

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2025

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

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Табеева Гюзьяль Рафкатовна

Официальные оппоненты:

Камчатнов Павел Рудольфович – доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт нейронаук и нейротехнологий, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, профессор кафедры

Шаров Михаил Николаевич – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, профессор кафедры

Замерград Максим Валерьевич – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии, профессор кафедры

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»

Защита диссертации состоится «18» июня 2025 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.24 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119021, Москва, ул. Россолимо, д.11, стр.1

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ДСУ 208.001.24
доктор медицинских наук, доцент



Романов Дмитрий Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Согласно результатам международных эпидемиологических исследований, до 4-5 % населения испытывают хронические ежедневные головные боли (Pascual J., 2001). В Российской Федерации распространенность хронических головных болей выше в 4 раза и составляет 16,9 % (Ayzenberg I. [et al.], 2012). В структуре хронических головных болей выделяют две основные причины: хроническая мигрень и лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ), которая, как правило, формируется при хронической мигрени.

Высокая распространенность хронической мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли среди трудоспособного населения (20–59 лет) приводит к выраженным социально-экономическим затратам и значительной нагрузке на систему здравоохранения. По данным международного отчета ВОЗ (2016 г.) мигрень является одной из ведущих причин потери трудоспособности, сопоставимой с такими заболеваниями, как сахарный диабет, цереброваскулярные заболевания и ВИЧ-инфекция (Данилов А. Б. [и др.], 2011). ЛИГБ одна из наиболее распространенных форм хронических вторичных цефалгий. Доступные данные по распространённости ЛИГБ находятся в достаточно широком диапазоне от 0,6% до 7,1% в зависимости от популяции и методов эпидемиологической оценки. В России зафиксирован один из самых высоких в мире уровней распространённости ЛИГБ - 7,1 % (Ashina S. [et al.], 2023, Ayzenberg I. [et al.], 2012).

Нейробиология трансформации мигрени на фоне избыточного приема анальгетиков и развития ЛИГБ по-прежнему остается неизученной. Применяющиеся для острой и профилактической терапии лекарственные средства не обеспечивают прекращения приступов, предупреждения их развития и модификации течения заболевания.

Таким образом, изучение нейробиологии трансформации мигрени в сочетании с исследованием ключевых механизмов формирования цефалгии при избыточном приеме анальгетиков, выявление клинико-психофизиологического и индивидуального генетического профиля пациентов позволит уточнить ключевые предикторы развития заболеваний, а также разработать эффективные стратегии терапии, что подтверждает высокую актуальность изучения данного направления.

Степень разработанности темы исследования

Если в международных и российских научных базах данных выбрать только оригинальные исследования, можно выделить менее 100 научных работ с анализом различных аспектов клиники, нейрофизиологии, диагностики и терапии ЛИГБ (Green M. W., 2021, Sun-Edelstein C.

[et al.], 2021). 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 (Hird M. A., Sandoe C. H., 2023, Ashina S. [et al.], 2023). Единичные работы посвящены изучению генетических маркеров predisпозиции 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 (Вашенко Н. В., 2024, Табеева Г. Р. [и др.], 2022, Rijpers J. A. [et al.], 2016, Munksgaard S. B. [et al.], 2012). 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 исследования: выявление клинико-психофизиологических и генетических закономерностей формирования и предикции лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ), разработка подходов к прогнозированию течения и дифференцированной терапии.

Задачи исследования:

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;

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

Научная новизна

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

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 (ССКRA и ССКRB) при лекарственно-индуцированной головной боли и их взаимосвязь с коморбидными заболеваниями и профилем личности пациентов.

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.

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 генетическими полиморфизмами BDNF rs11030107 TC, rs6275 CC DRD2 и GG rs2779249 iNOS2.

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) ССКAR rs1800857 CT, ССКAR 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 ССКAR rs1800908, а также ССК 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 клиничко-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, amitриптилин) и лекарственно-индуцированной головной боли с генетическими полиморфизмами гена нейротрофического фактора мозга (BDNF) rs11030107 TC, rs2049046 AA и rs6265 AG.

На основании полученных клиничко-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 P300 и повышение общей амплитуды и дисгабитуация по данным зрительных вызванных потенциалов. Нейрофизиологические изменения при лекарственно-индуцированной головной боли ассоциированы с генетическими 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 CCKAR rs1800908, а также CCK 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).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов, полученных в ходе диссертационного исследования основана на изучении репрезентативного объема статистических данных, применении современных методов клинического, генетического, нейропсихологического 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 (ИНС) 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы 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. 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.

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.).

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.

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 (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 $38,5 \pm 13,2$ 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 $42,1 \pm 12,5$ года) проводилась амбулаторное отмена/ограничение анальгетика, которым злоупотреблял пациент, и одновременное назначение профилактической терапии ХМ. Вторую группу составили пациенты (n – 26, средний возраст $46,5 \pm 14,8$ 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.

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), n – 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, n – 23.

Методы клинической части исследования

1. Индивидуальная информационная карта пациента (ИКП).
2. Дневники головной боли и сопутствующих симптомов.
3. Опросник для изучения влияния ГБ на повседневную активность пациента – HIT-6 (Headache Impact Test).
4. Опросник для оценки ответа на терапию приступов ГБ – HART (Headache and assessment of response to treatment).
5. Анализ степени избыточного приема анальгетиков выполнялся с использованием лидского опросника зависимости (LDQ, Leeds Dependence Questionnaire).
6. Оценка нарушений сна проводилась с помощью шкалы оценки качества сна и индекса эффективности сна (SLEEP QUALITY SCALE).

Методы оценки эмоционально-личностного профиля и нейропсихологического тестирования

1. Анализ уровня ситуативной и личностной тревоги проводился с использованием шкалы Ч. Спилбергера и Ю. Ханина.
2. Уровень депрессии оценивался с помощью шкалы Бэка.
3. На первичном визите проводилось изучение профиля личности с использованием сокращенного многофакторного опросника для исследования личности, СМОЛ, Mini-Mult.
4. Нейропсихологическое тестирование включало в себя анализ уровня внимания (тесты Мюнстенберга, Струпа) и оценка визуальной перцепции (тест «колокольчики»).

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 P300 в ответ на значимый стимул. Анализ проводилось согласно рекомендациям по нейрофизиологическим исследованиям при мигрени Международного общества по изучению головной боли (Magis D. [et al.], 2007). 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. Для изучения функциональных особенностей головного мозга у пациентов с ЛИГБ и ХМ также применялся метод когнитивного вызванного потенциала P300 в экспериментальной парадигме. Для выделения потенциала P300 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 изучения эффекта габитуации/дегабитуации исследование проводилось в трех последовательных сериях стимулов (Xu С. [et al.], 2014).

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) (Кондратьева Н. С. [и др.], 2016). 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 Таблице 1.

Таблица 1 – 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
Гены, кодирующие различные варианты синтазы оксида азота, NO (eNOS3, iNOS2, nNOS1)	rs2070744, rs2779249, rs41279104

Продолжение Таблицы 1

Ген метадгерина (MTDH, AEG-1)	rs1835740
Гены фолатного цикла: ген метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), ген метионинсинтазы (MTR), ген метионин синтаза редуктазы (MTRR), ген метилентетрагидрофолатдегидрогеназы (MTHFD1), ген серин гидроксиметилтрансферазы 1 (SHMT1), ген тимидилатсинтазы (TYMS, repeat)	MTHFR: rs1801131, rs1801133 MTR: rs1805087 MTRR: rs1801394 MTHFD1: rs2236225 SHMT1: rs1979277
Ген мембранного белка белкового комплекса (SNAP25)	rs11547859

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. Дизайн процедуры и обследования, проведенные в рамках исследования представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – 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
Клиническая оценка: ИКП НПТ 6 HART LDQ SQS	+	+	+	+	+
Анализ эмоционального статуса личного 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 пациентом с ЭМ и ХМ с ЛИГБ					

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, 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Сравнительный анализ клинических характеристик лекарственно-индуцированной головной боли при ХМ

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). Также интенсивность головной боли была равноценна у всех пациентов с ХМ, вне зависимости от наличия абюзусного фактора. Однако только в группе пациентов с ЛИГБ отмечался феномен «фоновой» головной боли между приступами мигрени. Средняя интенсивность фоновой головной боли при ЛИГБ с ХМ составила $3,1 \pm 2,3$ балла по ВАШ.

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.). 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.

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. При ЛИГБ и ХМ отмечается 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. 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%).

Анализ эффективности острой терапии мигренозного приступа выявил, что комбинированные анальгетики ($1,94 \pm 1,0$) и триптаны ($3,5 \pm 1,0$) достоверно менее эффективны ($p < 0,01$) для купирования приступа головной боли при наличии лекарственного злоупотребления. 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. 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.

Во всех группах наблюдения (ЭМ (ЭМНЧ, ЭМВЧ), ХМ без ЛИГБ, ХМ с ЛИГБ) большинство пациентов до включения в исследование 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. 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 (таблица 3).

Таблица 3 – Анализ частоты применения профилактической терапии у пациентов специализированных центров с различными формами мигрени и 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 %
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 %

Предшествующие курсы профилактического лечения 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 пациентов с ХМ без ЛИГБ (n - 7) профилактическую терапию оценили как эффективную 3 пациента (42,9%), и по 2 пациента (28,55%) отметили низкую эффективность или 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 1).

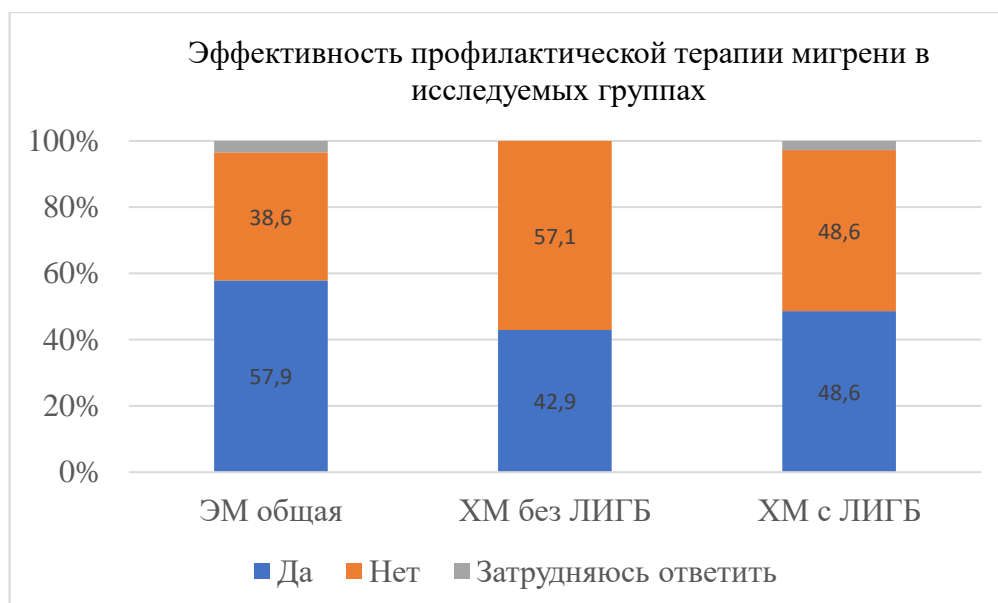


Рисунок 1 – Эффективность профилактической терапии мигрени в исследуемых группах (по данным анамнеза)

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.

Результаты исследования психологических характеристик и личностного профиля пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью

Все группы пациентов с мигренью отличались достоверно более высокими показателями РТ и ЛТ в сравнении со здоровыми испытуемыми без мигрени. При этом средний уровень реактивной и личностной тревожности по шкале Спилбергера и показатели шкалы депрессии Бека были достоверно выше у пациентов с ЛИГБ и ХМ в сравнении с группой контроля и ЭМ. Уровень депрессии среди пациентов с ЛИГБ ($18,6 \pm 8,6$) был также статистически значимо выше в сравнении с группой ХМ без лекарственного злоупотребления ($13,8 \pm 5,7$, $p < 0,05$). Показатели по шкале Бека не отличались значимо среди всех пациентов с ЭМ и группой контроля. При этом у всех пациенты с ХМ уровень депрессии был достоверно выше в сравнении с контролем (таблица 4).

Таблица 4 – 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)	$38,1 \pm 8,7$	$41,7 \pm 8,3$	$49,4 \pm 9,1^*$	$29,3 \pm 7,4$	* 0,001

Продолжение Таблицы 4

Личностная тревожность (ЛТ)	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					

В группе ЛИГБ и ХМ выявлен достоверно более высокие показатели по когнитивно-аффективной шкале (ХМ + ЛИГБ 14,7±6,2 vs ЭМ 3,3±1,9 / группа контроля 3,5±2,5, p<0,002) и субшкале соматических проявлений депрессии (ХМ + ЛИГБ 9,2±4,3 vs ЭМ 1,7±1,2 / группа контроля 1,8±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±6,2 vs ХМ без ЛИГБ 10,8±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. 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.

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 5).

Таблица 5 – 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
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
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
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

По результатам анализа профиля личности в сравниваемых группах были выявлены особенности личностных 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 $11,32 \pm 2,39$; истерия $16,21 \pm 2,7$). По остальным шкалам достоверных отличий между ХМ с ЛИГБ и без ЛИГБ выявлено не было (таблица 4). Выявлена достоверная прямая ассоциация между числом дней с головной болью и количеством баллов по шкалам ипохондрии (коэф. корр. 0,72, при $p=0,02$) и истерии (коэф. корр. 0,68, при $p=0,03$). Кроме того, прямая значимая корреляционная связь установлена между числом употребляемых анальгетиков и значениями по шкалам ипохондрии (коэф. корр. 0,75, при $p=0,01$), истерии (коэф. корр. 0,7, при $p=0,01$), паранояльности (коэф. корр. 0,69, при $p=0,02$) и психастении (коэф. корр. 0,63 при $p=0,03$).

Результаты оценки влияния лекарственно-индуцированной головной боли на качество жизни и степень дезадаптации

Тяжесть нарушений повседневной активности (шкала НІТ-6) достоверно выше отмечалась 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 ($60,2 \pm 8,4$, $p < 0,05$). Установлена 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 тоже 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 6).

Таблица 6 – 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

При анализе индекса NART (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 часто сопровождается нежелательными лекарственными реакциями и редко удается контролировать ГБ. Сравнительный анализ параметров анкеты NART выявил достоверные отличия пациентов с

ЛИГБ по среднему баллу на 5, 6, 7 вопросы. Средний балл на вопрос 5 по опроснику NART («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 7). 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 удается 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 7).

Таблица 7 – Параметры индекса NART (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					

Установлено, что число пациентов с низким контролем ГБ достоверно выше при ЛИГБ (89%) в сравнении с ЭМ (27%) и ХМ без ЛИГБ (61%).

Анализ результатов опроса пациентов с использованием лидского опросника зависимости (ЛОЗ, адаптированного для ЛИГБ А.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 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. Большинство пациентов с ЛИГБ отвечали на вопросы №3, 4 и 6 ЛОЗ «часто» и «почти всегда».

Результаты нейропсихологического и нейрофизиологического исследования

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). Выявлено достоверно большее количество ошибок по результатам теста Мюнстерберга и теста на визуальную перцепцию (тест «колокольчики») у пациентов с мигренью (общая группа) в сравнении с контрольной группой здоровых испытуемых. (таблица 8). При этом пациенты с ЛИГБ и ХМ совершали в тестах достоверно больше ошибок по сравнению с пациентами с ЭМ и группой контроля.

Таблица 8 – Результаты теста Мюнстерберга и теста на визуальную перцепцию у пациентов с мигренью и ЛИГБ до и после 24-часовой депривации сна

Депривация сна	Тест Мюнстерберга (количество ошибок)		Тест на визуальную перцепцию (количество ошибок)	
	до	после	до	после
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				

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 24х часовой депривации сна, пациенты с ХМ и ЛИГБ выполнили задачи с большим количеством ошибок по сравнению с ЭМ и здоровыми испытуемыми. Пациенты с мигренью тратили достоверно больше времени на прохождение обоих вариантов теста Струпа (Струп 1 16,1±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.

Выявлены противоположные тенденции после 24х часовой депривации, здоровые испытуемые и пациенты с ЭМ 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 пациентом в 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 - $15,5 \pm 5,1$).

При выделении потенциала Р300 на значимый стимул «боль» установлено достоверное сокращение ЛП у пациентов с ХМ и ЛИГБ и схожая тенденция у пациентов с ЭМ, амплитуды Р300 на незначимые стимулы не отличались между группами. При этом параметры амплитуд Р300 на стимул «боль» во всех группах пациентов с М (ЭМ, ХМ с ЛИГБ) были достоверно выше, чем в группе контроля.

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 Р300 и увеличение амплитуд N2\Р3 (амплитуда N2\Р3 «круг1» $14,5 \pm 1,9$ мкВ, «круг2» $14,6 \pm 4,2$ мкВ, «боль» $16,2 \pm 3,5$ мкВ, «страх» $11,9 \pm 4,6$ мкВ). Данный феномен дегабитуации наиболее ярко представлен в группе больных хронической мигренью с ЛИГБ (рисунок 2).

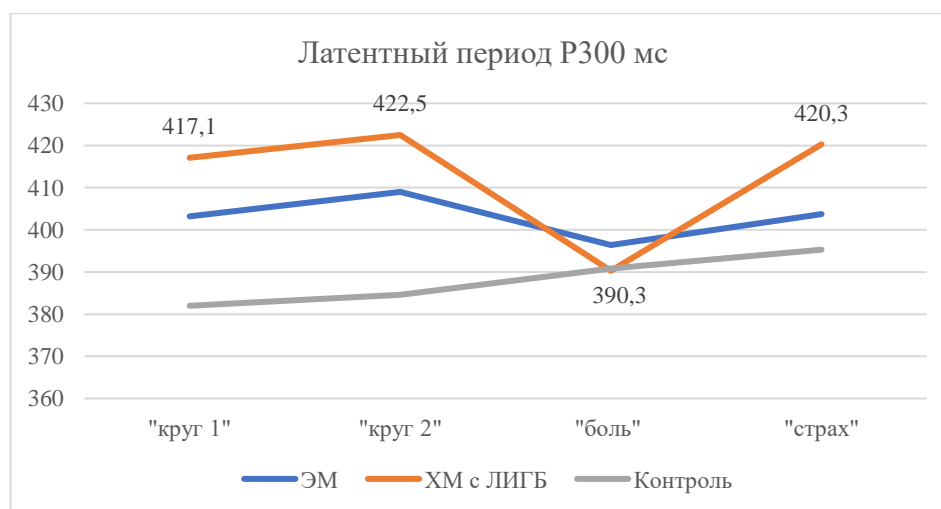


Рисунок 2 – Динамика ЛП потенциала Р300 на серию вербальных стимулов у пациентов с ЭМ, ХМ с ЛИГБ и у здоровых испытуемых

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. 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). 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. 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.

Результаты генетического исследования

Анализ роли полиморфизмов rs4646994 II, ID, DD гена ACE, кодирующего АПФ при ЛИГБ и ХМ

При анализе роли полиморфизмов гена АПФ выявлена достоверная ассоциация SNP rs4646994 II с избыточным приемом анальгетиков ($0,42$ vs $0,29$ 95% CI $0,34-0,57$, $p < 0,02$). 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 $15,6$ лет vs $18,9$ лет 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%CI $0,16 - 0,3$, $p < 0,02$). 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.

Оценка роли полиморфизмов rs2049046 A-T, rs6265 A-G, rs11030107 C-T гена нейротрофического фактора мозга BDNF при ЛИГБ и ХМ

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% CI $0,25-0,57$, $p < 0,01$) и по сравнению с пациентами с ЭМ ($0,45$ vs $0,23$, 95% CI $0,25-0,57$, $p < 0,05$). В ходе корреляционного анализа выявлена прямая достоверная связь SNP BDNF rs11030107 TC с ЛИГБ ($0,42$, $p = 0,01$) и

ХМ (0,44, $p=0,02$). Также наличие данного полиморфизма BDNF rs11030107 ТС достоверно коррелирует с низкой эффективностью профилактической терапии мигрени топираматом (-0,77, $p<0,001$) и СИОЗСН (-0,96, $p<0,001$). Кроме того, полиморфизм SNP BDNF rs2049046 АА 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 ТТ данного полиморфизма BDNF rs2049046 имеет достоверную прямую связь с положительным ответом на НПВП (+0,38, $p<0,02$) и amitриптилин (+0,61, $p<0,01$) и пониженной общей амплитудой ЗВП на ШП (-0,828, $p<0,01$). Результаты корреляционного анализа SNP BDNF rs6265 А-Г показали обратную связь rs6265 АГ 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, $p<0,01$).

Анализ полиморфизмов генов дофаминергической системы при ЛИГБ и ХМ: SNP rs141116007, rs2097629, rs1611115, rs6271 гена дофамин-бета-гидроксилазы (DBH), SNP rs6275 гена кодирующего рецептор дофамина 2 типа (D2R) и SNP rs4680 гена регулирующего катехол-О-метилтрансферазу (COMT)

Выявлена достоверная ассоциация полиморфизма гена DBH rs2097629 в гомозиготном состоянии (генотип АА) с хронической формой мигрени и ЛИГБ. В то же время, генотип DBH rs2097629 GG и гетерозиготный вариант GA выступают как защитные формы данного полиморфизма и достоверно связаны с эпизодической мигренью с низкой частотой приступов (<4 дней головной боли в месяц) и значительно реже встречаются у пациентов с ЛИГБ. Анализ ассоциаций гомозиготного генотипа АА полиморфизма гена DBH rs2097629 с клинико-психологическими характеристиками показал, что данный тип мутации встречается у каждого второго пациента (50%) с ЛИГБ. В группе пациентов с АА генотипом DBH rs2097629 достоверно чаще выявляются тревожные расстройства (76% против 53%, $p<0,01$) и депрессия (56% против 31%, $p<0,05$) по сравнению с АГ и GG вариантами.

Установлено, что у носителей генотипа АА наблюдаются достоверно более высокие показатели реактивной и личностной тревожности по шкале Спилбергера, а также выраженности депрессии по тесту Бека. Согласно результатам теста Бека, у пациентов с АА вариантом зафиксированы статистически значимые высокие баллы, как по когнитивноаффективной шкале (16,5±3,8 против 5,3±2,7, $p<0,05$), так и по шкале соматических проявлений депрессии (10,5±2,7 против 2,9±1,5, $p<0,05$) в сравнении с группами АГ и GG.

Кроме того, показатели влияния головной боли на повседневную активность, было значительно выше у пациентов с генотипом AA SNP rs2097629 гена DBH по сравнению с группами AG и GG (рисунок 3).

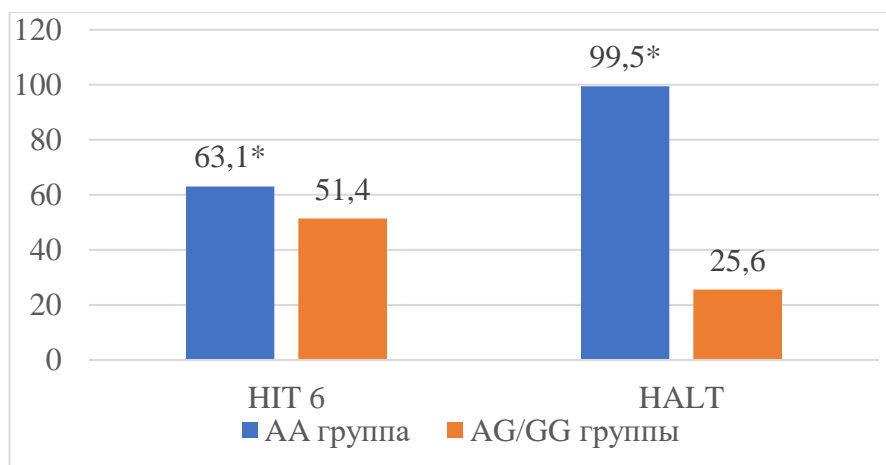


Рисунок 3 – Оценка роли SNP DBH rs2097629 на уровень влияния головной боли на повседневную активность (шкала HIT-6) и индексом времени, потерянного из-за головной боли (HALT) (* p<0,001)

В результате генетического анализа выявлена протективная роль гетерозиготного варианта GA SNP rs2097629 гена DBH в трансформации мигрени в хроническую форму и избыточном приеме анальгетиков. Данный вариант SNP статистически значимо связан с эпизодической мигренью (ЭМ), характеризующейся редкими приступами (<4 дней с головной болью в месяц) и низким влиянием головной боли на повседневную активность по сравнению с группой AA (53,2±9,4 против 62,9±11, HIT-6). В то же время гетерозиготный вариант GA достоверно ассоциирован с низкими значениями РТ, ЛТ и уровня депрессии по шкале Бека по сравнению с вариантом AA (таблица 9).

Таблица 9 – Сравнительный анализ РТ, ЛТ и депрессии при различных полиморфизмах rs2097629 гена DBH

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

Результаты проведенного исследования выявили достоверную связь между полиморфизмом AA DBH rs2097629 и осложнённым течением мигрени с развитием ЛИГБ и

значительной выраженностью психоэмоциональных расстройств. У пациентов с мигренью однонуклеотидный полиморфизм AA 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 ($r=0,32$, $p<0,005$). Более того, статистически значимые корреляции AA DBH rs2097629 наблюдались 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 ($r=0,84$, $p<0,001$).

Для однонуклеотидного полиморфизма rs1611115 DBH выявлены отрицательные корреляционные ассоциации между гомозиготным аллелем CC rs1611115 и число 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 2ой вопрос ЛОЗ ($0,69$, $p<0,01$) и эффективностью СИОЗСН ($0,81$, $p<0,008$).

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 ($-0,76$, $p<0,01$).

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 $0,05$ CT/TT, $p<0,001$), повышенным индексом HALT (CC $0,22$ vs $0,11$ для CT/TT, $p<0,001$) и значительным увеличением амплитуд и индекса дисгабитуации ЗВП-ШП ($p<0,05$).

Анализ роли полиморфизмов гена, кодирующего кальцитонин ген родственный пептид (CGRP), тип альфа (CALCA) при ЛИГБ и ХМ: 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 частота 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 M и гомозиготным CC полиморфизмом rs1553005 CALCA достоверно больший балл по когнитивно-аффективной субшкале теста Бека (15,3±4,1 vs 6,8±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 ассоциирован у пациентов с мигренью с тенденцией к неблагоприятному течению заболевания, увеличению частоты M, 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, $p < 0,05$).

Анализ роли полиморфизмов генов, кодирующих различные варианты синтазы NO (eNOS3 rs2070744 C-T, iNOS2 rs2779249 G-T, nNOS1 rs41279104 C-T) при ЛИГБ и ХМ

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 M и ЛИГБ. Частота приступов M у пациентов с аллелем GG была достоверно выше в сравнении с группой пациентов с аллелями GT и TT (10,4±1,4 vs 8,5±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±14,7 vs 41,5±11,5, $p < 0,01$) и достоверно более высокими значениями по когнитивно-аффективной шкале Бека (14,3±6,9 vs 6,4±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, $p < 0,01$) и реже получалось контролировать с помощью препаратов свою головную боль (ответ на вопрос 7 HART index (4,3 vs 3,7±1,1, $p < 0,01$)). Пациенты с ЛИГБ и GG аллелем принимают достоверно большее количество анальгетиков в месяц (39,6±9,4 vs 24,8±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.

Анализ роли полиморфизмов генов холицистокининергической системы (ССК, ССКАР, ССКВР) при ЛИГБ и ХМ

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 холицистокинину 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 абузуса ($0,23 \pm 0,07$ 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 СТ и ССКВР rs1805000 СТ 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.

Наличие Т аллеля полиморфизма rs 1800908 гена ССКАР 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 ССКАР. Т аллель полиморфизма rs 1800908 ССКАР (GT и ТТ) достоверно чаще встречается при ЛИГБ.

Результаты изучения стратегий терапии и трансформации ЛИГБ и ХМ

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

При использовании стратегии А 27,8% (n - 5) пациентов одновременно отказались от применения абзусного препарата (АП), 50% (n - 9) ограничили прием использование не чаще 2х раз в неделю и 22,2% (n - 4) не смогли отказаться от АП.

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

В ходе анализа данных выявлено, что при использовании стратегии В (с детоксикацией) достоверно у большего числа пациентов получилось одновременно 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 аналгетиков в первый месяц терапии, что также было статически меньше, чем при стратегии А (22,2%).

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 4). 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.

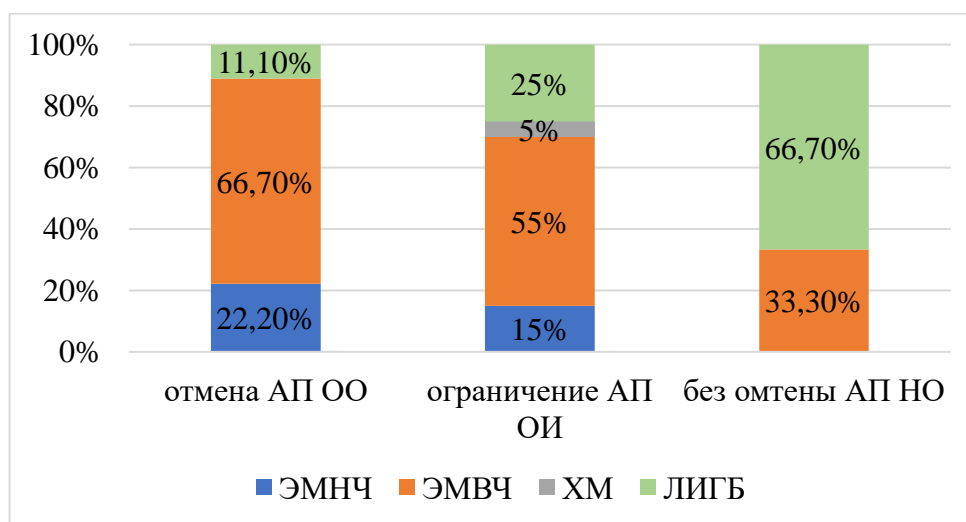


Рисунок 4 – Трансформация ХМ с ЛИГБ через 3 месяца в зависимости от вариантов отмены/ограничения АП

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 абузусных 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). 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 отличий 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.

Сохранение динамики по увеличению доли ЭМНЧ отмечено к 12 месяцу наблюдения и терапии (рисунок 5). 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 значительно ограничить АП через 12 месяцев по-прежнему диагностировалась ХМ с ЛИГБ (100%).

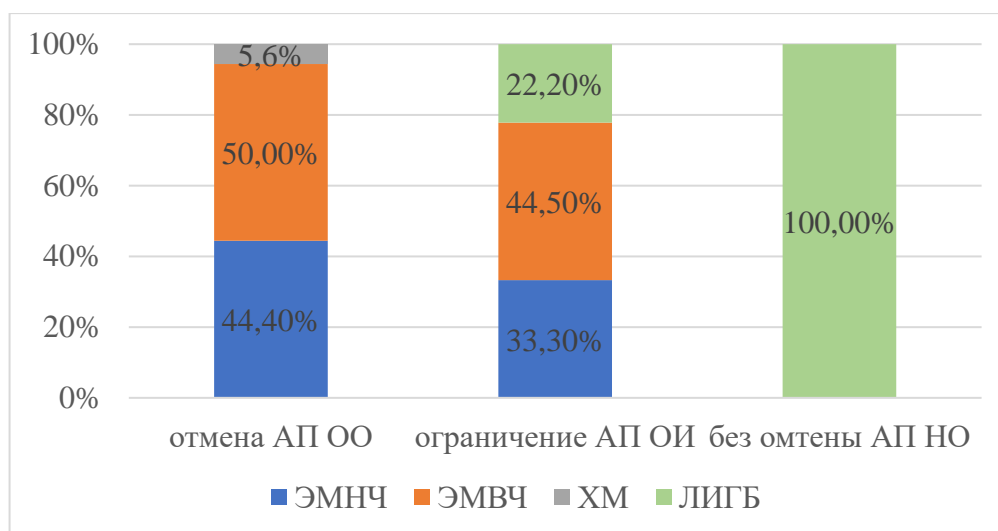


Рисунок 5 – Трансформация ХМ с ЛИГБ через 12 месяцев в зависимости от вариантов отмены/ограничения АП

Выполнена оценка результатов опроса пациентов по эффективности проводимой профилактической терапии. Оценка проводилась по 5 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.

Оценка клинических предикторов, ассоциированных с неблагоприятным течением ЛИГБ и ХМ

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 НИТ-6 и частота развития аллодинии достоверно ассоциированы с резистентностью ХМ с ЛИГБ (таблица 10).

Таблица 10 – Клинические факторы, ассоциированные с резистентным течением ХМ с ЛИГБ

Факторы	Параметры		P < 0,05	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
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
НИТ-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 достоверное 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 (коэф. корреляции $+1$, $p < 0,001$) и сохранением ЛИГБ через 12 месяцев терапии (коэф. 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 вопрос 6: $2,5 \pm 1,1$ vs $0,5 \pm 1,0$, $p < 0,001$).

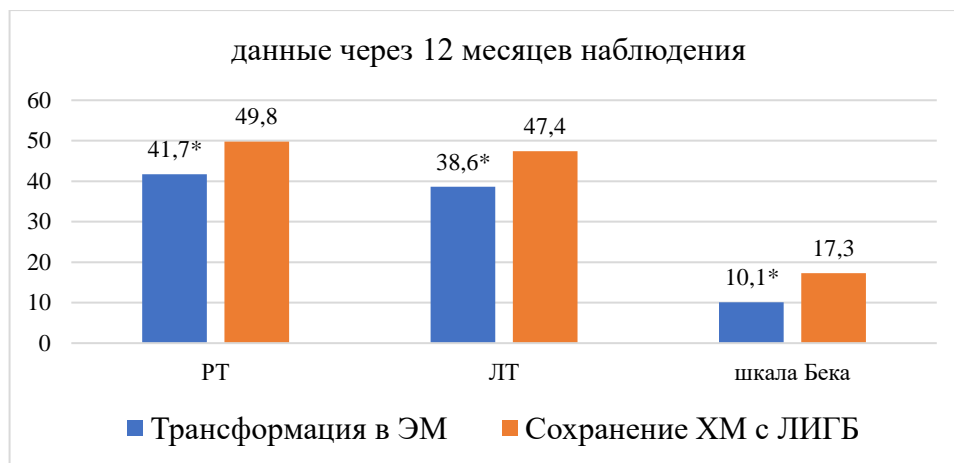
Средний балл эффективности комбинированных анальгетиков ($1,45 \pm 0,8$ vs $2,54 \pm 1,1$, $p < 0,005$) и триптанов ($3,47 \pm 0,7$ vs $4,33 \pm 0,9$, $p < 0,005$) в группе пациентов с рефрактерной ХМ и ЛИГБ был достоверно ниже, чем в группе с трансформацией ХМ в ЭМ. Схожая динамика отмечалась и при сравнении профилактической терапии, установлена достоверная низкая эффективность топирамата ($2,13 \pm 1,1$ vs $4,0 \pm 1,0$, $p < 0,001$), amitриптилина ($1,83 \pm 1,3$ 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 НІТ-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.

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 $F=3,1$).

Оценка психологических предикторов и особенностей профиля личности, ассоциированные с неблагоприятным течением ЛИГБ и ХМ

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

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 ($p < 0,05$, рисунок 6).



Примечание: * $p < 0,01$

Рисунок 6 – 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 (коэф. корр. 0,65, при $p < 0,05$), истерии (коэф. корр. 0,61, при $p < 0,05$) и слабой степени по шкале психастении (коэф. 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, количество дней с мигренью в месяц, избыточным приемом анальгетиков, и рецидивом ЛИГБ после профилактической терапии ($p < 0,001$).

Анализ генетических предикторов трансформации ЛИГБ и ХМ

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 11).

Таблица 11 – Основные генетические полиморфизмы, ассоциированные с резистентным течением ХМ с ЛИГБ (Хи-квадрат, представлены только значимые результаты)

Ген	SNP	Алле ли	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
ССКАR	rs1799723	AG	0,67*	0,24	p<0,01	6,3
ССКАR	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-*b*-гидроксилазы, белка AEG-1, рецепторов холецистокинина типа А и фолатов достоверно оказались ассоциированы с неблагоприятным течением ХМ с ЛИГБ.

В ходе дальнейшего анализа были выявлены значимые ассоциации между выше указанной 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 (коэф. корреляции 0,56, p<0,001) и слабую связь с SNP rs1801394 AA MTRR (коэф. корреляции 0,38, p<0,05). Также полиморфизм rs2049046 AA гена BDNF достоверно связан с частотой дней с мигренью (коэф. корреляции 0,41, p<0,05), количеством употребляемых анальгетиков в месяц (коэф. корреляции 0,37, p<0,05), высокой частотой использования комбинированных анальгетиков (коэф. корреляции 0,63, p<0,001), в т.ч. содержащих кодеин (коэф. корреляции 0,38, p<0,05).

Среди анализируемых полиморфизмов гена DBH значимые ассоциации с клиникопсихологическими характеристиками выявлены при SNP rs141116007 DD: у пациентов с данным полиморфизмом отмечена достоверная двухсторонняя связь с SNP rs1611115 TT DBH (коэф. корреляции 0,31, p<0,05), прямой корреляционной взаимосвязью с ранним дебютом М (коэф. корреляции 0,52, p<0,01), частотой дней с М (коэф. корреляции 0,43, p<0,05), общим баллом по шкале НИТ-6 (коэф. корреляции 0,38, p<0,05), частой проявлений депрессии (коэф. корреляции 0,58, p<0,01), а также эффективностью профилактической терапии (коэф. 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 (коэф. корреляции 0,89, $p < 0,001$). Кроме того, наличие SNP rs141116007 DD DBH обратно коррелировало с интенсивностью боли (коэф. корреляции 0,4, $p < 0,05$) и общим баллом по шкале ЛОЗ (коэф. корреляции 0,95, $p < 0,001$).

Выявлено, что полиморфизмы генов, регулирующих рецептор холецистокинина A rs1799723 AG и rs1800908 GT CCKAR имеют выраженную достоверную двухстороннюю связь между собой (коэф. 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 (коэф. корреляции 0,61, $p < 0,01$) и ЛТ (коэф. корреляции 0,56, $p < 0,01$). При этом другой SNP CCKAR rs1799723 AG показал высокий значимый уровень прямой связи с общим баллом по шкале НИТ-6 (коэф. корреляции 0,7, $p < 0,01$) и шкале оценки качества сна (коэф. корреляции 0,73, $p < 0,01$). Интересно, что оба данных SNP CCKAR с высоким уровнем корреляционной связи ассоциированы с низким эффектом триптанов (коэф. корреляции 0,74, $p < 0,001$), а также меньшей интенсивностью головной боли (коэф. корреляции 0,46, $p < 0,05$). Возможно предположить, что характерная для ХМ с ЛИГБ ежедневная, но менее интенсивная ГБ, чем при ЭМ, следствие не только 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 (коэф. корреляции 0,41, $p < 0,05$) и снижением эффективности комбинированных анальгетиков (коэф. 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 (коэф. 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 клиникопсихологическими 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 АТ SNP rs2049046 BDNF, а также аллели П rs141116007 гена DBH, GG rs1553005 гена, кодирующего кальцитонин родственной пептид (CGRP), тип альфа (CALCA) и CC rs1801133 гена MTHFR достоверно ассоциированы с благоприятным течением ХМ с ЛИГБ (таблица 12). Кроме того, гетерозиготный вариант

полиморфизма rs1805002 GA CCKBR и гомозиготный GG rs11571842 CCK генов системы холецистокинина также ассоциированы с трансформацией ХМ с ЛИГБ в ЭМ.

Таблица 12 – Основные генетические полиморфизмы, ассоциированные с трансформацией ХМ с ЛИГБ в ЭМ (Хи-квадрат, 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
CCK	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 CCK и rs141116007 II DBH. Наибольшее количество ассоциаций с клиническими особенностям течения М и психологическими характеристиками пациентов установлено при наличии SNP rs2049046 AT BDNF.

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 13).

Таблица 13 – 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 14).

Таблица 14 – 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, ССКАR rs1800908 GG	0,24	0,42	0,18-0,73
ССК rs11571842 GG, COMT rs4680 AG/AA, ССКАR 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 ССКАR rs1800908, а также ССК 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, НТ-6, частотой развития аллодинии и успешной трансформации ХМ с ЛИГБ в ЭМ при терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ выявил, как клинико-психологические факторы, так и генетические кластеры неблагоприятного течения ЛИГБ с высоким риском рецидива заболевания. Полиморфизмы 2049046 AA гена BDNF, rs141116007 DD и rs1611115 TT гена DBH, rs1835740 CC гена MTDH, rs1799723 AG и rs1800908 GT ССКАR, а также rs1805087 AA MTR и rs1801394 AA 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 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). 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 (Azimova Y. [et al.], 2013, Colucci-D'Amato L. [et al.], 2020). Кроме того, BDNF активирует NMDA-рецептор нейронов тригеминального ядра, а также ингибирует тормозные ГАМК-ергические влияния за счет блокирования KCC2 каналов (Arévalo J. C., Deogracias R., 2023). Установлено, что BDNF модулирует нисходящие антиноцицептивные влияния (Sutherland H. G. [et al.], 2014). С другой стороны, установлена достоверная роль BDNF в развитии тревожных расстройств, депрессии, а также когнитивной дисфункции (Wang C. S. [et al.], 2022). 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 (Akerman S., Goadsby P. J., 2007). 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 (Diener H. C. [et al.], 2010).

3. Гены холецистокининовой системы. Доказана ассоциация генов данного семейства с развитием тревожно-панических расстройств (Kondratyeva N. [et al.], 2013). Также обсуждается модулирующая роль холецистокининовой системы на активность дофамина, серотонина и ГАМК (Kondratyeva N. [et al.], 2016).

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

В завершении анализа результатов были выделены основные нейробиологические механизмы развития и предикторы трансформации ЛИГБ и ХМ (Рисунок 7).

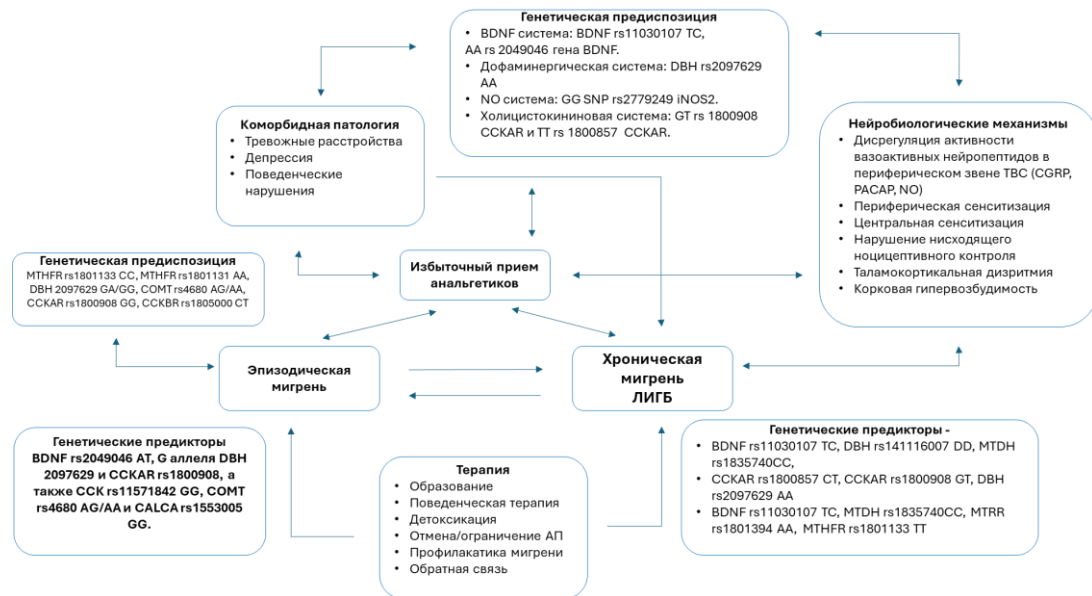


Рисунок 7 – Нейробиология развития и трансформации ЛИГБ при ХМ

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 (рисунок 8).

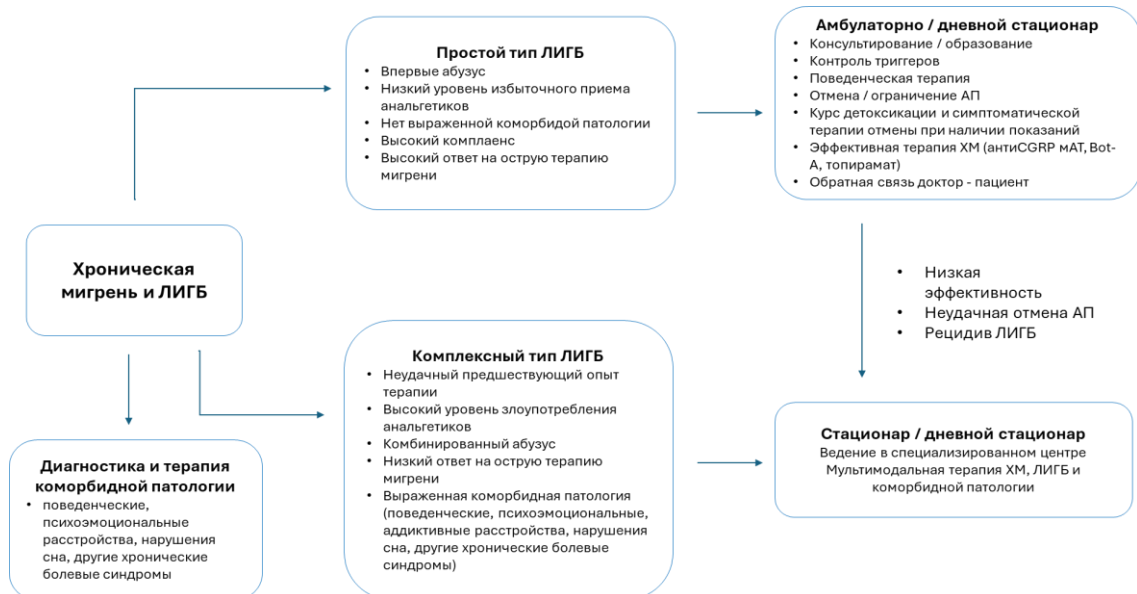


Рисунок 8 – Алгоритм дифференцированной терапии и профилактики ХМ с ЛИГБ

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 распирающего 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 клиничко-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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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*. – 2015. – Vol. 3. - № 4. – P. 22–27.
2. Association of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene (insertion/deletion) polymorphism (rs4646994) with migraine / **A. Sergeev**, J. Azimova, K. Skorobogatykh, E. Klimov, N. Kondratieva, Z. Kokaeva, G. Tabeeva // *Cephalalgia*. – 2015. – Vol. 35. – № 6S – P. 268.
3. Association of polymorphisms of genes of no synthases and migraine in Moscow / N.S. Kondratieva, J.E. Azimova, **A.V. Sergeev**, K.V. Skorobogatykh, N.M. Fokina, Z.G. Kokaeva, G.R. Tabeeva, E.A. Klimov // *Cephalalgia*. – 2015. – Vol. 35. – № 6S. – P. 266.
4. Investigation of BDNF and CGRP gene variants in migraine / K.V. Skorobogatykh, N.S. Kondratieva, J.E. Azimova, **A.V. Sergeev**, N.M. Fokina, Z.G. Kokaeva, G.R. Tabeeva, E.A. Klimov // *Cephalalgia*. – 2015. – Vol. 35. – № 6S – P. 267.
5. The highest prevalence of CDH in Russia: why? / V. Osipova, I. Ayzenberg, A. Amelin, S. Tarasova, **A. Sergeev**, G. Tabeeva // *Cephalalgia*. – 2015. – Vol. 35. – № 6S – p. 268.
6. 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. [**Scopus, PubMed**]
7. European headache federation consensus on technical investigation for primary headache disorders / V. Osipova, D. Mitsikostas, M. Ashina, A. Craven, H. C. Diener, P. J. Goadsby, M. D. Ferrari, C. Lampl, K. Paemeleire, J. Pascual, A. Siva, J. Olesen, P. Martelletti, Collaborators EHF committee: **A. Sergeev** // **J Headache Pain**. – 2016. – Vol. 17. – P. 5. [**Scopus, PubMed**]
8. 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*. – 2016. – Vol. 4. – № 2. – P. 1-6.
9. 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.

10. 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.
11. 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 // British journal of medicine and medical research. – 2016. – Vol. 16. – № 10. – P. 1-7.
12. Alice-in-Wonderland Syndrome in Patients with Migraine / J. Azimova, **A. Sergeev**, K. Skorobogatykh, A. Rachin, G. Tabeeva, E. Klimov // British journal of medicine and medical research. – 2016. – Vol. 3. – № 11. – P. 1-11.
13. Biomarkers of migraine: Part 1 – Genetic markers / N. Kondratieva, J. Azimova, K. Skorobogatykh, **A. Sergeev**, E. Naumova, Z. Kokaeva, A. Anuchina, O. Rudko, G. Tabeeva, E. Klimov // The Journal of the Neurological Sciences. – 2016. – Vol. 369. - № 15. – P. 63–76.
14. 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.
15. **Сергеев, А. В.** Цервикогенная головная боль и цервикогенный фактор при первичных головных болях: противоречия в диагностике и терапии / **А.В. Сергеев** // **Русский медицинский журнал.** – 2017. – Т. 24. – С. 1785-1788.
16. Experts' opinion about the primary headache diagnostic criteria of the ICHD-3rd edition beta in children and adolescents / A. Özge, N. Faedda, I. Abu-Arafah, A.A. Gelfand, P.J. Goadsby, J. C. Cuvellier, M. Valeriani, **A. Sergeev**, K. Barlow, D. Uludüz, O.Ö. Yalın, R.B. Lipton, A. Rapoport, V. Guidetti // J Headache Pain. – 2017. – Vol. 18. – № 1. – P. 109.
17. Нейромодуляция в лечении кластерной головной боли / Э.Д. Исагулян, В.В. Осипова, Е.В. Екушева, **А.В. Сергеев**, А.В. Артеменко // **Русский медицинский журнал.** – 2017. – Т. 24. – С. 1779-1784.
18. Experts' opinion about the pediatric secondary headaches diagnostic criteria of the ICHD-3 beta / A. Özge, I. Abu-Arafah, A.A. Gelfand, P.J. Goadsby, J.C. Cuvellier, M. Valeriani, **A. Sergeev**, K. Barlow, D. Uludüz, O.Ö. Yalın, R.B. Lipton, A. Rapoport, V. Guidetti // **J. Headache Pain.** – 2017. – Vol. 18. – № 1. – P. 113. [**Scopus, PubMed**]
19. Неврология. Национальное руководство. Под ред. Гусева Е.И., Коновалова А.Н., Скворцовой В.И., Гехт А.Б. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 880 стр. (Глава 20. Первичные головные боли. Осипова В.В., Табеева Г.Р., **Сергеев А.В.**, Ковалева И.Ю.).

20. **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.

21. Пути оптимизации ведения пациентов с мигренью в РФ / 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. – Том. 118. – № 6. – С. 124-128.

22. **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. [Scopus, PubMed]

23. 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.

24. 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.

25. 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. [Scopus]

26. **Sergeev, A.V.** Noninvasive Neural Stimulation in Migraine / **A.V. Sergeev** // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2021. – Vol. 51. – № 2.– P. 171-175.

27. 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. [Scopus]

28. 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. – С. 4-36

29. 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. – Т. 14. – № 5. – С. 109-116. [Scopus]

30. 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. Курносков, А.М. Арефьев, Р.В. Щубелко // **Российский журнал боли**. – 2023. – Т. 21. – № 2. – С. 33-37.

31. 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. [Scopus]

32. 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. [Scopus]

33. 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. [Scopus]

34. 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. [Scopus]

35. 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.

36. 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.

37. 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.

38. 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.

39. 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГБ	– Абузусные головные боли
АП	– Абузусный препарат
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
ПО	– Постепенная отмена абузусного препарата
ТВС	– Тригемино-вазкулярная система
ХГБ	– Хроническая головная боль
ХМ	– Хроническая мигрень
ЭГБ	– Эпизодическая головная боль
ЭМ	– Эпизодическая мигрень
ЭМВЧ	– Эпизодическая мигрень с высокой частотой приступов
ЭМНЧ	– Эпизодическая мигрень с низкой частотой приступов