific risk alleles / H. Hautakangas [et al.] // *Nat. Genet.* – 2022. – № 54. – P. 152-160.
159. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / GBD 2016 Headache Collaborators // *Lancet Neurol.* – 2018. – Vol. 17. – № 11. – P. 954-976. – DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30322-3.
160. Global, regional, and national burden of migraine in 204 countries and territories, 1990 to 2019 / S. Safiri, H. Pourfathi, A. Eagan [et al.] // *Pain*. – 2022. – Vol. 163. – № 2. – P. e293-e309. – DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002275.
161. Gray matter changes related to medication overuse in patients with chronic migraine / T. H. Lai, K. H. Chou, J. L. Fuh [et al.] // *Cephalalgia*. – 2016. – Vol. 36. – № 14. – P. 1324–1333.
162. Green, M. W. Medication overuse headache / M. W. Green // *Curr Opin Neurol.* – 2021. – Vol. 34. – № 3. – P. 378-383.
163. Grey matter changes associated with medication-overuse headache: correlations with disease related disability and anxiety / F. Riederer, M. Marti, R. Luechinger [et al.] // *World J Biol Psychiatry*. – 2012. – Vol. 13. – № 7. – P. 517–525.
164. HDAC3 role in medication consumption in medication overuse headache patients: A pilot study / C. Pisanu, S. Caproni, D. Congiu [et al.] // *Hum Genomics*. – 2015. – № 9. – P. 30. – DOI: 10.1186/s40246-015-0051-1.
165. Headache and dependence on mixed analgesic preparations / R. Wörz, H. Baar, W. Draf [et al.] // *MMW Munch Med Wochenschr.* – 1975. – Vol. 117. – № 11. – P. 457-462.
166. Headache associated with chronic use of substances. In: *The Headaches*, Second ed. / H. C. Diener, C. G. Dahlof Olesen, P. Tfelt-Hansen, K. M. Welch (Eds) // Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 1999. – 871 p.

167. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for the headache disorders, cranial neuralgias and facial pain // *Cephalalgia*. – 1988. – Vol. 8. – Suppl. 7. – P. 71-96.
168. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition // *Cephalalgia*. – 2018. – Vol. 38. – № 1. – P. 1-211. – DOI: 10.1177/0333102417738202.
169. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition / J. Olesen, M. G. Busser, H. D. Diener [et al.] // *Cephalalgia*. – 2004. – № 24. – Suppl. 1. – P. S9-160.
170. Headache Impact Test-6 (HIT-6) Scores for Migraine Patients: Their Relation to Disability as Measured from a Headache Diary / H. E. Shin, J. W. Park, Y. I. Kim [et al.] // *J Clin Neurol*. – 2008. – Vol. 4. – № 4. – P. 158-163.
171. High-activity catechol-O-methyltransferase allele is more prevalent in polysubstance abusers / D. J. Vandenberg, L. A. Rodriguez, I. T. Miller, G. R. Uhl, H. M. Lachman // *Am J Med Genet*. – 1997. – Vol. 74. – № 4. – P. 439-442.
172. Hird, M. A. Medication Overuse Headache: an Updated Review and Clinical Recommendations on Management / M. A. Hird, C. H. Sandoe // *Curr Neurol Neurosci Rep*. – 2023. – Vol. 23. – № 7. – P. 389-398. – DOI: 10.1007/s11910-023-01278-y.
173. Human models of migraine - short-term pain for long-term gain / M. Ashina, J. M. Hansen, B. O. Á Dunga, J. Olesen // *Nat Rev Neurol*. – 2017. – Vol. 13. – № 12. – P. 713-724. – DOI: 10.1038/nrneurol.2017.137.
174. Impact of NSAID and triptan use on developing chronic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study / R. B. Lipton, D. Serrano, R. A. Nicholson [et al.] // *Headache*. – 2013. – Vol. 53. – № 10. – P. 1548-1563.
175. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine / Z. Katsarava, S. Schneeweiss, T. Kurth [et al.] // *Neurology*. – 2004. – Vol. 62. – № 5. – P. 788–790.
176. Increased susceptibility to cortical spreading depression in an animal model of medication-overuse headache / A. L. Green, P. Gu, M. De Felice [et al.] // *Cephalalgia*. – 2014. – № 34. – P. 594-604.

177. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine / R. B. Lipton, K. M. Fanning, D. Serrano, M. L. Reed [et al.] // *Neurology*. – 2015. – Vol. 84. – № 7. – P. 688-695.
178. In medication-overuse headache, fMRI shows long-lasting dysfunction in midbrain areas / S. Ferraro, L. Grazzi, R. Muffatti [et al.] // *Headache*. – 2012. – № 52. – P. 1520-1534.
179. Interaction among nitric oxide (NO)-related genes in migraine susceptibility / F. M. Gonçalves, M. R. Luizon, J. G. Speciali [et al.] // *Mol Cell Biochem*. – 2012. – Vol. 370. – № (1-2). – P. 183-189. – DOI: 10.1007/s11010-012-1409-5.
180. Investigation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants in migraine / H. G. Sutherland, B. H. Maher, A. J. Rodriguez-Acevedo [et al.] // *Headache*. – 2014. – Vol. 54. – № 7. – P. 1184-1193. – DOI: 10.1111/head.12351.
181. Kudrow, L. Paradoxical effects of frequent analgesic use / L. Kudrow // *Adv Neurol*. – 1982. – № 33. – P. 335-341.
182. Lack of association between five serotonin metabolism-related genes and medication overuse headache / S. Cevoli, N. Marzocchi, S. Capellari [et al.] // *J Headache Pain*. – 2010. – № 11. – P. 53-58.
183. Lack of association between oxidative stress-related gene polymorphisms and chronic migraine in an Italian population / G. Gentile, A. Negro, L. D'Alonzo [et al.] // *Expert Rev Neurother*. – 2015. – № 15. – P. 215-225.
184. Lai, K. L. Brain Metabolism and Structure in Chronic Migraine / K. L. Lai, D. M. Niddam // *Curr Pain Headache Rep*. – 2020. – Vol. 24. – № 11. – C. 69. – DOI: 10.1007/s11916-020-00903-6.
185. Lasting improvement of medication-overuse headache after brief intervention – a long-term follow-up in primary care / E. S. Kristoffersen, J. Straand, M. B. Russell, C. Lundqvist // *Eur J Neurol*. – 2017. – Vol. 24. – № 7. – P. 883–891. – DOI: 10.1111/ene.13318.
186. Latremoliere, A. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity / A. Latremoliere, C. J. Woolf // *J. Pain*. – 2009. – Vol. 10. – № 9. – P. 895-926.

187. Li, D. A brief review of gepants / D. Li, J. Abreu, S. J. Tepper // *Curr Pain Headache Rep.* – 2023. – Vol. 27. – № 9. – P. 479-488. – DOI: 10.1007/s11916-023-01142-1.
188. Ljubisavljevic, M. The ruminative thought style with associated anxiety influences the occurrence of medication-overuse headache / M. Ljubisavljevic, A. Ignjatovic, S. Ljubisavljevic // *J Clin Neurol.* – 2021. – Vol. 17. – № 3. – P. 419-427. – DOI: 10.3988/jcn.2021.17.3.419.
189. Lo Castro, F. Safety and risk of medication overuse headache in lasmiditan and second-generation gepants: a rapid review / F. Lo Castro, S. Guerzoni, L. Pellesi // *Drug Healthc Patient Saf.* – 2021. – № 13. – P. 233-240. – DOI: 10.2147/DHPS.S304373.
190. Loder, E. W. Medication overuse headache: the trouble with prevalence estimates / E. W. Loder, A. I. Scher // *Cephalalgia.* – 2020. – Vol. 40. – №1. – P. 3–5.
191. Long-term impact of fremanezumab on response rate, acute headache medication use, and disability in chronic migraine patients with acute medication overuse at baseline: results of a 1-year study / S. D. Silberstein, J. M. Cohen, S. K. Gandhi [et al.] // *American Headache Society 2019 61st. – Annual Scientific Meeting : Philadelphia, 2019.* – DOI: 10.1111/head.13549.
192. Long-term impact of fremanezumab on response rate, acute headache medication use, and disability in episodic migraine patients with acute medication overuse at baseline: results of a 1-year study / R. B. Lipton, I. Turner, J. M. Cohen [et al.] // *American Headache Society, 2019 61st. – Annual Scientific Meeting: Philadelphia, 2019.*
193. Long-term predictors of remission in patients treated for medication-overuse headache at a specialized headache center: A prospective cohort study / J. J. Zidverc-Trajkovic, T. Pekmezovic, Z. Jovanovic, A. Pavlovic, M. Mijajlovic, A. Radojicic, N. Sternic // *Cephalalgia.* – 2018. – Vol. 38. – № 2. – P. 265-273. – DOI: 10.1177/0333102416683918.
194. Lu, B. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction / B. Lu, G. Nagappan, Y. Lu // *Handb Exp Pharmacol.* – 2014. – № 220. – P. 223-250. – DOI: 10.1007/978-3-642-45106-5_9.
195. Management of medication overuse headache: 1-year randomized multicentre open-label trial / K. Hagen [et al.] // *Cephalalgia.* – 2009. – № 29. – P. 221-232.

196. Management of primary chronic headache in the general population: the Akershus study of chronic headache / E. S. Kristoffersen, R. B. Grande, K. Aaseth [et al.] // *J Headache Pain*. – 2012. – Vol. 13. – № 2. – P. 113-120.
197. Martins, L. B. Neurotrophins and Migraine / L. B. Martins, A. L. Teixeira, R. B. Domingues // *Vitam Horm*. – 2017. – № 104. – P. 459-473. – DOI: 10.1016/bs.vh.2016.10.003.
198. Mathew, N. T. Transformed or evolutive migraine / N. T. Mathew, U. Reuveni, F. Perez // *Headache J Head Face Pain*. – 1987. – Vol. 27. – № 2. – P. 102-106.
199. Medication overuse and drug addiction: a narrative review from addiction perspective / T. T. Takahashi, R. Ornello, G. Quatrosi [et al.] // *J Headache Pain*. – 2021. – Vol. 22. – № 1. – P. 32. – DOI: 10.1186/s10194-021-01224-8.
200. Medication overuse headache and opioid-induced hyperalgesia: a review of mechanisms, a neuroimmune hypothesis and a novel approach to treatment / J. L. Johnson, M. R. Hutchinson, D. B. Williams, P. Rolan // *Cephalalgia*. – 2013. – Vol. 33. – № 1. – P. 52-64.
201. Medication-overuse headache and personality: a controlled study by means of the MMPI-2 / G. Sances, F. Galli, S. Anastasi [et al.] // *Headache*. – 2010. – Vol. 50. – № 2. – P. 198-209.
202. Medication overuse headache: a review of current evidence and management strategies / Y. T. Kebede, B. D. Mohammed, B. A. Tamene [et al.] // *Front Pain Res (Lausanne)*. – 2023. – № 4. – P. 1194134. – DOI: 10.3389/fpain.2023.1194134.
203. Medication overuse headache in Europe and Latin America: general demographic and clinical characteristics, referral pathways and national distribution of painkillers in a descriptive, multinational, multicenter study / N. L. Find, R. Terlizzi, S. B. Munksgaard, L. Bendtsen [et al.] // *J Headache Pain*. – 2015. – № 17. – P. 20. – DOI: 10.1186/s10194-016-0612-2.
204. Medication overuse headache / S. Ashina, G. M. Terwindt, T. J. Steiner, M. J. Lee, F. Porreca, C. Tassorelli, T. J. Schwedt, R. H. Jensen, H. C. Diener, R. B. Lipton // *Nat Rev Dis Primers*. – 2023. – Vol. 9. – № 1. – P 5. – DOI: 10.1038/s41572-022-00415-0.

205. Medication overuse, healthy lifestyle behaviour and stress in chronic headache: results from a population-based representative survey / M. L. Westergaard, C. Glumer, E. H. Hansen, R. H. Jensen // *Cephalalgia*. – 2016. – Vol. 36. – № 1. – P. 15-28.
206. Methylprednisolone plus diazepam i.v. as bridge therapy for medication overuse headache / M. Paolucci, C. Altamura, N. Brunelli [et al.] // *Neurol Sci*. – 2017. – Vol. 38. – № 11. – P. 2025-2029.
207. Meyer, J. H. A Role for the Serotonin Transporter in the Largely Unknown Molecular Pathophysiology of Premenstrual Dysphoric Disorder / J. H. Meyer // *Biol Psychiatry*. – 2023. – Vol. 93. – №12. – P. 1054-1055. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2023.04.013.
208. Migraine and cognitive function: a life-course study / K. E. Waldie, M. Hausmann, B. J. Milne, R. Poulton // *Neurology*. – 2002. – Vol. 59. – № 6. – P. 904-908.
209. Migraine and the trigeminovascular system-40 years and counting / M. Ashina, J. M. Hansen, T. P. Do, A. Melo-Carrillo, R. Burstein, M.A. Moskowitz // *Lancet Neurol*. – 2019. – № 18. – P. 795-804.
210. Migraine: epidemiology and systems of care / M. Ashina, Z. Katsarava, T. P. Do, D. C. Buse, P. Pozo-Rosich, A. Özge, A. V. Krymchantowski, E. R. Lebedeva, K. Ravishankar, S. Yu, S. Sacco, S. Ashina, S. Younis, T. J. Steiner, R. B. Lipton // *Lancet*. – 2021. – № 397(10283). – P. 1485-1495. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32160-7.
211. Migraine outcomes and cortical excitability: analysis of pattern-reversal visual evoked potentials (PR-VEP) / A. Sergeev, E. Snopkova, G. Tabeeva, V. Osipova // *The Journal of Headache and Pain*. – 2014. – Vol. 15. – Suppl 1. – P. 61-62.
212. Migraine progression: a systematic review / D. C. Buse, J. D. Greisman, K. Baigi, R. B. Lipton // *Headache*. – 2019. – № 59. – P. 306-338.
213. Modulation of salience network intranetwork resting state functional connectivity in women with chronic migraine / X. M. Androulakis, C. Rorden, B. L. Peterlin, K. Krebs // *Cephalalgia*. – 2018. – № 38. – P. 1731-1741.
214. Monitoring chronic headache and medication-overuse headache prevalence in Denmark / M. L. Westergaard, C. J. Lau, K. Allesøe, S. T. Gjendal, R. H. Jensen // *Cephalalgia*. – 2020. – Vol. 40. – № 1. – P. 6-18.

215. Morphometric changes over the whole brain in caffeine-containing combination-analgesic-overuse headache / X. Chen, Z. Chen, Z. Dong, M. Liu, S. Yu // *Mol Pain*. – 2018. – № 14. – P. 2070384879. – DOI: 10.1177/1744806918778641.
216. Moskowitz, M. A. The neurobiology of vascular head pain / M. A. Moskowitz // *Ann Neurol*. – 1984. – Vol. 16. – № 2. – P. 57-68.
217. Munksgaard, S. B. Detoxification of medication-overuse headache by a multidisciplinary treatment programme is highly effective: a comparison of two consecutive treatment methods in an open-label design / S. B. Munksgaard, L. Bendtsen, R. H. Jensen // *Cephalalgia*. – 2012. – Vol. 32. – № 11. – P. 834-844.
218. Nandha, R. Renin angiotensin system: A novel target for migraine prophylaxis / R. Nandha, H. Singh // *Indian J Pharmacol*. – 2012. – Vol. 44. – № 2. – P. 157-160. – DOI: 10.4103/0253-7613.93840.
219. National awareness campaign to prevent medication-overuse headache in Denmark. / L. N. Carlsen, M. L. Westergaard, M. Bisgaard, J. B. Schytz, R. H. Jensen // *Cephalalgia*. – 2018. – № 38. – P. 1316–1325. – DOI: 10.1177/0333102417736898.
220. Need for analgesics/drugs of abuse: A comparison between headache patients and addicts by the Leeds Dependence Questionnaire (LDQ) / A. Ferrari, A.F.G. Cicero, A. Bertolini [et al.] // *Cephalalgia*. – 2005. – № 26. – P. 187-193.
221. No evidence for involvement of the human inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene in susceptibility to typical migraine / R. A. Lea, R. P. Curtain, A. G. Shepherd [et al.] // *Am J Med Genet*. – 2001. – Vol. 105. – № 1. – P. 110-113.
222. Nosedá, R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain / R. Nosedá, R. Burstein // *Pain*. – 2013. – Vol. 154. – Suppl. 1. – DOI: 10.1016/j.pain.2013.07.021.
223. Obsessive-compulsive disorder and migraine with medication-overuse headache / L. M. Cupini, M. M. De, C. Costa [et al.] // *Headache*. – 2009. – Vol. 49. – № 7. – P. 1005-1013.
224. Okada-Ogawa, A. Sustained morphine induced sensitization and loss of diffuse noxious inhibitory controls in dura-sensitive medullary dorsal horn neurons / A. Okada-

- Ogawa, F. Porreca, I. D. Meng // *J Neurosci.* – 2009. – Vol. 29. – № 50. – P. 15828-15835.
225. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program / S. K. Aurora, P. Winner, M. C. Freeman [et al.] // *Headache.* – 2011. – № 51. – P. 1358-1373.
226. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program / D. W. Dodick, C. C. Turkel, R. E. DeGryse [et al.] // *Headache.* – 2010. – № 50. – P. 921-936.
227. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline / S. D. Silberstein, A. M. Blumenfeld, R. K. Cady [et al.] // *J Neurol Sci.* – 2013. – Vol. 331. – № 1-2. – P. 48-56.
228. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial / S. K. Aurora, D. W. Dodick, C. C. Turkel [et al.] // *Cephalalgia.* – 2010. – Vol. 30. – № 7. – P. 793-803.
229. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial / H. C. Diener, D. W. Dodick, S. K. Aurora [et al.] // *Cephalalgia.* – 2010. – № 30. – P. 804-814.
230. Pascual, J. Epidemiology of chronic daily headache / J. Pascual, R. Colás, J. Castillo // *Curr Pain Headache Rep.* – 2001. – Vol. 5. – № 6. – P. 529-536.
231. Pathophysiology of medication overuse headache: insights and hypotheses from preclinical studies / I. D. Meng, D. Dodick, M. H. Ossipov [et al.] // *Cephalalgia.* – 2011. – Vol. 31. – № 7. – P. 851-860.
232. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache / H. C. Diener, D. Dodick, S. Evers, D. Holle [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2019. – Vol. 18. – № 9. – P. 891-902. – DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30146-2.
233. Patient-centered treatment of chronic migraine with medication overuse: a prospective, randomized, pragmatic clinical trial / T. J. Schwedt [et al.] // *Neurology.* – 2022. – Vol. 98. – № 14. – P. e1409-e1421.

234. Patterns of medication use by chronic and episodic headache sufferers in the general population: results from the frequent headache epidemiology study / A. I. Scher, R. B. Lipton, W. F. Stewart [et al.] // *Cephalalgia*. – 2010. – Vol. 30. – № 3. – P. 321-328.
235. Periaqueductal grey matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? / K. M. Welch, V. Nagesh, S. Aurora, N. Gelman // *Headache*. – 2001. – Vol. 41. – № 7. – P. 629-637.
236. Personality and personality disorders in medication-overuse headache: a controlled study by SWAP-200 / F. Galli, A. Tanzilli, A. Simonelli [et al.] // *Pain Res Manag*. – 2019. – № 2019. – P. 1874078. – Doi: 10.1155/2019/1874078.
237. Peters, G. A. Headache: with special reference to the excessive use of ergotamine preparations and withdrawal effects / G. A. Peters, B. T. Horton // *Proc Staff Meet Mayo Clin*. – 1951. – Vol. 26. – № 9. – P. 153-161.
238. Peters, K. Z. Modulating the Neuromodulators: Dopamine, Serotonin, and the Endocannabinoid System / K. Z. Peters, J. F. Cheer, R. Tonini // *Trends Neurosci*. – 2021. – Vol. 44. – № 6. – P. 464-477. – DOI: 10.1016/j.tins.2021.02.001.
239. Polymorphisms of nitric oxide synthase and GTP cyclohydrolase I genes in Japanese patients with medication overuse headaches / M. Ishii, M. Yahara, H. Katoh [et al.] // *Neurology Asia*. – 2014. – Vol. 19. – № 3. – P. 277-281.
240. Potential risk of dihydroergotamine causing medication-overuse headache: preclinical evidence / S. Vibulyaseck, S. Bongsebandhu-phubhakdi, S. M. le Grand, A. Srikiatkachorn // *Asian Biomedicine*. – 2014. – Vol. 8. – P. 323-331.
241. Predictive index for the onset of medication overuse headache in migraine patients / T. Onaya, M. Ishii, H. Katoh [et al.] // *Neurol Sci*. – 2013. – Vol. 34. – № 1. – P. 85–92.
242. Prevalence and burden of chronic migraine in adolescents: results of the chronic daily headache in adolescents study (C-dAS) / R. B. Lipton, A. Manack, J. A. Ricci [et al.] // *Headache*. – 2011. – Vol. 51. – № 5. – P. 693-706.
243. Prevalence of chronic headache with and without medication overuse: associations with socioeconomic position and physical and mental health status / M. L. Westergaard,

- C. Glümer, E. H. Hansen, R. H. Jensen // *Pain*. – 2014. – Vol. 155. – № 10. – P. 2005-2013.
244. Prevalence of headache in an elderly population: attack frequency, disability, and use of medication / M. Prencipe, A. R. Casini, C. Ferretti [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2001. – Vol. 70. – № 3. – P. 377–381.
245. Prevention of stress- or nitric oxide donor-induced medication overuse headache by a calcitonin gene-related peptide antibody in rodents / C. M. Kopruszinski, J. Y. Xie, N. M. Eyde [et al.] // *Cephalalgia*. – 2017. – Vol. 37. – № 6. – P. 560-570.
246. Primary headache disorders among the adult population of Mongolia: prevalences and associations from a population-based survey / O. Luvsannorov [et al.] // *J. Headache Pain*. – 2019. – Vol. 20. – № 1. – P. 114.
247. Prospective memory is dysfunctional in migraine without aura / G. Santangelo, A. Russo, A. Tessitore [et al.] // *Cephalalgia*. – 2018. – Vol. 38. – № 12. – P. 1825-1832. – DOI: 10.1177/0333102418758280.
248. Psychiatric comorbidity in the evolution from migraine to medication overuse headache / F. Radat, C. Creac'h, J. D. Swendsen [et al.] // *Cephalalgia*. – 2005. – Vol. 25. – № 7. – P. 519-522.
249. Psychopathological comorbidities in medication-overuse headache: a multicentre clinical study / P. Sarchielli, I. Corbelli, P. Messina [et al.] // *Eur J Neurol*. – 2016. – Vol. 23. – № 1. – P. 85-91. – DOI: 10.1111/ene.12794.
250. Radat, F. What is the role of dependence-related behavior in medication-overuse headache? / F. Radat, M. Lanteri-Minet // *Headache*. – 2010. – Vol. 50. – № 10. – P. 1597-1611.
251. Rains J. Chronic headache and sleep disturbance / J. Rains, D. Penzien // *Cephalalgia*. – 2002. – Vol. 22. – № 8. – P. 672-679.
252. Rimegepant 75 mg results in reductions in monthly migraine days: secondary analysis of a multicenter, open label long-term safety study of rimegepant for the acute treatment of migraine / J. S. McGinley [et al.] // *Neurology*. – 2020. – Vol. 94. – Suppl. 15. – P. 1793.

253. Risk factors for medication overuse headache: an 11- year follow-up study. The Nord-Trøndelag health studies / K. Hagen, M. Linde, T. J. Steiner [et al.] // *Pain*. – 2012. – № 153. – P. 56-61.
254. Risk of medication overuse headache across classes of treatments for acute migraine / K. Thorlund, C. Sun-Edelstein, E. Druyts [et al.] // *J Headache Pain*. – 2016. – Vol. 17. – № 1. – P. 107.
255. Rizatriptan overuse promotes hyperalgesia induced by dural inflammatory stimulation in rats by modulation of the serotonin system / M. Su, Y. Ran, X. Han, Y. Liu [et al.] // *Eur J Neurosci*. – 2016. – Vol. 44. – № 4. – P. 2129-2138.
256. Role of 2 common variants of 5HT2A gene in medication overuse headache / S. Terrazzino, G. Sances, F. Balsamo [et al.] // *Headache*. – 2010. – Vol. 50. – № 10. – P. 1587-1596.
257. Saper, J. R. 3rd Medication overuse headache: type I and type II / J. R. Saper, A. E. Lake // *Cephalalgia*. – 2006. – Vol. 26. – № 10. – P. 1262.
258. Scher, A. I. Medication overuse headache: an entrenched idea in need of scrutiny / A. I. Scher, P. B. Rizzoli, E. W. Loder // *Neurology*. – 2017. – Vol. 89. – № 12. – P. 1296-1304.
259. Schwedt, T. J. Medication Overuse Headache: Pathophysiological Insights from Structural and Functional Brain MRI Research / T. J. Schwedt, C. D. Chong // *Headache*. – 2017. – Vol. 57. – № 7. – P. 1173-1178. – DOI: 10.1111/head.13037.
260. Seidler, K. Intermittent fasting and cognitive performance - Targeting BDNF as potential strategy to optimise brain health / K. Seidler, M. Barrow // *Front Neuroendocrinol*. – 2022. – Vol. 65. – P. 100971. – Doi: 10.1016/j.yfrne.2021.100971.
261. Seng, E. K. Acute migraine medication adherence, migraine disability and patient satisfaction: A naturalistic daily diary study / E. K. Seng, M. S. Robbins, R. A. Nicholson // *Cephalalgia*. – 2017. – Vol. 37. – № 10. – P. 955-964.
262. Sensitisation of spinal cord pain processing in medication overuse headache involves supraspinal pain control // A. Perrotta, M. Serrao, G. Sandrini [et al.] // *Cephalalgia*. – 2010. – Vol. 30. – № 3. – P. 272-284.

263. Sergeev, A. V. Noninvasive Neural Stimulation in Migraine / A. V. Sergeev // *Neurosci Behav Physi.* – 2021 – Vol. 51. – P. 171–175. – DOI: 10.1007/s11055-021-01054-w.
264. Sergeev, A. Predictive factors for the relapse medication overuse headache. A prospective study / A. Sergeev, M. Mesherina, G. Tabeeva // *The Journal of Headache and Pain.* – 2013. – Vol. 14. – Suppl. 1. – P. 173.
265. Sevivas, H. Treatment of resistant chronic migraine with anti-CGRP monoclonal antibodies: a systematic review / H. Sevivas, P. Fresco // *Eur J Med Res.* – 2022. – Vol. 27. – № 1. – P. 86. – DOI: 10.1186/s40001-022-00716-w.
266. Su, M. Chronic migraine: A process of dysmodulation and sensitization / M. Su, S. Yu // *Mol Pain.* – 2018. – Vol. 14. – P. 1744806918767697. – DOI: 10.1177/1744806918767697.
267. Sumatriptan inhibits TRPV1 channels in trigeminal neurons / M. S. Evans, X. Cheng, J. A. Jeffry, K. E. Disney, L. S. Premkumar // *Headache.* – 2012. – Vol. 52. – № 5. – P. 773-784. – DOI: 10.1111/j.1526-4610.2011.02053.x.
268. Sun-Edelstein, C. Chronic migraine and medication overuse headache: clarifying the current International Headache Society classification criteria / C. Sun-Edelstein, M. E. Bigal, A. M. Rapoport // *Cephalalgia.* – 2008. – Vol. 29. – № 4. – P. 445-452.
269. Supornsilpchai, W. Cortical hyperexcitability and mechanism of medication-overuse headache / W. Supornsilpchai, S. M. le Grand, A. Srikiatkachorn // *Cephalalgia.* – 2010. – Vol. 30. – № 9. – P. 1101-1109.
270. Supornsilpchai, W. Involvement of pro-nociceptive 5-HT_{2A} receptor in the pathogenesis of medication-overuse headache / W. Supornsilpchai, S. M. le Grand, A. Srikiatkachorn // *Headache.* – 2010. – Vol. 50. – № 2. – P. 185-197.
271. Sustained exposure to acute migraine medications combined with repeated noxious stimulation dysregulates descending pain modulatory circuits: Relevance to medication overuse headache / K. M. Nation, D. W. Dodick, E. Navratilova, F. Porreca // *Cephalalgia.* – 2019. – Vol. 39. – № 5. – P. 617-625.

272. Sustained morphine exposure induces a spinal dynorphin-dependent enhancement of excitatory transmitter release from primary afferent fibers / L. R. Gardell, R. Wang, S. E. Burgess [et al.] // *J Neurosci.* – 2002. – № 22. – P. 6747-6755.
273. Targeting Nociceptive Neurons and Transient Receptor Potential Channels for the Treatment of Migraine / C. F. Cohen, J. Roh, S. H. Lee, C. K. Park, T. Berta // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24. – № 9. – P. 7897. – DOI: 10.3390/ijms24097897.
274. The added value of an electronic monitoring and alerting system in the management of medication-overuse headache: a controlled multicentre study / C. Tassorelli, R. Jensen, M. Allena [et al.] // *Cephalalgia.* – 2017. – Vol. 37. – № 12. – P. 1115-1125.
275. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project / M. Linde, A. Gustavsson [et al.] // *Eur J Neurol.* – 2012. – Vol. 19. – № 5. – P. 703-711.
276. The dopamine theory of addiction: 40 years of highs and lows / D. J. Nutt, A. Lingford-Hughes, D. Erritzoe, P. R. Stokes // *Nat Rev Neurosci.* – 2015. – Vol. 16. – № 5. – P. 305-312. – DOI: 10.1038/nrn3939.
277. The Effectiveness of treatments for patients with medication overuse headache: a systematic review and meta-analysis / M. J. De Goffau, A. R. E. Klaver, M. G. Willemsen, P. J. E. Bindels, A. P. Verhagen // *J Pain.* – 2017. – Vol. 18. – № 6. – P. 615-627. – DOI: 10.1016/j.jpain.2016.12.005.
278. The epidemiology of primary headache disorders in Zambia: a population-based door-to-door survey / E. Mbewe [et al.] // *J. Headache Pain.* – 2015. – Vol. 16. – P. 515.
279. The evolution of medication overuse headache: history, pathophysiology and clinical update / C. Sun-Edelstein, A. M. Rapoport, W. Rattanawong, A. Srikiatkachorn // *CNS Drugs.* – 2021. – Vol. 35. – № 5. – P. 545-565.
280. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the HALO CM study / S. Silberstein, J. M. Cohen, M. J. Seminerio [et al.] // *J Headache Pain.* – 2020. – Vol. 21. – № 1. – P. 114.
281. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project / T. J. Steiner, L. J. Stovner, Z. Katsarava [et al.] // *J Headache Pain,* – 2014. – № 15. – P. 31.

282. The Polymorphism of Regulatory Region of NOS3 Gene (rs2070744, Genotype CC) Protect Patients from Chronic Migraine / E. Klimov, N. Kondratieva, K. Skorobogatykh, J. Azimova, A. Sergeev, Z. Kokaeva, E. Naumova, A. Rachin, G. Tabeeva // *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*. – Vol. 16. – № 10. – P. 1-7. – DOI: 10.9734/BJMMR/2016/26738.
283. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey / I. Ayzenberg [et al.]. – *Cephalalgia*. – 2012. – № 32. – P. 373-381.
284. The Role of BDNF Gene Polymorphism in Formation of Clinical Characteristics of Migraine / J. Azimova, N. Kondratieva, A. Sergeev, K. Skorobogatykh, Z. Kokaeva, A. Rachin, G. Tabeeva, E. Klimov // *J Neurol Stroke*. – Vol. 4. – № 2. – P. 00123. – DOI: 10.15406/jnsk.2016.04.00123.
285. The role of calcitonin gene-related peptide on the increase in transient receptor potential vanilloid-1 levels in trigeminal ganglion and trigeminal nucleus caudalis activation of rat / D. Chatchaisak, A. Srikiatkachorn, S. Maneesri-le Grand, P. Govitrapong, B. Chetsawang // *J Chem Neuroanat*. – 2013. – № 47. – P. 50-56.
286. The role of personality, disability and physical activity in the development of medication overuse headache: a prospective observational study / L. S. Mose, S. S. Pedersen, B. Debrabant [et al.] // *J Headache Pain*. – 2018. – Vol. 19. – № 1. – P. 39.
287. The Role of Polymorphism of Regulatory Region of MTDH Gene (Rs1835740) in Migraine and Other Forms of Primary Headaches / J. Azimova, N. Kondratieva, A. Sergeev, K. Skorobogatykh, T. Kochetkova, Z. Kokaeva, A. Rachin, G. Tabeeva, E. Klimov // *J Neurol Stroke*. – Vol. 3. – № 4. – P. 00101. – DOI: 10.15406/jnsk.2015.03.00101.
288. The Severity of Dependence Scale detects people with medication overuse: the Akershus study of chronic headache / R. B. Grande, K. Aaseth, J. Saltyte Benth [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2009. – Vol. 80. – № 7. – P. 784-789.
289. The severity of dependence score correlates with medication overuse in persons with secondary chronic headaches. The Akershus study of chronic headache / C. Lundqvist, K. Aaseth, R. B. Grande [et al.] // *Pain*. – 2010. – Vol. 148. – № 3. – P. 487-491.

290. The wolframin His611Arg polymorphism influences medication overuse headache / C. Di Lorenzo, G. Sances [et al.] // *Neurosci Lett.* – 2007. – № 424. – P. 179-184.
291. Topiramate and triptans revert chronic migraine with medication overuse to episodic migraine / D. Mei, D. Ferraro, G. Zelano [et al.] // *Clin Neuropharmacol.* – 2006. – Vol. 29. – № 5. – P. 269-275.
292. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / H. C. Diener [et al.] // *Cephalalgia.* – 2007. – № 27. – P. 814-823.
293. Topiramate treatment of chronic migraine: a randomized, placebo- controlled trial of quality of life and other efficacy measures / S. Silberstein, R. Lipton, D. Dodick [et al.] // *Headache.* – 2009. – Vol. 49. – № 8. – P. 1153-1162.
294. Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre-clinical characteristics and treatment outcomes / M. E. Bigal, A. M. Rapoport, F. D. Sheftell, S. J. Tepper, R. B. Lipton // *Cephalalgia.* – 2004. – № 24. – P. 483-490.
295. Treatment of medication overuse headache: a systematic review / C. C. Chiang, T. J. Schwedt, S. J. Wang, D. W. Dodick // *Cephalalgia.* – 2016. – № 36. – P. 371-386.
296. Trigeminal ganglion transcriptome analysis in 2 rat models of medication-overuse headache reveals coherent and widespread induction of pronociceptive gene expression patterns / D. Buonvicino, M. Urru, M. Muzzi, G. Ranieri, C. Luceri, C. Oteri, A. Lapucci, A. Chiarugi // *Pain.* – 2018. – № 159. – P. 1980-1988.
297. Triptan-induced latent sensitization: a possible basis for medication overuse headache / M. De Felice, M. H. Ossipov, R. Wang [et al.] // *Ann Neurol.* – 2010. – № 67. – P. 325-337.
298. Triptans disrupt brain networks and promote stress-induced CSD-like responses in cortical and subcortical areas / L. Becerra, J. Bishop, G. Barmettler, Y. Xie, E. Navratilova, F. Porreca, D. J. Borsook // *Neurophysiol.* – 2016. – № 115. – P. 208-217.
299. Tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphisms in Japanese patients with medication overuse headaches / M. Ishii, H. Katoh, T. Onaya [et al.] // *Acta Neurol Taiwan.* – 2013. – Vol. 22. – № 4. – P. 147-151.

300. Ubrogепant does not induce latent sensitization in a preclinical model of medication overuse headache / E. Navratilova, J. Oyarzo, D. W. Dodick [et al.] // *Cephalalgia*. – 2020. – Vol. 40. – № 9. – P. 892-902. – DOI: 10.1177/0333102420938652.
301. Up-regulation of calcitonin gene-related peptide in trigeminal ganglion following chronic exposure to paracetamol in a CSD migraine animal model / W. Yisarakun, C. Chantong, W. Supornsilpchai, T. Thongtan, A. Srikiatkachorn [et al.] // *Neuropeptides*. – 2015. – Vol. 51. – P. 9-16.
302. Volumetric abnormalities of thalamic subnuclei in medication-overuse headache / Z. Chen, Z. Jia, X. Chen [et al.] // *J Headache Pain*. – 2017. – № 18. – P. 82.
303. Vuralli, D. Cognitive dysfunction and migraine / D. Vuralli, C. Ayata, H. J. Bolay // *Headache Pain*. – 2018. – Vol. 19. – № 1. – P. 109. – DOI: 10.1186/s10194-018-0933-4.
304. Wang, C. S. BDNF signaling in context: From synaptic regulation to psychiatric disorders / C. S. Wang, E. T. Kavalali, L. M. Monteggia // *Cell*. – 2022. – Vol. 185. № 1. – P. 62-76. – DOI: 10.1016/j.cell.2021.12.003.
305. Worz, R. Abuse and paradoxical effects of analgesic drug mixtures / R. Worz // *Br J Clin Pharmacol*. – 1980. Vol. 10. – Suppl. 2. – P. 391S-393S.
306. Wuyts, B. Angiotensin I-converting enzyme insertion/deletion polymorphism: clinical implications / B. Wuyts, J. Delanghe, M. De Buyzere // *Acta Clin Belg*. – 1997. – Vol. 52. – № 6. – P. 338-349. – DOI: 10.1080/17843286.1997.11718599.
307. Xu, J. Predictors of episodic migraine transformation to chronic migraine: a systematic review and meta-analysis of observational cohort studies / J. Xu, F. Kong, D. C. Buse // *Cephalalgia*. – 2019. – Vol. 40. – № 5. – P. 503-516.
308. Zeeberg, P. Discontinuation of medication overuse in headache patients: recovery of therapeutic responsiveness / P. Zeeberg, J. Olesen, R. Jensen // *Cephalalgia*. – 2006. – Vol. 26. – № 10. – P. 1192-1198.
309. Zeeberg, P. Probable medication—overuse headache: the effect of a 2-month drug-free period / P. Zeeberg, J. Olesen, R. Jensen // *Neurology*. – 2006. – Vol. 66. – № 12. – P. 1894-1898.