

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

На правах рукописи



Вершута Виктория Александровна

**Клинико-диагностические характеристики головной боли у пациентов с
хронической ишемией головного мозга**

3.1.24. Неврология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Воскресенская Ольга Николаевна

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Актуальность проблемы хронической ишемии головного мозга	12
1.2. Факторы риска и патогенез хронической ишемии головного мозга	14
1.3. Клинические проявления хронической ишемии головного мозга: когнитивные нарушения.....	17
1.4. Клинические проявления хронической ишемии головного мозга: расстройства эмоционального круга и диссомнические нарушения.....	19
1.5. Магнитно-резонансная томография в диагностике хронической ишемии головного мозга	22
1.6. Головная боль у пациентов с хронической ишемией головного мозга.....	24
1.7. Влияние головной боли на сосудистые факторы риска развития/прогрессирования хронической ишемии головного мозга.....	27
1.8. Вклад головной боли в клиническую и нейровизуализационную картину хронической ишемии головного мозга	28
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1. Клиническая характеристика обследуемых	32
2.2. Дизайн исследования и методы обследования.....	35
2.3. Статистическая обработка результатов	37
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
3.1. Фенотипическая структура головной боли при хронической ишемии головного мозга	39
3.2. Основные сосудистые факторы риска при хронической ишемии головного мозга и их взаимосвязь с головной болью.....	41
3.3. Связь головной боли с когнитивными нарушениями и МРТ-признаками структурных изменений вещества головного мозга при хронической ишемии головного мозга	45

3.4. Взаимосвязь головной боли с расстройствами эмоционального спектра и нарушениями сна у пациентов с хронической ишемией головного мозга	49
3.5. Влияние головной боли на повседневную жизненную активность пациентов с хронической ишемией головного мозга.....	53
3.6. Приверженность к терапии основного заболевания и зависимость от приема обезболивающих препаратов у пациентов с хронической ишемией головного мозга и головной болью.....	56
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	59
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	78
ВЫВОДЫ	81
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	83
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	84
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	86

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) является одним из самых распространенных диагнозов в нашей стране как в неврологической, так и в общеврачебной практике. Высокая частота заболеваний, предрасполагающих к развитию ХИГМ, ассоциация с риском инсульта и деменции, значительно усугубляющих инвалидизацию пациентов, определяют медико-социальное бремя данного диагноза [1–3].

В нашей стране в работах Е.И. Гусева и его сотрудников получило развитие представление о ХИГМ как основной форме хронических цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) [1, 2, 4]. Н.Н. Яхно с коллегами в своих трудах определяющую роль в проявлении ЦВЗ отводит когнитивным нарушениям (КН), отмечая частое сочетание сосудистого и нейродегенеративного процессов [5–8].

Согласно современному консенсусу экспертов, наиболее надежным и специфическим клиническим критерием ХИГМ являются сосудистые когнитивные нарушения (СКН) [5, 6, 8–14], которые используются для обозначения хронической цереброваскулярной патологии в большинстве стран. СКН развиваются раньше других церебральных симптомов и служат главным ориентиром в диагностике ХИГМ [8, 15, 16]. Роль хронически протекающего ЦВЗ в развитии когнитивной дисфункции подтверждается выраженностью сосудистого поражения головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [6, 9, 17].

Ассоциированное с сосудистыми факторами риска поражение мелких артерий, артериол, капилляров и венул головного мозга приводит к развитию прогрессирующей церебральной микроангиопатии (ЦМА) [18, 19]. В настоящее время ЦМА определяется как основной субстрат развития ХИГМ, а в зарубежной литературе идентифицируется как cerebral small vessel disease – церебральная болезнь мелких сосудов (ЦБМС) [12]. Благодаря МРТ головного мозга возможна качественная и количественная оценка основных маркеров ЦМА:

гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) сосудистого происхождения, лакун, церебральных микрокровоизлияний, коркового поверхностного сидероза, расширенных периваскулярных пространств [12, 13, 17].

У пациентов пожилого возраста с сосудистыми факторами риска отмечается тенденция к недостаточной диагностике коморбидных заболеваний, часто ошибочно расцениваемых как проявления ХИГМ [11, 20–22]. Так, головная боль (ГБ) часто рассматривается как один из симптомов ХИГМ. Однако, в настоящее время убедительных доказательств этого предположения нет. Напротив, многие пациенты с установленным диагнозом ХИГМ предъявляют жалобы на ГБ, которая обычно представлена первичной, реже вторичной ГБ [11, 20–25]. Накоплены данные о том, что ГБ влияет на выраженность КН [26–28], эмоциональный статус пациентов [16, 29–32], ухудшает течение хронического ЦВЗ [33], повышая риск развития сосудистой деменции [34–36], а также ассоциирована со структурными изменениями вещества головного мозга [27, 37–40].

Таким образом, ГБ может не только являться частой коморбидной патологией, которая вероятно вносит вклад в прогрессирование ХИГМ, но одновременно может рассматриваться как фактор риска хронического ЦВЗ. В связи с этим особую актуальность приобретает уточнение роли ГБ, ее клинико-диагностических характеристик, вклада в структурные изменения головного мозга и нейропсихологический профиль у пациентов с ХИГМ.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на значительный прогресс в изучении хронических ЦВЗ и головной боли, до настоящего времени остается нерешённой проблема их взаимного влияния.

Сложность клинической и прогностической оценки цефалгического синдрома связана с многообразием взаимоотношений головной боли с сосудистой патологией мозга. В связи с этим верификация формы головной боли является важной с точки зрения определения приоритетов диагностики и терапии.

Уточнение структуры, клинико-диагностических характеристик головной боли и ее связи с хронически протекающей недостаточностью мозгового кровообращения является крайне актуальной задачей современной неврологии, поскольку внесет вклад в усовершенствование диагностики цефалгии у пациентов с ХИГМ, повысит эффективность лечения и улучшит прогноз у пациентов с данной патологией.

Цель и задачи исследования

Цель: оценить вклад головной боли в клинические проявления ХИГМ и коморбидной патологии.

Задачи:

1. Выявить фенотипическую структуру головной боли при ХИГМ.
2. Оценить взаимосвязь головной боли с основными сосудистыми факторами риска и МРТ-признаками структурных изменений вещества головного мозга при ХИГМ.
3. Уточнить взаимосвязь головной боли с когнитивным статусом и приверженностью пациентов к терапии.
4. Изучить взаимосвязь головной боли с расстройствами эмоционального спектра и нарушениями сна у пациентов с ХИГМ.
5. Исследовать взаимосвязь головной боли с повседневной жизненной активностью пациентов с ХИГМ.

Научная новизна

Выявлено, что наличие головной боли ассоциировано с более высокой частотой умеренных когнитивных нарушений, выявлена обратная корреляция между интенсивностью головной боли и выраженностью когнитивных нарушений. Показана ассоциация головной боли с более выраженным поражением белого вещества головного мозга (3 степень по шкале Fazekas). Установлено, что

пациенты с ХИГМ и головной болью характеризуются более неблагоприятным сосудистым профилем, ввиду более высокой частоты артериальной гипертензии 3 степени в сочетании с асимптомным атеросклеротическим стенозом брахиоцефальных артерий. Продемонстрировано, что головная боль у пациентов с ХИГМ ассоциирована с высокой распространённостью тревожных расстройств и нарушений сна, а также со сниженной приверженностью к терапии основного заболевания. Доказано, что повседневная жизненная активность пациентов зависит от фенотипа головной боли и её интенсивности.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования позволили оценить вклад головной боли в формирование клинических проявлений ХИГМ и коморбидных расстройств. С учётом выявленных взаимосвязей созданы теоретические предпосылки для рассмотрения головной боли в контексте факторов риска, ухудшающих течение ХИГМ и создающих условия для возможного прогрессирования основного заболевания.

Практическая значимость исследования состоит в обосновании необходимости установления фенотипа головной боли у пациентов с ХИГМ в соответствии с критериями МКБ-3, их информирования о причинах головной боли и назначения патогенетически оправданного лечения, а также обязательной оценки сосудистых факторов риска, коморбидной патологии, особенно эмоциональных и диссомнических нарушений, комплаентности пациентов с целью разработки наиболее полной и эффективной стратегии диагностики и лечения.

Методология и методы исследования

Проведено одномоментное кросс-секционное исследование. Объектом исследования являлись 97 пациентов с установленным диагнозом ХИГМ, из

которых 64 пациента основной группы предъявляли жалобы на головную боль. Предметом исследования являлись: структура головной боли у пациентов с ХИГМ, ее клиничко-диагностические характеристики, а также взаимосвязь головной боли с когнитивным и эмоциональным статусом, структурными изменениями вещества головного мозга, комплаентностью к терапии у пациентов с ХИГМ.

Пациентам проводился осмотр врачом-неврологом с оценкой неврологического и нейропсихологического статуса, заполнением опросников: Визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), тест соединения цифр и букв ТМТ часть В, тест на название категориальных ассоциаций, тест Бентона, Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна, предложенная Левиным Я.И., Шкала Мориски-Грин (MMAS-4). Пациенты основной группы также заполняли Лидский опросник зависимости (LDQ), Индекс влияние головной боли на повседневную жизненную активность (НИТ-6). Всем пациентам была проведена МРТ головного мозга на аппарате не менее 1,5 Тл, ультразвуковое исследование (УЗИ) брахиоцефальных артерий (БЦА), электрокардиограмма (ЭКГ), биохимический анализ крови.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программной системы IBM SPSS 27.0 и языка Python 3.12.4.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в постановке цели и задач работы, разработке дизайна и выполнении протокола исследования, обоснования выводов и практических рекомендаций. Автором самостоятельно проведен сбор жалоб, анамнеза, неврологический осмотр, анкетирование пациентов, нейропсихологическое тестирование и определение их соответствия критериям включения и невключения. Автором самостоятельно проанализирована научная литература по заявленной теме, проведены статистическая и аналитическая

обработка данных. Подготовлены статьи по итогам выполненного исследования с последующей публикацией в рецензируемых научных изданиях.

Положения, выносимые на защиту

1. Наличие головной боли у пациентов с ХИГМ ассоциировано с более выраженными когнитивными, тревожными и диссомническими нарушениями, гиперинтенсивностью белого вещества головного мозга.

2. Среди факторов сосудистого риска у пациентов с ХИГМ и головной болью чаще встречаются артериальная гипертензия 3 степени и асимптомный атеросклеротический стеноз брахиоцефальных артерий.

3. Фенотипы головной боли ассоциированы с различным влиянием на повседневную жизненную активность пациентов с ХИГМ, при этом наличие головной боли ассоциировано с более низкой приверженностью к терапии основного заболевания.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология, области исследования согласно пункту 3 (Сосудистые заболевания нервной системы), 15 (Неврология болевых синдромов), 19 (Нейровизуализационные и инструментальные методы исследования в неврологии).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования основана на получении репрезентативных данных при достаточном объеме выборки, состоящей из 97 человек (64 человека с ХИГМ и ГБ – основная группа, 33 человека с ХИГМ без ГБ

– группа сравнения), применении современных методов диагностики, использовании валидизированных опросников и рекомендуемых методов статистического анализа медико-биологических исследований. Используемые методы научного анализа отвечают поставленной цели и задачам. Практические рекомендации и выводы соответствуют цели и задачам диссертационного исследования.

Основные положения научной работы докладывались и обсуждались на конференциях: «Третьяковские чтения», г. Саратов, 25-26 мая 2023 г., VII Международном образовательном форуме «Нейросфера», г. Саратов, 26–27 октября 2023 г., 17-ом Европейском конгрессе по головной боли, г. Барселона, 6–9 декабря 2023 г., Международном медицинском конгрессе «НейроВесна 2026», г. Москва, 24–25 апреля 2026 года.

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры нервных болезней ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, 22 апреля 2026 года (протокол №18).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 5 печатных работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета и Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в издании, индексируемом в международной библиографической базе Scopus, 2 публикации в сборниках материалов всероссийских и международных конференций.

Внедрение результатов работы

Результаты данного диссертационного исследования внедрены в клиническую практику клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), а также используются в учебном процессе на кафедре нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 114 страницах машинописи, содержит введение, 4 главы – обзор литературы, общая характеристика пациентов и методов исследования, результаты исследования, обсуждение результатов; заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Библиографический указатель к диссертации состоит из 275 источников литературы: 100 отечественных и 175 иностранных источников. В работе представлено 19 таблиц и 14 рисунков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Актуальность проблемы хронической ишемии головного мозга

Современная демографическая ситуация во многих странах мира характеризуется ростом числа пожилых людей. В России доля представителей пожилого и старческого возраста составляет около 30 млн, составляя более 20% от всего населения страны [41]. Возраст, являясь независимым фактор риска развития большинства заболеваний, часто предрасполагает к возникновению коморбидности [42–44].

Болезни системы кровообращения – сердечно-сосудистые заболевания и ЦВЗ – наиболее распространенные причины инвалидизации и смертности населения в большинстве стран мира [45].

В структуре ЦВЗ ишемическое поражение мозга занимает доминирующее положение [9]. Одним из его вариантов является ХИГМ, которая удерживает лидирующую позицию по развитию таких социально значимых заболеваний, как инсульт и деменция [46]. Являясь частой причиной госпитализации и инвалидизации пациентов старшего трудоспособного возраста [47], ХИГМ оказывает тяжелую социально-экономическую нагрузку на общество [48]. ХИГМ выявляется у лиц трудоспособного возраста в 20–30% случаев и составляет не менее 700 случаев на 100 000 населения. По данным профилактических осмотров населения, в Российской Федерации ежегодно регистрируется 3–5 случаев заболевания ХИГМ на 1000 населения [49]. Отмечается тенденция к развитию патологии в более молодом возрасте [50, 51].

Широкое распространение церебральной сосудистой патологии отражают результаты исследования F.E. De Leeuw et al., согласно которым из 1077 пациентов в возрасте от 60 до 90 лет лишь 8% не имели нейрорадиологических признаков сосудистого поражения головного мозга по данным МРТ [52]. В исследовании Fei Nan et al. с участием 1211 пациентов в возрастном диапазоне 55,6±9,3 года без инсульта в анамнезе лакунарные инфаркты выявлялись у 14,5%,

микроркровоизлияния – у 10,6%, диффузное поражение перивентрикулярного белого вещества – лейкоареоз – у 72,1% и диффузное поражение глубокого белого вещества – у 65,4% [53].

В течение последних десятилетий ХИГМ связывают с развитием микро- и макроангиопатий, приводящих к метаболическим и гемодинамическим нарушениям [54]. Основным субстратом развития и прогрессирования ХИГМ является ЦМА [9]. ЦМА – патологический процесс, включающий клинические, нейровизуализационные и патофизиологические признаки, возникающие в результате поражения перфорирующих церебральных артериол, капилляров и венул, что приводит к повреждению белого и серого глубинного вещества головного мозга [10, 18, 54]. В зарубежной литературе заболевания, связанные с микроангиопатией, объединяются в рубрике «cerebral small vessel disease» – церебральная болезнь мелких сосудов [19, 54]. По данным исследований, 40% деменций [9] и пятая часть инсультов, которые случаются в течение года во всем мире обусловлены ЦБМС [54, 55].

С патогенетической точки зрения L. Pantoni классифицирует ЦБМС на 6 типов [10], среди которых наиболее часто встречается 1 тип – спорадическая неамилоидная микроангиопатия, развивающаяся вследствие воздействия возрастных изменений и сосудистых факторов риска; 2 тип – спорадическая или наследственная церебральная амилоидная ангиопатия и 3 тип, объединяющий наследственные подтипы цереброваскулярной патологии, такие как церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными ишемическими инсультами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL), митохондриальная энцефалопатия с инсультоподобными эпизодами и лактат-ацидозом (синдром MELAS) [18, 56].

ХИГМ – один из наиболее распространенных диагнозов в отечественной клинической неврологии, который в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) шифруется кодом I67.8 «Другие цереброваскулярные заболевания» [11, 57, 58]. Однако в большинстве стран выделяются СКН, которые расцениваются как основное клиническое

проявление ХИГМ и в силу особенностей анатомии мозгового кровообращения развиваются существенно раньше других проявлений хронического ЦВЗ [11, 12, 58, 59].

1.2. Факторы риска и патогенез хронической ишемии головного мозга

Уточнение факторов риска развития ХИГМ имеет особую актуальность, поскольку их контроль составляет основу патогенетически оправданной профилактики [60, 61]. Формирование и прогрессирование ХИГМ носит многофакторный характер [54].

Ведущее значение среди общепризнанных факторов риска имеют увеличение возраста и наследственная предрасположенность, однако, с практической точки зрения, наиболее важны модифицируемые факторы риска [54, 62]. Классификация факторов риска предусматривает выделение демографических (возраст, женский пол, уровень образования, социальный статус), клинических (артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия (МА), хроническая болезнь почек, инсульт, гиперхолестеринемия (ГХ), депрессия, избыточный вес) и факторов, связанных с образом жизни (курение, гиподинамия и др.) [11, 54]. В большинстве случаев наблюдается сочетание факторов риска, потенцирующих негативное воздействие, направленное против единого органа-мишени – сосудов [63, 64]. Сегодня в мире у каждого девятого человека имеется хотя бы один фактор риска развития ХИГМ [54, 64].

Среди классических сосудистых факторов риска доказанное влияние на развитие ЦМА, как основного субстрата ХИГМ, признано только за АГ и возрастом [10, 54]. В отношении других факторов риска результаты остаются дискуссионными [13, 54]. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, в нашей стране АГ отмечается у 48,1% мужчин и 40,7% женщин [65]. Распространенность АГ с возрастом увеличивается и встречается более чем у 60% лиц пожилого и старческого возраста. В старших возрастных группах ее частота

достигает 80% [66]. В исследовании LADIS было установлено, что АГ является вторым по значимости после возраста предиктором развития лейкоареоза [67].

Потеря эластических свойств, развитие ригидности сосудистой стенки церебральных артерий, которые потенцируются АГ, рассматриваются как ключевые патогенетические факторы, лежащие в основе возникновения КН [68]. Вследствие АГ снижается способность клеток эндотелия сосудов вырабатывать вазорелаксирующие факторы, увеличивается высвобождение вазоконстрикторов, нарастает содержание маркеров апоптоза, что способствует дальнейшему прогрессированию воспалительных и ишемических процессов на церебральном уровне [69].

Одной из основных причин снижения перфузии церебральной ткани рассматривается атеросклеротическое стенозирование и окклюзия экстра- и интракраниальных сосудов, которые выполняют транспортную и распределительную функции [70]. В результате церебрального атеросклероза происходит прогрессирующее нарастание недостаточности кровоснабжения головного мозга. Несмотря на то, что при атеросклерозе поражаются артерии среднего и крупного калибра, риски развития ЦМА значительно увеличиваются начиная с этапа изменения показателя толщины комплекса интима – медиа, то есть практически с самых ранних стадий развития патологического процесса [71]. Вследствие атеросклероза значительно увеличивается жесткость сосудистой стенки, происходит изменение ее реактивности, нарушается нейрогенная и миогенная регуляция тонуса мозговых сосудов. Это приводит к срыву механизмов церебральной ауторегуляции, теряется возможность подстраивать диаметр сосуда в соответствии с особенностями перфузионного кровотока, что приводит к нарастанию недостаточности церебрального кровообращения и нарушению гомеостаза мозговой ткани. Происходит облитерация и фиброз микроциркуляторного русла, запускается каскад патобиохимических расстройств, опосредованных ишемией [71].

Ряд авторов считает, что у большинства пациентов на фоне атеросклероза БЦА выявляются КН различной степени тяжести [70, 72]. Имеются данные, что

наличие бессимптомного атеросклеротического стеноза сонных артерий повышает риск развития КН [73, 74]. Стеноз сонных артерий умеренной степени выраженности ассоциируется со снижением когнитивных функций, оцениваемых по данным нейропсихологических тестов [74]. По данным С.Р. Wendell et al., у пациентов, которые ранее не переносили инсульт, утолщение комплекса интима – медиа сонных артерий, отражающего степень и тяжесть атеросклеротического поражения сосудистого русла, увеличивает риск развития КН [75]. У пациентов, имеющих гемодинамически значимый стеноз ($\geq 75\%$ диаметра) сонной артерии, на 49% повышена вероятность развития когнитивной дисфункции [76]. Установлено, что развитию атеросклероза крупных сосудов и липогиалиноза мелких сосудов также способствует АГ, которая индуцирует изменение структуры церебральных сосудов вследствие гипертрофии и ремоделирования их стенки [77].

В результате хронического нарушения микроциркуляции происходит неадекватный синтез в эндотелии биологически активных веществ – развивается эндотелиальная дисфункция. Это приводит к вазоконстрикции микроциркуляторного русла и гипоперфузии вещества головного мозга. Роль сосудистого эндотелия в развитии и прогрессировании ХИГМ подтверждена многочисленными данными [77–79].

Все вышеперечисленные факторы запускают патобиохимические механизмы развития ХИГМ, обусловленные прогрессированием гипоксемии и оксидантным стрессом [80]. В результате происходит срыв механизмов ауторегуляции мозгового кровотока, развитие вазоспазма и внутрисосудистого стаза, усугубляющих ишемию, запускаются механизмы апоптоза, формируются микролакунарные ишемические зоны [14, 54, 80].

О сложности механизмов возникновения и прогрессирования ХИГМ также свидетельствует тот факт, что у одного пациента чаще всего выявляются несколько факторов, при этом ни один из них в отдельности не может объяснить ни выраженность неврологических нарушений, ни характер течения заболевания [54, 81].

1.3. Клинические проявления хронической ишемии головного мозга: когнитивные нарушения

Ранее было распространено представление, согласно которому очень широкий спектр расстройств астенического и тревожно-депрессивного характера, а также коморбидные неврологические жалобы, такие как ГБ, головокружение могли быть достаточным основанием для установления диагноза ХИГМ [82, 83]. Однако, данное представление подверглось значительному пересмотру и в настоящее время диагностика ХИГМ, по мнению многих ученых, должна основываться на выявлении СКН, достоверных нейровизуализационных признаках хронического ЦВЗ и исключении других заболеваний [11, 46, 84].

Еще в 1993 году V. Natchinski et al. предложили термин «vascular cognitive impairment» – сосудистые когнитивные расстройства для обозначения когнитивных расстройств, развивающихся в рамках ЦВЗ [85, 86]. Многочисленными отечественными и зарубежными исследованиями установлено, что наиболее надежным и воспроизводимым клиническим коррелятом ХИГМ являются СКН [87]. Они развиваются раньше других церебральных симптомов и служат главным ориентиром в диагностике ХИГМ [81]. При этом КН в отсутствие инсультов в анамнезе носят преимущественно подкорковый характер, что обусловлено ЦМА.

В силу анатомо-физиологических особенностей кровоснабжения головного мозга типичной локализацией патологического поражения при микроангиопатии являются подкорковые серые узлы и глубинные отделы белого вещества головного мозга, в результате поражения которых формируется лейкоареоз [60, 81, 87]. Данный вид КН был обозначен как субкортикальные СКН, а ишемический характер поражения проводящих путей с разобщением функционирования структур мозга признан ведущим механизмом их развития [87–89]. Именно динамика выраженности СКН служит индикатором прогрессирования ХИГМ [89–93].

По мере старения в популяции отмечается значительное увеличение распространенности КН. Так, у лиц в возрасте 65–69 лет частота когнитивной дисфункции равна 11–19%, тогда как среди лиц в возрасте 85 лет она достигает 43% и более [94, 95]. Умеренные когнитивные нарушения (УКН) встречаются значительно чаще, чем деменция [96], нарастают по мере увеличения возраста и определяются у одного из пяти людей старше 65 лет [97]. 20–30% случаев УКН трансформируются в деменцию [98].

В последней классификации психических синдромов и заболеваний DSM-5 УКН сосудистого генеза соответствуют легкому сосудистому нейрокогнитивному расстройству, выраженные СКН – большому сосудистому нейрокогнитивному расстройству [92]. 85–90% пациентов, страдающих ХИГМ, испытывают КН разной степени выраженности [87]. В исследовании, проведенном на базе Российского центра неврологии и нейронаук в 2018 году, у пациентов в возрасте 46–69 лет с ЦМА структура КН была представлена в 36,5% случаев субъективными КН, в 48% – УКН, у 15,5% пациентов были диагностированы выраженные КН, соответствующие легкой и умеренной деменции [88]. Согласно данным лаборатории нарушения памяти Клиники нервных болезней имени А. Я. Кожевникова, в значительной части случаев (68%) пациенты, имеющие УКН, страдают ЦВЗ, которое выступает причиной когнитивного снижения [15].

При СКН отмечается преимущественное нарушение управляющих функций мозга [17, 99–101]. В международных критериях СКН, изданных Международным обществом сосудистых поведенческих и когнитивных расстройств (англ. the International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders, VASCOG) в 2014 году [102], была отмечена особая значимость нарушений скорости обработки информации, внимания и/или лобных регуляторных функций, часто в сочетании с личностными или эмоциональными нарушениями [16]. Предложенные критерии обеспечивают унифицированный подход к верификации СКН, а также согласуются с критериями DSM-5.

По данным исследований отмечена четкая связь между тяжестью исполнительной дисфункции, выраженностью сосудистых факторов риска и ГИБВ

головного мозга по данным МРТ у пациентов, страдающих хроническим ЦВЗ [103, 104]. Базируясь на определенных диагностических критериях, диагностика СКН имеет в своей основе сочетание характерного профиля когнитивного дефицита и объективных признаков ЦВЗ. Американской кардиологической ассоциацией и Американской ассоциацией инсульта (англ. American Heart Association – American Stroke Association, АНА-АSА) были разработаны следующие критерии, на основании которых может быть установлен диагноз СКН: 1) жалобы пациента и/или близких ему людей на нарушения когнитивных функций; 2) наличие КН по данным нейропсихологического тестирования или клинического обследования; 3) снижении когнитивных функций по сравнению с прошлым уровнем; 4) наличие клинических, анамнестических, выявляемых при КТ и МРТ признаков ЦВЗ; 5) отсутствии данных, свидетельствующих о наличии других заболеваний, включая болезнь Альцгеймера [105]. Однако, некоторые авторы отмечают, что диагноз СКН может быть установлен на основе отклонения результатов нейропсихологического обследования от нормальных значений и изменений по данным МРТ головного мозга даже при отсутствии жалоб на когнитивное снижение со стороны пациента и/или его родственников [11].

1.4. Клинические проявления хронической ишемии головного мозга: расстройства эмоционального круга и диссомнические нарушения

Расстройства эмоционального спектра играют большую роль в клинической картине ХИГМ [106]. Есть данные, что почти каждый третий пациент, наблюдающийся в поликлинике с диагнозом ХИГМ, предъявляет жалобы на расстройства эмоционального спектра и нарушения сна [21, 106].

Уже на ранних стадиях ХИГМ у пациентов выявляются изменения в эмоциональной сфере, главным образом тревожно-депрессивные и астенические расстройства, а также нарушения сна [107]. Они коморбидны основным клиническим проявлениям ХИГМ, мультифакторны по генезу, разнообразны по

клиническим проявлениям на разных этапах заболевания и могут существенно влиять на социальную и бытовую адаптацию пациентов [107, 108].

Особую роль в манифестации аффективных симптомов у лиц пожилого возраста играет когнитивный дефицит: ощущая те или иные проблемы с решением базовых повседневных задач, пациент боится остаться без помощи, что неизбежно потенцирует тревогу и переживания [109].

В пожилом возрасте высокий уровень личностной тревоги и депрессии ассоциируется с низким уровнем когнитивного функционирования, более быстрым когнитивным снижением, увеличением риска развития УКН и деменции [110]. По данным, полученным S.K. Schultz et al. в результате обследования пожилых лиц старше 55 лет с тревожным расстройством, было выявлено снижение у них когнитивного функционирования по сравнению с лицами сопоставимого возраста без тревоги [110, 111].

Тревожные расстройства часто сопровождают УКН и деменцию в пожилом возрасте [110]. Ассоциация тревоги и когнитивного снижения может носить двунаправленный характер: хроническая тревога может вызывать КН, но и тревога может развиваться вследствие КН, возможно, как реакция и эмоциональный ответ на субъективные ощущения когнитивного дефекта [110].

Депрессия с поздним началом, дебют которой наблюдается в возрасте старше 60 лет, также тесно ассоциирована с КН [112]. Кроме того, развитие эмоциональных расстройств у лиц старше 50 лет напрямую связано с цереброваскулярной нагрузкой – большим количеством сердечно-сосудистых факторов риска и более выраженными маркерами ЦМА по данным МРТ головного мозга [112, 113].

При исследовании нейропсихологического профиля у пациентов с диагностированной по данным МРТ ЦМА было установлено, что все исследуемые имели расстройства тревожно-депрессивного круга: при субъективных КН чаще развивалась тревога, при деменции – депрессия, тогда как при УКН в равной степени имели место тревога и депрессия [61]. По данным M.J. Hollocks et al., у пациентов с умеренными СКН обнаруживаются нарушения сна в 27% случаев,

депрессия в 23%, тревога в 11%, раздражительность в 9% и апатия в 9% [114]. Апатия и депрессия часто наблюдаются у пациентов с ЦМА – 73%, но сочетаются лишь у 34% больных, при этом у 18% пациентов нарушение целенаправленного поведения диагностируется в отсутствие депрессии [115].

Показано, что при ХИГМ инфаркты подкорковой локализации и диффузные изменения белого вещества головного мозга могут вызывать синдром сосудистой депрессии, в рамках которой могут отмечаться разнообразные субъективные жалобы неврологического и соматического характера [116–118]. У 60% пациентов с депрессией, ассоциированной с ЦМА, тяжесть эмоциональных расстройств достигает легкой или умеренной степени выраженности и в 40% случаев – тяжелой степени [119].

Большая выраженность цереброваскулярной патологии связана с более выраженной симптоматикой депрессии, ассоциирована с ГИБВ и лакунами [31]. У больных с сочетанием КН и аффективных нарушений, как правило, отмечается более выраженное цереброваскулярное поражение головного мозга. Имеются данные о том, что депрессия вызывает множественные функциональные нарушения церебральной микроциркуляции, что, вероятно, играет критическую роль в патогенезе КН и цереброваскулярных событий [30].

В метаанализе, проведенном Y. Fang et al., отмечается, что определенные маркеры ЦБМС могут указывать на причинно-следственную связь между церебральным заболеванием мелких сосудов и частотой депрессии. Как наиболее значимые факторы риска развития депрессии выделены ГИБВ, расширение периваскулярных пространств и церебральная атрофия [29]. Есть мнения, что лейкоареоз может рассматриваться как возможный МР-критерий сосудистой депрессии [120].

1.5. Магнитно-резонансная томография в диагностике хронической ишемии головного мозга

Установление диагноза ХИГМ невозможно только на основании клинических данных. Необходимо выполнение МРТ для подтверждения влияния сосудистых факторов риска на вещество головного мозга [17]. Ведущим методом нейровизуализации при ХИГМ является МРТ, благодаря которой возможна качественная и количественная оценка основных проявлений ЦМА [12].

Принятые международным экспертным сообществом в 2013 году «Стандарты описания сосудистых изменений при нейровизуализации» (англ.: Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging, STRIVE), стали отражением актуальности исследований ЦМА и необходимости стандартизации ее диагностики [17]. В соответствии с установленными критериями основными маркерами ЦМА по данным МРТ являются малые субкортикальные инфаркты, ГИБВ, лакуны, расширенные периваскулярные пространства, микрокровоизлияния и атрофия, не связанная с очаговым поражением. Есть данные о том, что среди МРТ-признаков именно прогрессирование ГИБВ обладает наибольшей чувствительностью в прогнозировании дальнейшего развития и усугубления СКН [121].

ГИБВ является частым нейровизуализационным феноменом ЦМА, и выявляется как у здоровых пожилых людей, так и у лиц с КН [107]. На МРТ ГИБВ представляет собой области повышенной интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях, в режиме FLAIR, часто пониженной интенсивности на T1-взвешенных изображениях [17]. Для оценки выраженности ГИБВ наиболее часто используется визуальная шкала Fazekas, которая предполагает выделение 3 степеней: 1 – единичные зоны, 2 – ранние сливные зоны и 3 – сливные зоны ГИБВ [122].

Согласно S. Debette et al., распространенность ГИБВ в популяции варьирует в пределах 11–21% среди взрослого населения, при этом значительно увеличивается в популяции пожилых пациентов, составляя в возрасте 82 лет 64–

95% [123]. Установлено, что выраженность ГИБВ имеет ассоциацию с возрастом и сосудистыми факторами риска – АГ, СД, курением, гиперлипидемией, сердечно-сосудистыми заболеваниями [124, 125]. По мере накопления данных продольных и поперечных когортных исследований продемонстрирована связь ГИБВ с КН, сосудистым паркинсонизмом, нарушением равновесия, снижением двигательной активности, падениями и депрессией у лиц пожилого возраста [121].

В одном из наиболее крупных мета-анализов исследований последнего десятилетия показано, что ГИБВ ассоциирована с повышенным риском инсульта, деменции и ранней смертности [123], а также является предиктором ускоренного прогрессирования КН [126]. В мета-анализе R.P. Kloppenborg et al., анализировавшем 28 исследований, было показано, что влияние ГИБВ на когнитивные функции не ограничивается только нарушением управляющих функций мозга и внимания, а проявляется более диффузным снижением когнитивных функций с вовлечением всех доменов. Авторы объяснили это изменениями нейрональной передачи и межнейронных связей при диффузном поражении белого вещества [127]. В ряде проспективных исследований было показано, что прогрессирование ГИБВ во времени связано с прогрессированием КН [128, 129].

В настоящее время к причинам возникновения ГИБВ относят такие патологические механизмы, как гипертоническое и/или атеросклеротическое поражение артериол, нарушение гематоэнцефалического барьера, повышенное пульсовое давление, венозный коллапенос, вследствие воздействия которых происходит повреждение олигодендроцитов, перестройка глии, демиелинизация волокон [10, 17].

Заметную роль в генезе ХИГМ также играют субкортикальные лакунарные инфаркты головного мозга, чаще всего имеющие клинически «тихий» или «немой» характер, поскольку не сопровождаются клиническими признаками инсульта [130]. Имеются данные, что «немые» лакунарные инфаркты в практической деятельности встречаются гораздо чаще, чем инсульты, проявляющиеся клинически явной очаговой неврологической симптоматикой, и выявляются лишь при

нейровизуализационном исследовании [130]. Под лакунарным инсультом понимают инфаркт небольшого диаметра от 2 до 20 мм, который располагается в глубоком белом веществе полушарий, базальных ганглиях или в области варолиева моста. В результате окклюзии небольших перфорирующих артерий, кровоснабжающих субкортикальные отделы головного мозга появляются лакунарные инфаркты, на долю которых приходится четверть всех ишемических инсультов, а из общепризнанных сосудистых факторов риска с их развитием доказанную связь имеют только АГ и возраст [17, 130]. Так, в исследовании Л.А. Добрыниной и др. у 48,4% пациентов с верифицированной ЦМА и КН различной степени тяжести при проведении МРТ головного мозга были диагностированы лакуны в белом веществе полушарий и/или в подкорковых структурах [88].

При интерпретации нейровизуализационных результатов следует учитывать, что у пациентов с ХИГМ возможен клиничко-радиологический парадокс: несоответствие между выраженностью сосудистой патологии и тяжестью КН, что обусловлено сопутствующей нейродегенерацией, а также особенностями церебрального и когнитивного резерва [131].

1.6. Головная боль у пациентов с хронической ишемией головного мозга

В прошлом ранняя диагностика ХИГМ базировалась преимущественно на выявлении субъективных неврологических симптомов, таких как ГБ, головокружение, шум в голове, повышенная утомляемость в сочетании с очаговой неврологической симптоматикой (повышение сухожильных рефлексов, анизорефлексия, дискоординаторные расстройства и др.), что в последующем показало крайне низкую прогностическую ценность и специфичность [132].

ГБ – частый симптом различных по форме и этиологии ЦВЗ [23, 133]. По данным отечественной литературы уже с ранних стадий развития ХИГМ ГБ рассматривается как одно из возможных ее проявлений [11, 21]. Это предположение возникло давно и остается без изменений во многих современных отечественных литературных источниках [106]. В настоящее время нет

убедительных доказательств того, что ГБ является характерным симптомом ХИГМ, напротив, большинство исследователей ГБ при ХИГМ рассматривают как самостоятельный симптом, требующий других объяснений его происхождения [11, 106].

Сложность клинической и прогностической оценки цефалгического синдрома у пациентов с ЦВЗ связана с многообразием взаимоотношений ГБ с сосудистой патологией мозга [23]. Верификация формы ГБ является важной с точки зрения определения приоритетов диагностики и терапии [106]. У пациентов с ХИГМ трактовка формы ГБ является крайне сложной. В настоящее время хронические ЦВЗ не рассматриваются как возможная причина ГБ [11, 23, 134].

Накоплены данные о том, что при ХИГМ частота первичных ГБ у лиц среднего и старшего возраста, значительно превосходит распространенность вторичных цефалгий [23, 106, 133]. Многие пациенты с хроническими ЦВЗ предъявляют жалобы на ГБ, связанную с первичными формами цефалгий, которые требуют специфического лечения с учетом клинической феноменологии и данных о патофизиологических механизмах, лежащих в их основе [21, 23].

По данным других исследователей, ГБ у пациентов среднего и пожилого возраста с наличием сосудистых факторов риска часто расценивается как один из симптомов ХИГМ, что вызывает сомнения, поскольку паренхима вещества головного мозга не обладает болевыми рецепторами и диффузное изменение белого вещества в перивентрикулярной области, развивающееся вследствие хронической ишемии, не приводит к возникновению болевого синдрома [11, 21, 134]. В тех случаях, когда у пациента с диагнозом ХИГМ и сосудистыми факторами риска имеется ГБ, наиболее часто встречаются два варианта [11]. В первом имеется сочетание СКН и первичной ГБ возможно в комбинации с лекарственно индуцированной головной болью (ЛИГБ). В таких случаях при обследовании выявляются КН и нейровизуализационные признаки ЦМА. При втором варианте у пациента имеется только ГБ первичного и/или вторичного генеза, а диагноз ХИГМ поставлен ошибочно. В таких случаях интерпретация ГБ как проявления хронического ЦВЗ и данных МРТ являются некорректными [11].

В большинстве случаев у пожилых пациентов встречаются первичные ГБ в виде головной боли напряжения (ГБН), мигрени, хронической ежедневной ГБ [135]. Одним из ведущих факторов хронизации первичных форм ГБ у пациентов является избыточный прием ОП, что приводит к формированию ЛИГБ. Вторичная ГБ выявляется менее чем у 10% пациентов [136].

У пожилых пациентов отмечается разнообразие субъективных характеристик ГБ, в 44,6% случаев у пациентов с ГБН отсутствует типичное описание сдавливающего или стягивающего характера боли, преобладают нестандартные определения собственных ощущений (ноющая боль, «тяжесть в голове», трудно вербализуемое «чувство дискомфорта»). Это, вероятно, является отражением нарушения у пожилых лиц взаимодействия ноцицептивной и антиноцицептивной систем вследствие возрастзависимого нейротрансмиттерного дисбаланса [137], который проявляется функциональной недостаточностью когнитивного и избыточностью эмоционально-аффективного компонентов центральных механизмов восприятия боли [138]. Это в значительной степени может объяснять трудности вербализации испытываемых ощущений пожилыми больными. Однако на своеобразие клинической картины ГБ у некоторых пациентов пожилого возраста может оказывать влияние и соматическая отягощенность, способствующая снижению порога восприятия боли, формированию субъективных ощущений боли и эмоциональных реакции [137, 138].

В исследовании, проведенном В.А. Головачевой, среди 90 пациентов с ранее установленным диагнозом ХИГМ, у 55,5% пациентов были диагностированы первичные формы ГБ, а среди лиц старше 45 лет – у 91%. Из них хронической мигренью страдали 33,3% пациентов, хронической ГБН – 41,1%, хронической ГБН и эпизодической мигренью – 25,6% [22]. Аналогичную тенденцию относительно недостаточной диагностики ГБ и гипердиагностики ХИГМ показали авторы исследования, проведенного в Санкт-Петербурге: из 50 пациентов, наблюдавшихся ранее с диагнозом ХИГМ и получавших сосудистую терапию, после обследования у 12 выявлена первичная ГБ, и только у 9 диагноз ХИГМ оставлен в качестве заключительного [20].

1.7. Влияние головной боли на сосудистые факторы риска развития/прогрессирования хронической ишемии головного мозга

По данным разных авторов жалобы на ГБ предъявляют 44–87% пациентов с АГ [139–141], при этом ГБ обусловлена наличием сопутствующих первичных ГБ, чаще всего, хронической ГБН (57–85%) и мигренью (15–30%) [20, 91, 142]. В исследовании MIRACLES получены данные о том, что среди пациентов с мигренью дебют АГ был раньше, чем у больных без ГБ [143]. Частота встречаемости АГ выше среди пациентов с хронической ГБН, по сравнению с дебютом ГБН и эпизодическими формами ГБН [54, 144].

Причинно-следственная связь между уровнем АД и цефалгией может иметь различный характер: первичная ГБ как сильный стрессорный фактор может провоцировать повышение АД [54, 145], что подтверждается данными одного из исследований, в которое был включен 91 пациент с ГБ – АГ выявлена у 76 человек (83,5%). При обследовании 12 пациентов с диагнозом хронического ЦВЗ и АГ в 100% случаев была диагностирована ГБН, в 25% – мигрень, в 8% – кластерная ГБ [20]. АГ в свою очередь может способствовать хронизации первичной ГБ. Накоплены данные свидетельствующие, что АГ более распространена у пациентов с первичной ГБ, чем в эквивалентной выборке населения в целом [54, 146, 147].

Согласно результатам популяционного исследования GEM, проведенного в Голландии, пациенты с мигренью склонны к повышению АД – (относительный риск (ОР) 1,76) и уровню холестерина (ОР 1,43), а кардиоваскулярный риск у них по Фремингемской шкале оказался увеличенным в 2 раза [148]. По данным популяционного исследования HUNT [149] пациенты с мигренью, чаще, чем в популяции, имеют такие факторы риска, как АГ, повышение индекса массы тела и ГХ [150].

Данные о распространенности ГБ при стенозах магистральных артерий головы носят неоднозначный характер. С одной стороны, в исследовании С.А. Гуляева и соавт. продемонстрировано, что среди пациентов с асимптомным стенотическим поражением магистральных артерий головы подавляющее

большинство – 78% – предъявляли жалобы на ГБ [54, 151]. К сходным выводам пришли Н.И. Глушков и соавт., отметившие высокую частоту ГБ у лиц с бессимптомным каротидным стенозом [54, 152].

С другой стороны, существует противоположная точка зрения, согласно которой цефалгия не является специфической жалобой при стенозирующем процессе во внутренних сонных артериях (ВСА) [54]. В исследовании М.А. Ловриковой и соавт. частота выявления ГБ у данной категории пациентов колебалась от 30 до 36,7% и не обнаруживала корреляции с процентом стеноза. Тем не менее, авторами была установлена иная закономерность: выраженность цефалгии статистически значимо нарастала по мере нарастания степени сужения ВСА. На основании полученных данных исследователи сделали вывод, что атеросклеротическое поражение ВСА характеризуется малосимптомным течением, а жалобы пациентов, включая ГБ, остаются неспецифичными даже при гемодинамически значимых стенозах. Особого внимания заслуживает тот факт, что ГБ, на которую клиницисты часто ориентируются как на диагностический признак, регистрировалась лишь у трети пациентов со стенозом ВСА, превышающим 60% [54, 153].

1.8. Вклад головной боли в клиническую и нейровизуализационную картину хронической ишемии головного мозга

Имеются данные о том, что первичная ГБ связана с ухудшением нейропсихологического профиля пациентов, а также со структурными изменениями вещества головного мозга. Это может рассматриваться как потенциальные факторы риска развития и/или усугубления ХИГМ ввиду общих патогенетических механизмов [27].

У пациентов с мигренью по данным нейровизуализационных исследований часто выявляются ГИБВ или аномалии белого вещества, бессимптомные инфарктоподобные и ишемические поражения, а также изменения объема серого и белого вещества [27, 39, 154]. Отмечается связь между тяжестью КН и частотой,

продолжительностью приступов мигрени [155]. Выявлено влияние мигрени на кору островковой доли, которая связана с когнитивными функциями, что подтверждает связь между мигренью и КН. Установлено, что существует тесная связь между болевыми путями и сетями памяти, это может объяснять взаимосвязь между хронической ГБ и когнитивной дисфункцией [156].

По данным L.M. Honningsvag et al., среди пациентов в возрасте 50–65 лет, страдающих ГБН, отмечаются повышенные шансы наличия незначительных внутричерепных аномалий (ОШ=2,13; 95% ДИ=1,18–3,85), обусловленных преимущественно ГИБВ [37]. Позднее этой же группой ученых были опубликованы данные о том, что ГБН, а также ее дебют в среднем возрасте связаны с более выраженной ГИБВ, а возможные механизмы этой связи включают сосудистые изменения [38]. На основании данных популяционного исследования HUNT 2 и регистра деменции K. Hagen et al. показали, что ГБ, в том числе мигрень и немигренозные ГБ, являются факторами риска развития сосудистой деменции, при этом наличие у пациента цефалгии повышает риск развития сосудистой деменции более чем в 2 раза, особенно у лиц старше 75 лет и у пациентов с частыми ГБ (≥ 15 дней в месяц) [34].

Получены данные о том, что КН достоверно чаще встречаются у пациентов с ГБН, особенно среди женщин и при хроническом течении цефалгии [35]. Результаты 8-летнего исследования, проведенного в Южной Корее, продемонстрировали роль первичной ГБ как фактора риска развития выраженных КН, при этом у людей как с ГБН, так и с мигренью наблюдалась схожая частота развития деменции [36].

Расстройства тревожно-депрессивного спектра и нарушения сна являются одними из самых частых форм коморбидных заболеваний при ХИГМ и ГБ [106]. Их верификация и адекватное лечение могут существенно уменьшить бремя заболевания [106, 157]. Метаанализ 139 исследований с включением 4,19 млн случаев первичной ГБ выявил сопутствующую депрессию в 23%, тревогу в 25%, а нарушения сна в 48% случаев [33, 106]. Исследования доказали ассоциацию нарушений сна с болью, депрессией и тревогой, а также причинно-следственную

связь между хронической болью и дефицитом сна [158]. Нарушения сна у пациентов с мигренью рассматриваются не только в качестве триггеров приступов ГБ (49,8% случаев) [159], но и являются фактором хронификации заболевания.

Эмоционально-аффективные нарушения негативно влияют на течение цефалгий, ухудшая терапевтические возможности, прогноз, качество жизни и активность пациентов, особенно пожилого возраста [26, 106]. Тревога и депрессия являются независимыми факторами риска хронификации цефалгий, определяя во многих случаях резистентность к традиционной терапии [106, 160].

В условиях ХИГМ несоответствие между энергообеспечением и потребностями мозга в энергии может служить условием для формирования или усугубления существующей ГБ [39, 161]. Это позволяет интерпретировать не только высокую частоту цефалгий при ХИГМ, но также и вклад различных коморбидных расстройств в формирование и поддержание болевых проявлений у данной категории пациентов [106].

По данным исследования HADAS у пациентов, страдающих первичной ГБ, часто наблюдаются генерализованное и паническое расстройства [32]. В 18,4% случаев генерализованное тревожное расстройство сопровождается мигренью, паническое – в 12,7% [54]. В исследовании В.А. Головачевой у пациентов с хронической мигренью и хронической ГБН паническое расстройство было диагностировано в 20% случаев, генерализованное – в 3,3% [22]. У многих пациентов с мигренью наличие панического или генерализованного тревожного расстройства повышает риск развития депрессии [32].

Исходя из вышеизложенного, ХИГМ и ГБ часто являются коморбидной патологией. В настоящее время в нашей стране наблюдается тенденция к гипердиагностике ХИГМ, что обусловлено как учетом только неспецифических жалоб, так и несоблюдением критериев диагностики заболевания. ГБ часто трактуется как проявление хронического ЦВЗ, а не как самостоятельное сопутствующее заболевание. Такая интерпретация жалоб и клинической картины ведет к существенному снижению эффективности лечения пациентов, качества их жизни и ухудшению дальнейшего прогноза.

Остаются не до конца изученными клинико-диагностические характеристики ГБ и ее взаимосвязь с сосудистыми факторами риска, когнитивным, эмоциональным статусом пациентов с ХИГМ. Важность учета ГБ как потенциального фактора риска развития и прогрессирования КН, структурных церебральных изменений у пациентов, страдающих ХИГМ, несомненна.

ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследуемых

Отбор пациентов. В исследование включались стационарные и амбулаторные пациенты с диагнозом ХИГМ, удовлетворяющие критериям включения и невключения. Исследование проводилось на базе Клиники нервных болезней имени А. Я. Кожевникова Университетской клинической больницы №3 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Критерии включения:

1. Возраст пациента от 50 до 85 лет.
2. Наличие артериальной гипертензии.
3. Объективно подтверждённый синдром УКН (DSM-5) [92] (Таблица 1) или легких когнитивных нарушений (ЛКН) (Н.Н. Коберская, Н.Н. Яхно, 2024) [162].

Таблица 1 – Критерии синдрома УКН по DSM-V

<p>I.Объективное умеренное снижения когнитивных функций по сравнению с предыдущим уровнем в одной или нескольких когнитивных областях на основании:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.жалоб самого пациента, знающего информатора или врача; 2.умеренного нарушения когнитивных функций, задокументированного стандартным нейропсихологическим тестированием или, при его отсутствии, другой количественной клинической оценкой.
<p>II.Когнитивный дефицит не влияет на независимость в повседневной деятельности (сохранена способность к сложным бытовым действиям, таким как оплата счетов или приём лекарств, но могут потребоваться большие усилия, компенсаторные стратегии).</p>
<p>III.Когнитивные нарушения не возникают исключительно в контексте делирия.</p>
<p>IV.Когнитивные нарушения не связаны с другими психическими расстройствами (например, большим депрессивным расстройством, шизофренией).</p>

Критерии синдрома ЛКН [162]:

- снижение когнитивных способностей по сравнению со средним возрастным и образовательным уровнем, которое может иметь отражение в жалобах пациента или не осознаваться субъективно;
- отсутствие изменений интегральных показателей когнитивных функций по данным общих скрининговых шкал;
- отсутствие объективных нарушений или трудностей повседневного функционирования;
- выявление при расширенном нейропсихологическом исследовании легких изменений, не выходящих за пределы различий более чем на 1,5 сигмы, по сравнению с нормальными показателями.

4. Соответствие диагноза СКН критериям международного общества VASCOG, 2014г. [102] (Таблица 2).

Таблица 2 – Критерии диагноза СКН международного общества VASCOG, 2014 г.

I. Один из следующих клинических признаков:

1. Начало КН по времени связано с одним или несколькими цереброваскулярными событиями (инсультами). Доказательством СКН является одно из следующих:

- документально подтвержденный инсульт со связанными по времени когнитивными нарушениями;
- неврологические признаки, соответствующие инсульту (например, гемипарез, слабость нижней части лица, симптом Бабинского, сенсорный дефицит, включая дефект поля зрения и др.);

2. КН, проявляющиеся снижением внимания и/или нарушением управляющих функций, при отсутствии в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки. Однако, дополнительно присутствует одна из следующих особенностей:

- раннее нарушение походки (походка мелкими шагами, магнитная походка), апрактико-атаксическая или паркинсоническая походка), либо неустойчивость при ходьбе и частые падения;
- раннее развитие тазовых нарушений (частое мочеиспускание, императивные позывы и другие нарушения мочеиспускания, не связанные с урологическим заболеванием);
- изменения поведения, характера и настроения: абулия, депрессия или эмоциональная лабильность.

II. Наличие характерных нейровизуализационных (МРТ или КТ) признаков ЦВЗ (одни из следующих):

1. Для УКН достаточно одного инфаркт в бассейне крупного сосуда, для выраженных КН – не менее двух;
2. Единичный инфаркт в стратегической зоне (таламус или базальные ганглии);
3. Множественные лакунарные инфаркты (более двух) в полушариях головного мозга; либо 1-2 лакунарных инфаркта в стратегически важной зоне или в сочетании с обширными поражениями белого вещества;

Продолжение Таблицы 2

4. Обширные и сливные зоны поражения белого вещества;
 5. Стратегически расположенное внутримозговое кровоизлияние или два и более внутримозговых кровоизлияния;
 6. Сочетание всего вышеперечисленного.

III. Критерии исключения:

1. Анамнестические сведения:

- манифестация заболевания с нарушениями памяти и/или прогрессирующее ухудшение других когнитивных функций, таких как речь, праксис и гнозис при отсутствии соответствующих очаговых поражений при нейровизуализации или анамнеза сосудистых событий;
- ранние и выраженные признаки паркинсонизма, указывающие на болезнь с тельцами Леви;
- анамнез, явно указывающий на другое первичное неврологическое расстройство, такое как рассеянный склероз, энцефалит, токсические или метаболические расстройства и др., достаточный для объяснения когнитивного дефицита.

2. Данные нейровизуализации:

- отсутствие или минимальные цереброваскулярное поражение по данным КТ или МРТ.

3. Другие церебральные заболевания, приводящие развитию КН:

- опухоль мозга, рассеянный склероз, энцефалит и др.;
- выраженное депрессивное расстройство с временной связью между началом КН и вероятным началом депрессии;
- токсические и метаболические расстройства.

4. Наличие биомаркеров болезни Альцгеймера (по данным анализа спинномозговой жидкости и ПЭТ) исключает диагноз СКН.

4. Наличие/отсутствие жалоб на головную боль.

5. Отсутствие приема препаратов с психотропным действием на момент включения в исследование.

6. Подписанная форма информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения:

1. Возраст моложе 50 или старше 85 лет.
2. Отсутствие артериальной гипертензии.
3. Симптомный стеноз брахиоцефальных артерий.
4. Ишемический инсульт атеротромботического или кардиоэмболического подтипа, транзиторные ишемические атаки в анамнезе.
5. Отсутствие объективно подтверждённого когнитивного снижения.
6. Выраженные КН (деменция).
7. Другие причины церебральной микроангиопатии (церебральная наследственная аутосомно-доминантная и аутосомно-рецессивная артериопатия с

субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL), митохондриальная энцефалопатия (синдром MELAS), воспалительная и иммуноопосредованная микроангиопатия, болезнь Фабри).

8. Противопоказания для МРТ-исследования.

9. Энцефалопатия другого генеза.

10. Наличие сопутствующей патологии в стадии декомпенсации: установленной анамнестически, при клиническом и/или лабораторно-инструментальном обследовании, которая могла повлиять на результаты исследования.

11. Отказ пациента от участия в исследовании.

В соответствие с критериями включения и невключения в исследование было отобрано 97 пациентов с установленным диагнозом ХИГМ и предъявляющих жалобы на снижение когнитивных функций, которые в зависимости от наличия ГБ были разделены на основную группу и группу сравнения. Основную группу составили 64 человека, страдающих ГБ (20 мужчин, 44 женщины, медиана возраста составила 64 года [61; 68]), в группу сравнения вошли 33 пациента, не предъявляющие жалобы на ГБ (12 мужчин, 21 женщина, медиана возраста – 69 лет [65; 73]). Группы сопоставимы по половому составу и возрасту. Исследование и его протокол были одобрены Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 19-25 от 22.09.2025г. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

2.2. Дизайн исследования и методы обследования

Для оценки структуры и клинико-диагностических характеристик ГБ при ХИГМ в клинической практике было проведено одномоментное кросс-секционное исследование с клиническим осмотром и обследованием пациентов, заполнением опросников.

Всем 97 пациентам было проведено общее клиническое и неврологическое обследования, МРТ головного мозга, ЭКГ, УЗИ БЦА. Общее клиническое обследование включало оценку возраста, пола, сосудистых факторов риска, общеклинических проявлений, уровня глюкозы и холестерина сыворотки крови. У всех пациентов анализировались классические факторы риска цереброваскулярных заболеваний: АГ, СД, ГХ, МА, атеросклеротический стеноз БЦА, курение. Степень АГ оценивалась согласно рекомендациям рабочей группы по лечению АГ Европейского Общества Гипертонии и Европейского Общества Кардиологов (ESH/ESC 2013): АГ 1 степени – систолическое артериальное давление (САД) 140–159 и/или диастолическое артериальное давление (ДАД) 90–99 мм рт.ст.; АГ 2 степени – САД 160–179 и/или ДАД 100–109 мм рт.ст.; АГ 3 степени – САД \geq 180 и/или ДАД \geq 110 мм рт.ст. СД и МА оценивались качественно по наличию/отсутствию (в том числе с учетом анамнестических данных). ГХ устанавливалась при лабораторно выявленном повышении холестерина в сыворотке крови ($>6,0$ ммоль/л) на момент исследования или при приеме на момент исследования гиполипидемических препаратов (ГП), назначенных ранее по поводу повышения холестерина в сыворотке крови ($>6,0$ ммоль/л). Атеросклеротический стеноз БЦА определялся по данным УЗИ БЦА в соответствии с критериями NASCET (англ.: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial).

Рутинное МРТ исследование проведено всем 97 пациентам на магнитно-резонансном томографе с величиной магнитной индукции не менее 1,5 Тл. Анализ полученных МР-изображений проводился по критериям STRIVE с качественной оценкой лакун и ГИБВ головного мозга. ГИБВ оценивалась в режимах T2, FLAIR по модифицированной шкале Fazekas: 0 – отсутствие ГИБВ, 1 – единичные очаги, 2 – наличие как единичных, так и частично сливных очагов, 3 – сливные очаги. Наличие лакунарных инфарктов определялось на T1-взвешенных и FLAIR изображениях в виде полостей диаметром до 15 мм, заполненных ликвором и окруженных зоной глиоза.

Наличие и верификация фенотипов ГБ проводились в соответствии с критериями Международной классификации головной боли 3 пересмотра (МКГБ-

3) у пациентов с жалобами на ГБ на момент исследования и с учетом анамнестических данных. Интенсивность ГБ оценивалась с помощью Визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ) у пациентов основной группы с выделением боли легкой интенсивности (1–3 балла), умеренной (4–6 баллов), выраженной (7–8 баллов) и невыносимой (9–10 баллов). Верификация УКН проводилась на основании критериев DSM-5, ЛКН на основании критериев, предложенных Коберской Н.Н., Яхно Н.Н., 2024. У всех пациентов оценивалось наличие тревоги и депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS). Анализ нарушений сна выполнялся всем пациентам на основании анкеты оценки субъективных характеристик сна, предложенной А.Я. Левиным. Оценка приверженности пациентов к терапии основного заболевания (прием гипотензивных, гиполипидемических, антитромбоцитарных, антикоагулянтных препаратов) проводилась всем исследуемым с использованием шкалы Мориски-Грин (MMAS-4). Степень зависимости исследуемых от приема обезболивающих препаратов (ОП) определялась по Лидскому опроснику зависимости (LDQ). Степень влияния ГБ на повседневную жизненную активность (ПЖА) проводилась пациентам основной группы с использованием опросника НГТ-6.

2.3. Статистическая обработка результатов

Для статистической обработки данных использовано программное обеспечение IBM SPSS 27.0 и язык Python 3.12.4.

Проверка данных на нормальность распределения проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка ($n < 50$) или критерия Колмогорова-Смирнова ($n > 50$). Основной описательной статистикой для категориальных и порядковых переменных были частота и доля (%), для нормально распределенных количественных переменных – среднее и стандартное отклонение, для количественных переменных распределение которых не соответствовало нормальному – медиана и 1-й, 3-й квартили. Во всех случаях использовали

двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Качественные показатели по уровням группирующих переменных сравнивали при помощи критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера. В случае таблиц сопряженности более 2x2 проводили дополнительные сравнения в настраиваемых таблицах с последующей поправкой на множественность сравнений.

Количественные показатели сравнивали однофакторным дисперсионным анализом с последующим апостериорным сравнением. В случае показателей, распределенных ненормально, проводили сравнения критерием Краскела-Уоллиса с последующими попарными сравнениями по Манну-Уитни с поправкой Бонферрони. Корреляции между ненормально распределенными количественными переменными оценивали по методу Спирмена с оценкой значимости корреляции.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Фенотипическая структура головной боли при хронической ишемии головного мозга

Фенотипическая структура ГБ у пациентов, вошедших в состав основной группы (20 муж., 44 жен., возраст – 64 года [61; 68]), была установлена на основании критериев диагноза ГБ МКГБ-3 и представлена первичными формами ГБ у 48 (75,0%) пациентов, вторичными – у 16 (25,0%). Среди первичных форм цефалгий наиболее частым вариантом ГБ явилась ГБН – 28 человек (43,8%), почти в четверти случаев диагностирована мигрень – 15 человек (23,4%), у 5 пациентов (7,8%) имелось сочетание ГБН и мигрени. Среди вторичных форм цефалгии у 9 человек (14,1%) ГБ соответствовала критериям цервикогенной головной боли (ЦГБ), у 7 (10,9%) – головной боли, ассоциированной с синдромом апноэ во сне (ГБА) (Рисунок 1). Клинический анализ основной группы показал, что у большей части пациентов – 39 человек (60,9%) – имелся длительный анамнез рецидивирующих цефалгий, однако, до включения в исследование фенотип ГБ был верно верифицирован только у 15,6% пациентов. Во всех остальных случаях, несмотря на то что пациенты ранее обращались в медицинские учреждения с жалобами на ГБ, цефалгия была расценена в рамках проявления недостаточности мозгового кровообращения. У 8 (12,5%) пациентов первичная ГБ трансформировалась в ЛИГБ, спровоцированную избыточным приемом ОП. В подгруппе пациентов с ГБН 13 человек (46,4%) страдали хронической формой ГБН, 15 человек (53,6%) – частой эпизодической ГБН, при этом в большинстве случаев, у 22 исследуемых (78,6%), выявлено напряжение в мышцах перикраниальной мускулатуры. В подгруппе пациентов с мигренью у 2 человек (13,3%) была диагностирована мигрень с аурой, 2 пациента (13,3%) сообщили о наличии как мигренозной ГБ, так и безболевого эпизода ауры, расцененных в рамках «мигренозного сопровождения пожилого возраста», или синдрома Фишера. У 11 пациентов (73,3%) была верифицирована мигрень без ауры, хроническая форма

течения мигрени наблюдалась также у 2 человек (13,3%). В подгруппе пациентов с сочетанием ГБН и мигрени, было установлено, что 4 исследуемых (80,0%) страдали хронической ГБН в сочетании с эпизодической мигренью без ауры, у 1 пациента (20,0%) наблюдалась эпизодическая ГБН и эпизодическая мигрень без ауры.

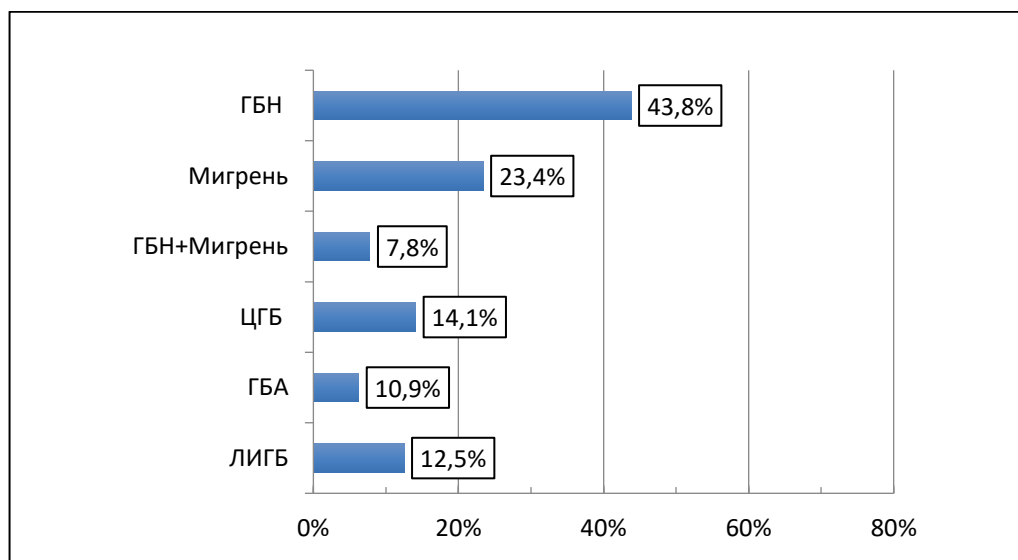


Рисунок 1 – Структура клинических форм ГБ у пациентов с ХИГМ в соответствии с критериями МКБ-3

При анализе ЛИГБ в зависимости от фенотипа первичной ГБ исследуемых обнаружены статистически значимые различия ($p_{\text{общ}}=0,04$). Выявленные различия были обусловлены более частой встречаемостью ЛИГБ среди пациентов с сочетанием ГБН и мигрени (60,0%) по сравнению с пациентами, страдающими только ГБН (10,7%, $p_{1-3}=0,025$) (Таблица 3).

Таблица 3 – Анализ ЛИГБ у пациентов основной группы

Фенотип ГБ		ЛИГБ		p-value
		Есть	Нет	
1.ГБН, n=28	абс.	3	25	$p_{\text{общ}}=0,04$ $p_{1-3}=0,025$
	%	10,7	89,3	
2.Мигрень, n=15	абс.	2	13	
	%	13,3	86,7	
3.ГБН+Мигрень, n=5	абс.	3	2	
	%	60,0	40,0	

При оценке интенсивности боли по ВАШ при различных формах ГБ в основной группе были получены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Наибольшая интенсивность боли наблюдалась у пациентов с ГБН и мигренью (медиана – 9 баллов [8; 9]), наименьшая – при ГБА (медиана – 4 балла [4; 5]) (Таблица 4, Рисунок 2).

Таблица 4 – Интенсивность головной боли по шкале ВАШ у пациентов основной группы

Показатель	ГБН, n=28		Мигрень, n=15		ГБН+ Мигрень, n=5		ЦГБ, n=9		ГБА, n=7		p-value
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	
ВАШ, баллы	6	[4;7]	8	[7;9]	9	[8;9]	5	[5;6]	4	[4;5]	$p < 0,001$

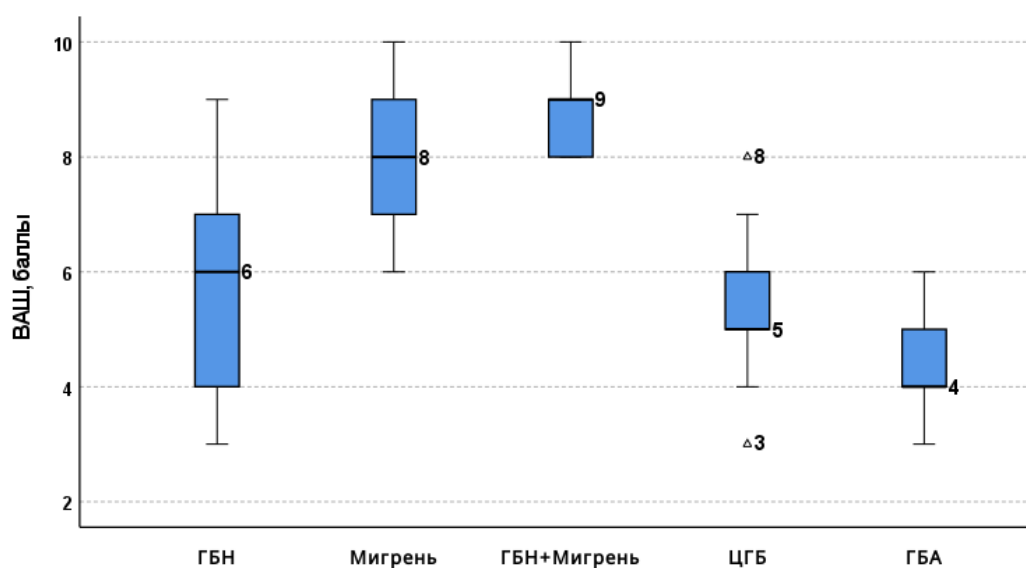


Рисунок 2 – Интенсивность головной боли по шкале ВАШ у пациентов основной группы

3.2. Основные сосудистые факторы риска при хронической ишемии головного мозга и их взаимосвязь с головной болью

Сравнительный анализ пациентов исследуемых групп по сосудистым факторам риска представлен в Таблице 5.

Таблица 5 – Анализ факторов риска в исследуемых группах

Показатели		Пациенты с ХИГМ				p-value
		Основная группа (ХИГМ+ГБ), n=64		Группа сравнения (ХИГМ), n=33		
		абс.	%	абс.	%	
АГ	1 степень	7	10,9	10	30,3	p=0,021
	2 степень	26	40,6	15	45,5	p=0,648
	3 степень	31	48,4	8	24,2	p=0,024
АГ и асимптомный стеноз БЦА	до 30%	31	48,4	12	36,4	p=0,041
	от 31% до 50%	16	25,0	4	12,1	
АГ и ГХ	ГХ, впервые установленная на момент исследования	17	26,6	5	15,2	p=0,168
	терапия ГП на момент исследования	27	42,2	13	39,4	
АГ и СД		17	26,6	10	30,3	p=0,812
АГ и МА		7	10,9	3	9,1	p=1,000
АГ и курение		22	34,4	7	21,2	p=0,243

По данным УЗИ атеросклеротический стеноз БЦА до 30% был диагностирован в основной группе у 31 пациента (48,4%), от 31 до 50% – у 16 человек (25,0%), в группе сравнения – у 12 (36,4%) и 4 (12,1%), соответственно, (p=0,041). С клинической точки зрения стеноз был расценен как асимптомный.

Среди классических сосудистых факторов риска у пациентов основной группы с ХИГМ и ГБ выявлено преобладание АГ 3 степени в сочетании с клинически асимптомным атеросклеротическим стенозом БЦА по сравнению с пациентами без ГБ (p=0,024, p=0,041, соответственно) (Рисунок 3 А, Б).

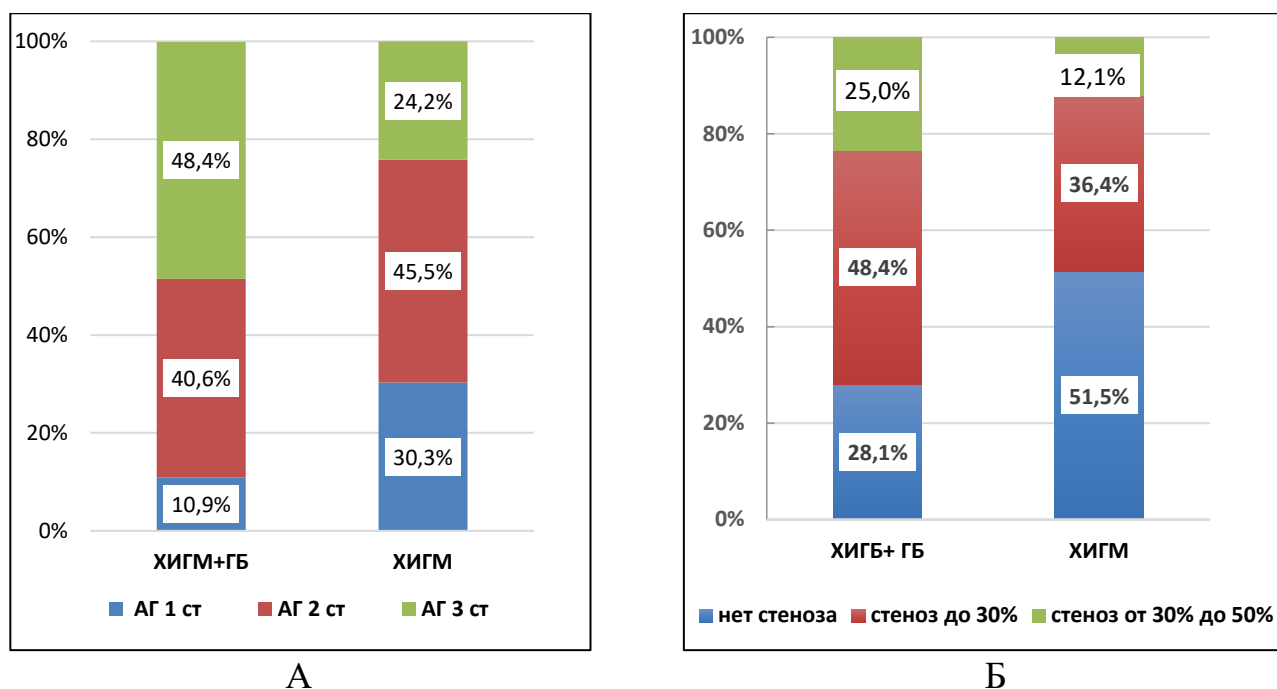


Рисунок 3 – Частота АГ различной степени (А) и её сочетания с асимптомным атеросклеротическим стенозом БЦА (Б) в исследуемых группах

При анализе частоты асимптомного атеросклеротического стеноза БЦА в зависимости от наличия ГБ у пациентов с ХИГМ были получены статистически значимые различия ($p=0,041$). При наличии ГБ шансы развития асимптомного стеноза БЦА у пациентов с АГ и ХИГМ увеличивались в 2,94 раза (ОШ=2,94; 95% ДИ: 1,22–7,08).

Сравнительный анализ, представленный в Таблице 6, различных форм цефалгий в зависимости от наличия сосудистых факторов риска у пациентов основной группы не выявил статистически значимых различий.

Таблица 6 – Сравнительная характеристика фенотипов ГБ у пациентов с ХИГМ по факторам риска

Показатели		ГБН, n=28		Мигрень, n=15		ГБН+ Мигрень, n=5		ЦГБ, n=9		ГБА, n=7		p-value
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
АГ		28	100,0	15	100,0	5	100,0	9	100,0	7	100,0	–
АГ и ГХ	ГХ, впервые установленная на момент исследования	13	46,4	4	26,7	1	20,0	2	22,2	2	28,6	0,578

Продолжение Таблицы 6

АГ и ГХ	терапия ГП на момент исследования	11	39,3	2	13,3	2	40,0	3	33,3	4	57,1	0,271
АГ и стеноз БЦА	до 30%	15	53,6	7	46,7	3	60,0	3	33,3	3	42,9	0,242
	от 31% до 50%	6	21,4	3	20,0	1	20,0	2	22,2	4	57,1	
АГ и МА		4	14,3	1	6,7	0	0,0	1	11,1	1	14,3	0,965
АГ и СД		7	25,0	2	13,3	1	20,0	4	44,4	3	42,9	0,401
АГ и курение		12	42,9	4	26,7	1	20,0	3	33,3	2	28,6	0,810

Также не было найдено взаимосвязи между наличием у пациентов основной группы ЛИГБ и сосудистыми факторами риска (Таблица 7).

Таблица 7 – Анализ сосудистых факторов риска у пациентов с наличием ЛИГБ и без нее

Факторы риска		ЛИГБ		p-value	
		есть	нет		
АГ, n=64		абс.	8	56	–
		%	12,5		
АГ и ГХ, n=44	ГХ, впервые установленная на момент исследования, n=22	абс.	2	20	0,704
		%	9,1	90,9	
	терапия ГП на момент исследования, n=22	абс.	4	18	0,430
		%	18,2	81,8	
АГ и асимптомный стеноз БЦА, n=47		абс.	4	43	0,458
		%	8,5	91,5	
АГ и МА, n=7		абс.	2	5	0,209
		%	28,6	71,4	
АГ и СД, n=17		абс.	1	16	0,670
		%	5,9	94,1	
АГ и курение, n=22		абс.	2	20	0,704
		%	9,1	90,9	

3.3. Связь головной боли с когнитивными нарушениями и МРТ-признаками структурных изменений вещества головного мозга при хронической ишемии головного мозга

Структура тяжести КН в основной группе пациентов с ГБ, была представлена УКН – у 48 (75,0%) и ЛКН – у 16 (25,0%), в группе сравнения – 18 (54,5%) и 15 (45,5%), соответственно. При сравнении встречаемости УКН в зависимости от наличия у пациентов ГБ были получены статистически значимые различия ($p=0,041$). Шансы развития УКН при наличии у пациентов ГБ увеличивались в 2,5 раза (95% ДИ: 1,028–6,079) (Таблица 8).

Таблица 8 – Анализ когнитивных нарушений у пациентов с ХИГМ в зависимости от наличия ГБ

Показатели	Пациенты с ХИГМ				p-value	ОШ; 95%ДИ
	Основная группа (ХИГМ+ГБ), n=64		Группа сравнения (ХИГМ), n=33			
	абс.	%	абс.	%		
УКН, МоСА < 26 баллов	48	75,0	18	54,5	p=0,041	2,5; 1,028–6,079
ЛКН, МоСА \geq 26 баллов	16	25,0	15	45,5		

Согласно полученным данным, в основной группе среди пациентов с УКН медиана по шкале МоСА была статистически ниже и составила 21 балл [19; 24], в группе сравнения – 26 баллов [21; 27] ($p=0,002$) (Рисунок 4).

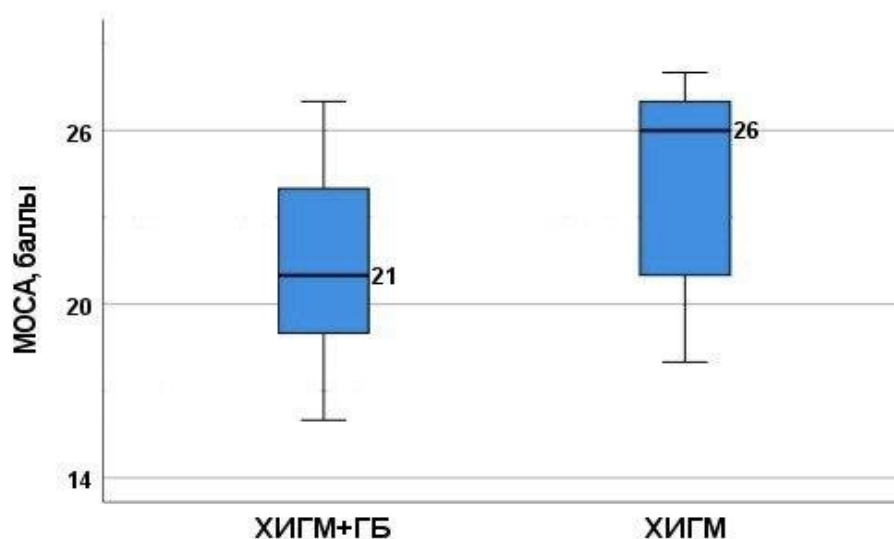


Рисунок 4 – Результаты по шкале МоСА среди пациентов с УКН

Результаты когнитивного тестирования по шкале МоСА в основной группе обратно пропорционально коррелировали с выраженностью ГБ по ВАШ ($p=0,034$; $\rho=-0,266$) (Рисунок 5).

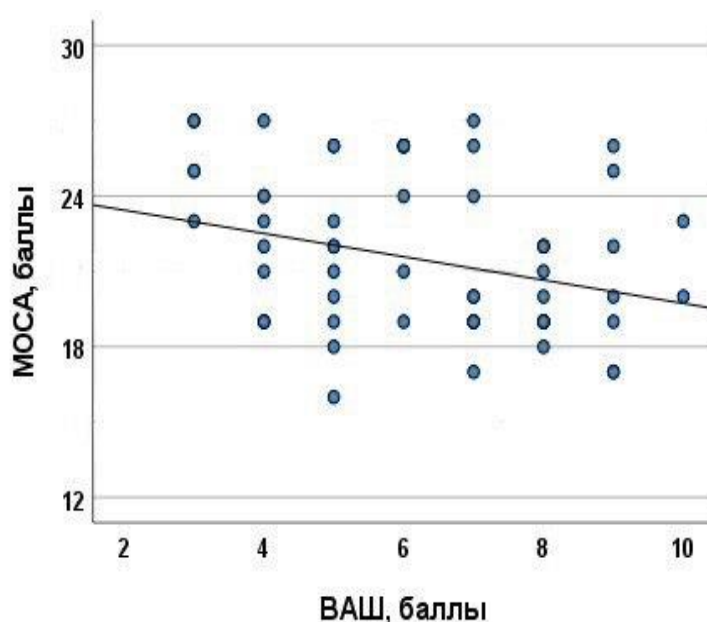


Рисунок 5 – Обратная линейная зависимость между выраженностью КН по шкале МоСА и интенсивностью ГБ по ВАШ

Клиническая оценка данных МРТ исследований проводилась на основании частоты различных степеней ГИБВ головного мозга по шкале Fazekas и оценки

наличия лакун, сформировавшихся вследствие перенесенных лакунарных инфарктов, в исследуемых группах. В основной группе по данным МРТ как единичные, так и множественные лакуны были выявлены у 31 пациента (48,4%), в группе сравнения у 12 исследуемых (36,4%, $p=0,262$). У большинства пациентов, страдающих ХИГМ и ГБ была диагностирована ГИБВ, соответствующая Fazekas 2 и 3 степени – у 31 (48,4%) и 24 (37,5%) человек, соответственно. В группе сравнения только у 6 человек (18,2%) выявлена ГИБВ 3 степени по шкале Fazekas, однако ГИБВ 2 степени, также как и у пациентов с ГБ, была зафиксирована примерно в половине случаев – у 16 человек (48,5%). В группе пациентов без ГБ изменения, соответствующие Fazekas 1 степени встречались чаще – у одной трети пациентов – 11 человек (33,3%), тогда как в основной группе – у 9 (14,1%).

При сравнении частоты ГИБВ различной степени по шкале Fazekas в исследуемых группах в зависимости от наличия ГБ были получены статистически значимые различия ($p=0,038$). Выявленные различия были обусловлены более высокой частотой ГИБВ 3 степени по шкале Fazekas у пациентов с ГБ, в то время как у пациентов без ГБ чаще встречалась ГИБВ 1 степени ($p=0,031$) (Таблица 9, Рисунок 6).

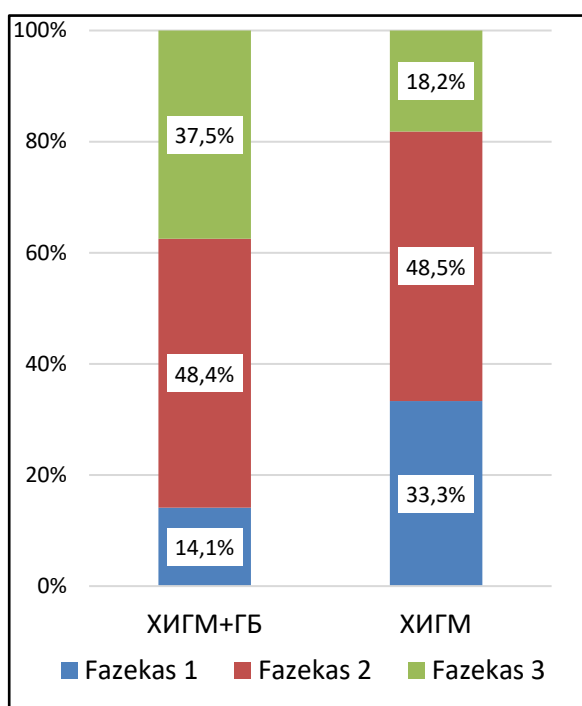
При проведении сравнительного анализа частоты ГИБВ различной степени по шкале Fazekas в подгруппе пациентов с ГБН и пациентов с мигренью, статистически значимых различий получено не было (Таблица 10).

Таблица 9 – Анализ степени ГИБВ по шкале Fazekas у пациентов с ХИГМ в зависимости от наличия ГБ

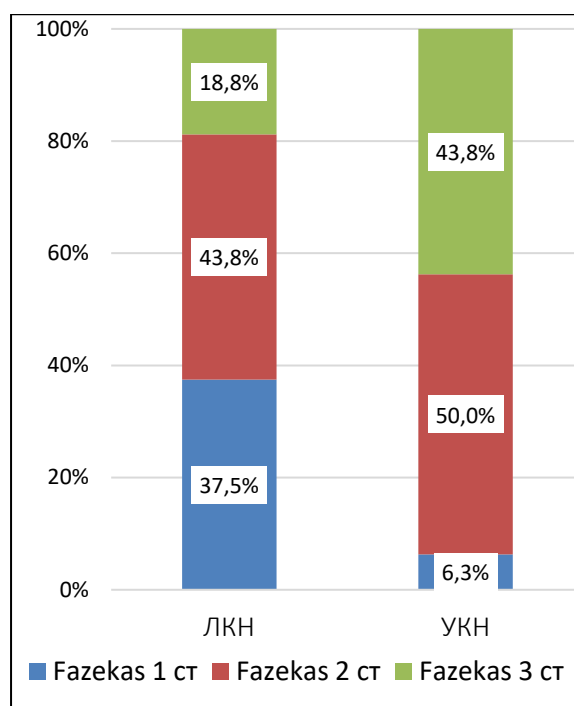
Показатели	Пациенты с ХИГМ				p-value
	Основная группа (ХИГМ+ГБ), n=64		Группа сравнения (ХИГМ), n=33		
	абс.	%	абс.	%	
1.Fazekas 1 степени	9	14,1	11	33,3	$p_{\text{общ}}=0,038$ $p_{1-3}=0,031$
2.Fazekas 2 степени	31	48,4	16	48,5	
3.Fazekas 3 степени	24	37,5	6	18,2	

Таблица 10 – Анализ степени ГИБВ по шкале Fazekas у пациентов с ХИГМ в зависимости от наличия ГБН или мигрени

Показатели	ГБН, n=28		Мигрень, n=15		p-value
	абс.	%	абс.	%	
1.Fazekas 1 степени	9	32,1	2	13,3	0,191
2.Fazekas 2 степени	13	46,4	6	40,0	0,686
3.Fazekas 3 степени	6	21,4	7	46,7	0,092



А



Б

Рисунок 6 – Распределение ГИБВ по шкале Fazekas в исследуемых группах в зависимости от наличия ГБ (А) и в основной группе в зависимости от наличия ЛКН или УКН (Б)

При сравнительном анализе частоты ЛКН и УКН у пациентов с ХИГМ и ГБ в зависимости от степени ГИБВ по шкале Fazekas были получены статистически значимые различия ($p=0,005$). Выявленные различия были обусловлены более высокой частотой ГИБВ 3 степени по Fazekas у пациентов с УКН, в то время как при ЛКН чаще встречалась ГИБВ 1 степени ($p_{1-3}=0,006$) (Рисунок 6). Между сопоставляемыми признаками отмечалась связь умеренной силы ($V=0,404$) (Таблица 11).

Таблица 11 – Анализ взаимосвязи выраженности КН и степени ГИБВ по шкале Fazekas в основной группе

Показатели	Основная группа (ХИГМ+ГБ), n=64				p-value
	ЛКН, n=16		УКН, n=48		
	абс.	%	абс.	%	
1. Fazekas 1 степени	6	37,5	3	6,3	p _{общ} =0,005 p ₁₋₃ =0,006
2. Fazekas 2 степени	7	43,8	24	50,0	
3. Fazekas 3 степени	3	18,8	21	43,8	

У пациентов основной группы с ГИБВ, соответствующей 3 степени по Fazekas диагностирован наибольший когнитивный дефицит, медиана при тестировании по MoCA составила 20 баллов [19; 22]. Однако, взаимосвязи между выраженностью КН по MoCA и степенью ГИБВ по шкале Fazekas в основной группе не обнаружено ($p=0,150$), тогда как в группе сравнения были обнаружены статистически значимые различия ($p=0,028$).

3.4. Взаимосвязь головной боли с расстройствами эмоционального спектра и нарушениями сна у пациентов с хронической ишемией головного мозга

У пациентов, страдающих ГБ, чаще, чем у пациентов группы сравнения, встречаются расстройства эмоционального спектра. У пациентов с ГБ статистически чаще встречалась тревога, чем у исследуемых без ГБ ($p=0,036$). Шансы развития тревожного расстройства при наличии ГБ увеличивались в 2,52 раза (ОШ=2,52; 95% ДИ:1,056–5,995). Также пациенты с ГБ имели тенденцию к более частому развитию депрессии, которая наблюдалась более чем в 50% случаев, когда в группе сравнения – в трети наблюдений, однако статистически значимых различий между группами не получено (Таблица 12).

Таблица 12 – Встречаемость тревоги и депрессии в исследуемых группах

Показатели	Основная группа (ХИГМ+ГБ), n=64		Группа сравнения (ХИГМ), n=33		p-value	ОШ; 95%ДИ
	абс.	%	абс.	%		
Тревога	45	70,3	16	48,5	p=0,036	2,52; 1,056–5,995
Депрессия	36	55,3	12	36,4	p=0,066	2,25; 0,948–5,340

Достоверных различий выраженности депрессии по шкале HADS между группами не выявлено (p=0,647) (Таблица 13, Рисунок 7).

Таблица 13 – Выявленность тревоги и депрессии по шкале HADS в исследуемых группах

Показатели	Основная группа (ХИГМ+ГБ), n=64		Группа сравнения (ХИГМ), n=33		p-value
	Me	IQR	Me	IQR	
Тревога, баллы	11	[8; 14]	8	[6; 12]	p=0,197
Депрессия, баллы	10	[8; 13]	6	[4; 8]	p=0,647

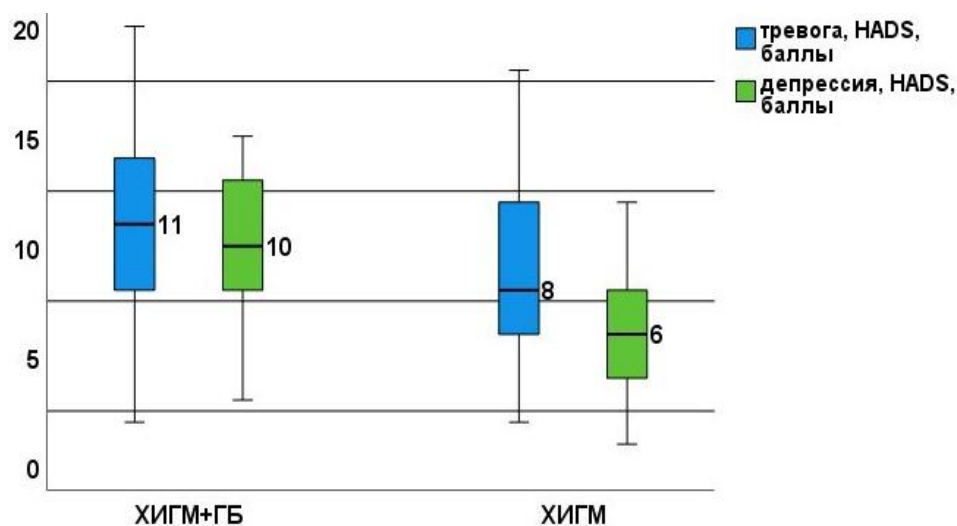


Рисунок 7 – Выявленность тревоги и депрессии по шкале HADS в исследуемых группах

Рисунок 8 иллюстрирует выраженность тревоги и депрессии по шкале HADS в зависимости от различных форм цефалгий у пациентов в основной группе, где

были найдены статистически значимые различия ($p=0,006$; $p=0,013$, соответственно). Наиболее высокие показатели тревоги и депрессии наблюдались у пациентов с мигренью и с сочетанием ГБН и мигрени, в то же время наиболее низкие баллы по шкале HADS зафиксированы у пациентов с ЦГБ.

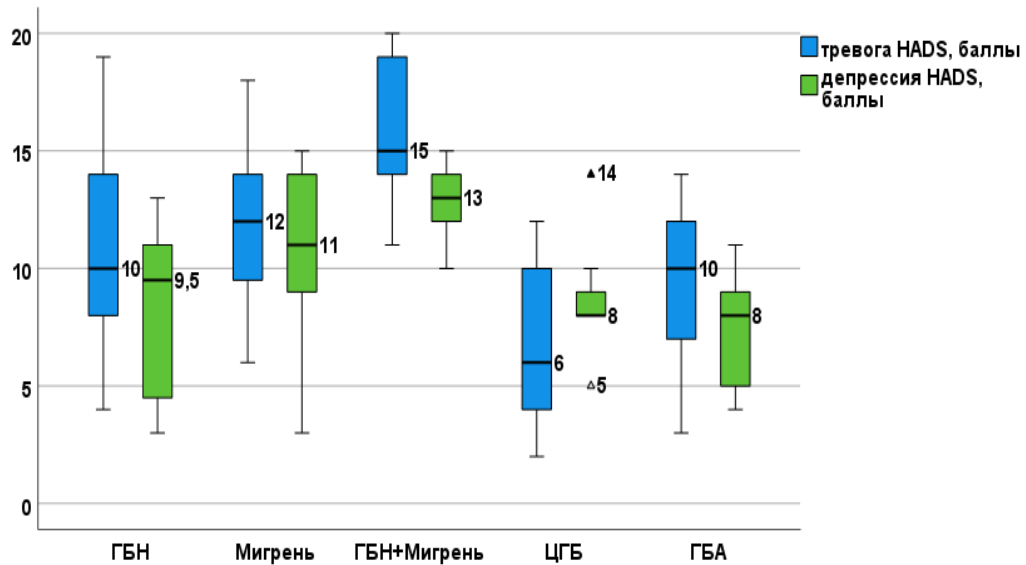


Рисунок 8 – Выраженность тревоги и депрессии по шкале HADS в зависимости от формы ГБ у пациентов основной группы

При анализе диссомнических нарушений в зависимости от наличия у пациентов ГБ были получены статистически значимые различия: в основной группе сон был нарушен более чем у 70% пациентов, в группе сравнения — более 50% ($p=0,049$). Шансы развития нарушений сна при наличии ГБ у пациентов увеличивались в 2,41 раза (ОШ=2,41; 95%ДИ:1,004–5,761) (Таблица 14).

Таблица 14 – Анализ нарушений сна в исследуемых группах

Показатели		Основная группа (ХИГМ+ГБ), n=64		Группа сравнения (ХИГМ), n=33		p-value	ОШ;95%ДИ
		абс.	%	абс.	%		
Нарушение сна	есть	46	71,9	17	51,5	p=0,049	2,41; 1,004–5,761
	нет	18	28,1	16	48,5		

Однако при сравнении частоты эмоциональных и диссомнических нарушений в зависимости от фенотипа ГБ у пациентов в основной группе статистически значимых различий не обнаружено (Таблица 15).

Таблица 15 – Сравнительный анализ частоты эмоциональных и диссомнических нарушений в зависимости от фенотипа ГБ

Показатели	ГБН, n=28		Мигрень, n=15		ГБН+ Мигрень, n=5		ЦГБ, n=9		ГБА, n=7		p-value
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
нарушение сна	18	64,3	12	80,0	5	100,0	5	55,6	6	85,7	p=0,339
тревога	19	67,9	13	86,7	5	100,0	4	44,4	4	51,7	p=0,112
депрессия	14	50,0	11	73,3	4	80,0	2	22,2	5	71,4	p=0,092

На Рисунке 9 представлено сравнение интенсивности ГБ у пациентов основной группы в зависимости от наличия или отсутствия у них тревоги, депрессии и диссомнии, между группами были найдены статистически значимые различия ($p=0,005$; $p=0,019$; $p=0,056$, соответственно).

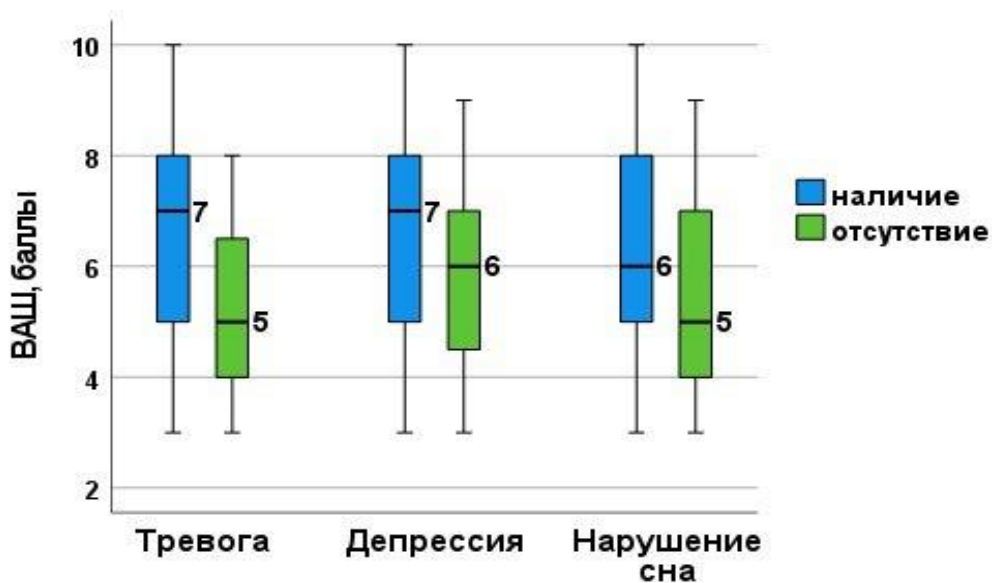


Рисунок 9 – Выраженность ГБ по ВАШ в зависимости от наличия тревоги, депрессии и нарушений сна у пациентов основной группы

Корреляционный анализ между выраженностью тревоги и депрессии по шкале HADS и интенсивностью ГБ представлен на Рисунке 10. Интенсивность ГБ коррелировала с умеренной силой связи как с выраженностью тревоги ($\rho=0,431$; $p<0,001$), так и с выраженностью депрессии ($\rho=0,453$; $p<0,001$).

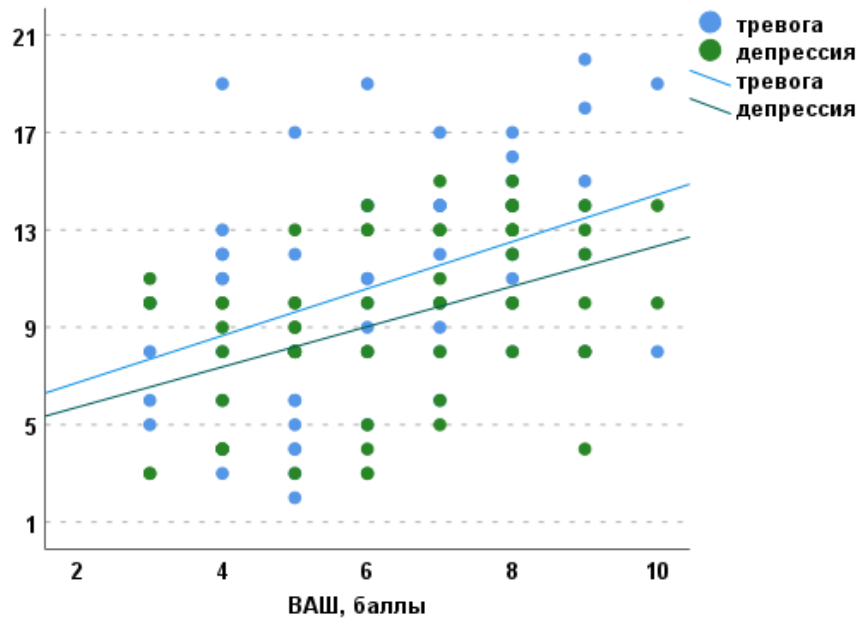


Рисунок 10 – Прямая линейная корреляция между интенсивностью ГБ по ВАШ и выраженностью тревоги и депрессии по шкале HADS

3.5. Влияние головной боли на повседневную жизненную активность пациентов с хронической ишемией головного мозга

Влияние фенотипов ГБ на ПЖА пациентов представлено на Рисунке 11. Очень сильное влияние цефалгии на ПЖА встречалось чаще всего среди пациентов с сочетанием ГБН и мигрени – в 80% случаев, с мигренью – в 60%, с ЦГБ – в 44,4%. Среди пациентов с ГБА, в равной степени установлено умеренное и существенное влияние цефалгии на повседневную активность (42,9%), а вот при ГБН влияние от незначительного до очень сильного зафиксировано примерно в одинаковом количестве случаев: очень сильное влияние – 28,6%, умеренное – 28,6%, существенное – 25,0%, незначительное – 17,9%.

Медиана показателя влияния цефалгии на ПЖА пациентов основной группы по опроснику НИТ-6 составила 58,5 баллов [54,0; 72,0], при этом в подгруппах наблюдались следующие значения: при ГБН – 56 баллов [51; 60]; при мигрени – 70 баллов [61,5; 74,5]; при сочетании мигрени и ГБН – 74 балла [74; 77], при ЦГБ – 56 баллов [50; 68]; при ГБА – 54 балла [53; 56,5].

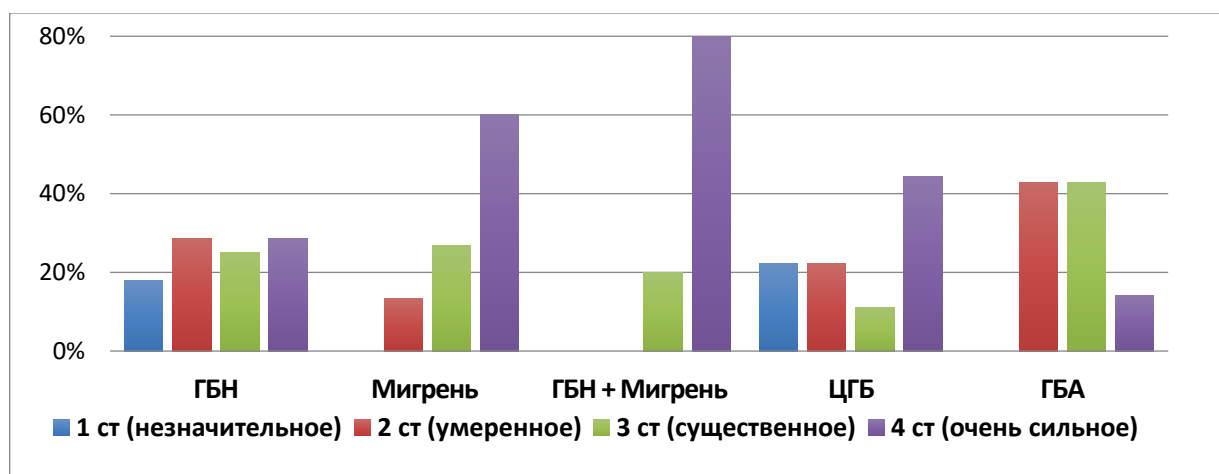


Рисунок 11 – Анализ взаимосвязи ГБ с повседневной жизненной активностью пациентов с ХИГМ

При оценке интенсивности ГБ с помощью ВАШ около половины исследуемых, 28 человек (43,8%), основной группы имели ГБ умеренной интенсивности, 18 пациентов (28,1%) указали на выраженную цефалгию, у 12 (18,6%) имелись невыносимые эпизоды ГБ, у 6 (9,4%) – ГБ легкой интенсивности (Таблица 16).

Таблица 16 – Анализ взаимосвязи интенсивности ГБ и с повседневной жизненной активностью пациентов с ХИГМ

Показатели	Взаимосвязь ГБ с повседневной жизненной активностью (НИТ-6), баллы		p-value
	Me	IQR	
1. Легкая ГБ (1–3 балла), n=6	53,5	[50,0; 54,0]	$p_{общ} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,004$ $p_{1-4} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$
2. Умеренная ГБ (4–6 баллов), n=28	55,5	[50,5; 57,0]	
3. Выраженная ГБ (7–8 баллов), n=18	68,5	[59,0; 74,0]	
4. Невыносимая ГБ (9–10 баллов), n=12	73,5	[68,0; 75,5]	

При анализе групп пациентов были выявлены статистически значимые различия взаимосвязи ГБ с ПЖА исследуемых в зависимости от интенсивности ГБ ($p_{\text{общ}} < 0,001$). При апостериорном анализе с применением поправки Бонферрони было установлено, что степень влияния ГБ на ПЖА пациентов была значительно выше при ГБ выраженной и невыносимой интенсивности, чем при ГБ легкой ($p_{1-3} = 0,004$; $p_{1-4} = 0,001$) и умеренной интенсивности ($p_{2-3} = 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$). Установлена статистически значимая прямая корреляционная связь умеренной силы между интенсивностью ГБ и ПЖА пациентов ($\rho = 0,686$; $p < 0,001$) (Рисунок 12).

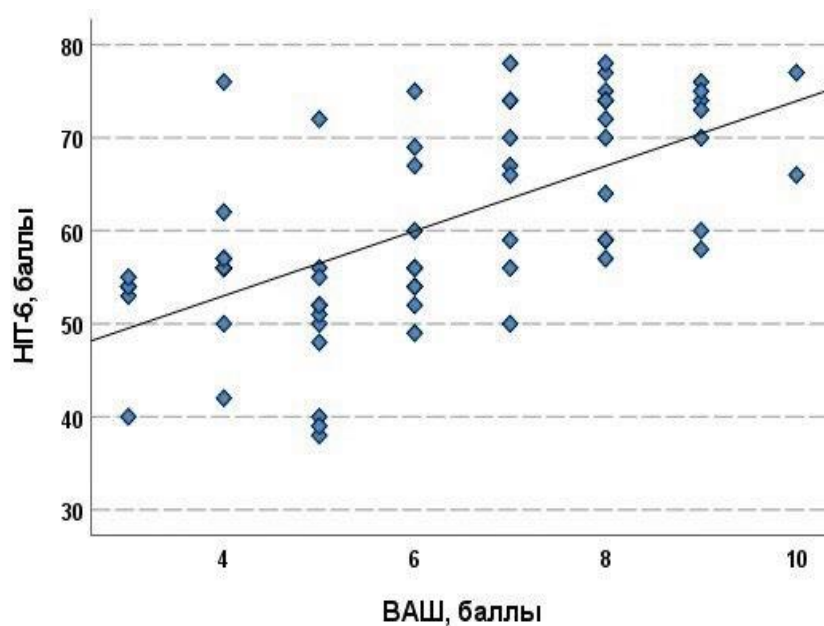


Рисунок 12 – Прямая линейная зависимость между повседневной жизненной активностью пациентов по НПТ-6 и интенсивностью ГБ по ВАСШ

Наибольшая интенсивность ГБ отмечена в группе пациентов с очень сильным влиянием цефалгии на ПЖА пациентов, медиана составила 8 баллов [6; 9], наименьшая – при незначительном и умеренном влиянии цефалгии на ПЖА – 5 баллов [4,5; 5] и 5 баллов [3,5; 6], соответственно. Между группами выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (Рисунок 13).

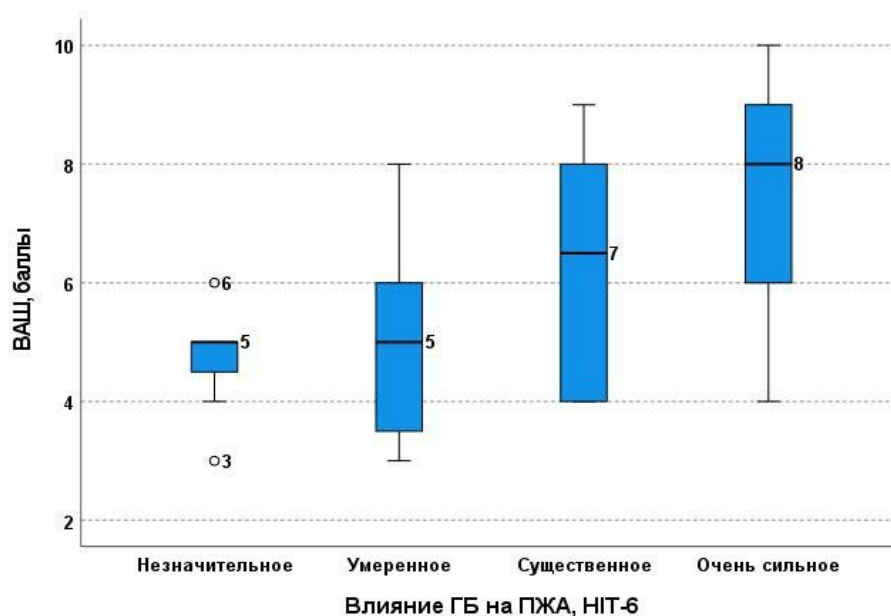


Рисунок 13 – Повседневная жизненная активность пациентов по опроснику НИТ-6 в зависимости от интенсивности ГБ по ВАШ

3.6. Приверженность к терапии основного заболевания и зависимость от приема обезболивающих препаратов у пациентов с хронической ишемией головного мозга и головной болью

При сравнении комплаентности пациентов к терапии основного заболевания (прием антигипертензивных, гиполипидемических, антитромбоцитарных, антикоагулянтных препаратов) в зависимости от наличия ГБ были получены статистически значимые различия ($p=0,042$). При наличии ГБ шансы низкой приверженности к терапии у пациентов с ХИГМ увеличивались в 2,42 раза (ОШ=2,42; 95% ДИ: 1,03–5,71) (Таблица 17).

Таблица 17 – Приверженность пациентов с ХИГМ к профилактической терапии сосудистых факторов риска в исследуемых группах

Показатели		Основная группа (ХИГМ+ГБ), n=64		Группа сравнения (ХИГМ), n=33		p-value	ОШ; 95%ДИ
		абс.	%	абс.	%		
Приверженность к терапии	да	23	35,9	19	57,6	p=0,042	2,42; 1,03–5,71
	нет	41	64,1	14	42,4		

В Таблице 18 представлены результаты сравнения приверженности к терапии пациентов основной группы в зависимости от фенотипа ГБ. Статистически значимых различий между группами установлено не было ($p=0,813$).

Таблица 18 – Приверженность пациентов основной группы к терапии в зависимости от фенотипа ГБ

Показатели	ГБН, n=28		Мигрень, n=15		ГБН+ Мигрень, n=5		ЦГБ, n=9		ГБА, n=7		p-value
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Приверженность к терапии	9	32,1	6	40,0	3	60,0	3	33,3	2	28,6	$p=0,813$

При оценке зависимости пациентов основной группы от приема ОП по поводу цефалгии по Лидскому опроснику зависимости (LDQ) были найдены статистически значимые отличия между группами пациентов, страдающих различными фенотипами ГБ ($p_{\text{общ}} < 0,001$). При апостериорном анализе с применением поправки Бонферрони установлено, что выраженность зависимости от приема ОП у пациентов с мигренью и сочетанием мигрени с ГБН статистически выше, чем при ГБН ($p_{1-2}=0,005$; $p_{1-3}=0,009$), ЦГБ ($p_{2-4}=0,016$; $p_{3-4}=0,010$) и ГБА ($p_{2-5} < 0,001$; $p_{3-5} < 0,001$) (Таблица 19). У пациентов с ЛИГБ (n=8) медиана по LDQ составила 13 баллов [11; 15].

Таблица 19 – Выраженность зависимости пациентов основной группы от приема ОП в зависимости от фенотипа ГБ

Фенотип ГБ	Выраженность зависимости от приема ОП (LDQ, баллы)		p-value
	Me	IQR	
1. ГБН, n=28	8	[6; 11]	$p_{\text{общ}} < 0,001$ $p_{1-2}=0,005$ $p_{1-3}=0,009$ $p_{2-4}=0,016$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-4}=0,010$ $p_{3-5} < 0,001$
2. Мигрень, n=15	11	[9; 12]	
3. ГБН+Мигрень, n=5	13	[12; 14]	
4. ЦГБ, n =9	6	[6; 8]	
5. ГБА, n=7	5	[4; 6,5]	

Обнаружена статистически значимая прямая сильная корреляция между зависимостью пациентов основной группы от приема ОП и интенсивностью цефалгии ($\rho=0,803$; $p<0,001$) (Рисунок 14).

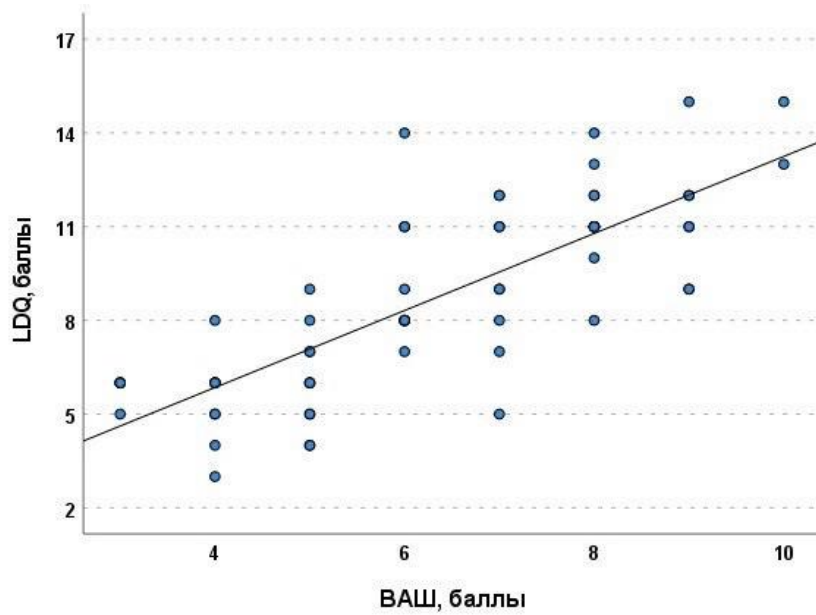


Рисунок 14 – Прямая линейная зависимость между зависимостью пациентов от приема ОП по LDQ и интенсивностью ГБ по ВАСШ

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящая диссертационная работа представляет собой комплексное исследование, направленное на выявление клинико-диагностических особенностей ГБ у пациентов, страдающих ХИГМ. У данной категории пациентов проведена оценка сосудистых факторов риска, нейропсихологического статуса, нарушений сна, нейровизуализационных данных, приверженности к терапии. Полученные результаты вносят вклад в понимание ассоциации ГБ и ХИГМ, а также совершенствования диагностики ГБ и коморбидной патологии.

В проведенном нами исследовании жалоба на ГБ явилась одной из ведущих среди пациентов, страдающих ХИГМ, однако правильная трактовка формы цефалгического синдрома наблюдалась лишь у 15,6% пациентов, свидетельствуя о низком уровне диагностики ГБ. Существующие трудности клинической и прогностической оценки цефалгического синдрома у пациентов с ХИГМ связаны как с многообразием ассоциаций ГБ с сосудистой патологией мозга, так и с устаревшим мнением о том, что ГБ может быть проявлением ХИГМ [163]. Об этом свидетельствуют работы отечественных авторов. Так, в исследовании В.А. Головачевой установлено, что среди 90 пациентов с ранее установленным диагнозом ХИГМ, у 55,5% пациентов не были диагностированы первичные формы ГБ, а среди лиц старше 45 лет – у 91%. При этом хронической мигренью страдали 33,3% пациентов, хронической ГБН – 41,1%, хронической ГБН и эпизодической мигренью – 25,6% [22]. Схожая тенденция продемонстрирована Д.В. Неверовским и соавт., которые показали, что среди 50 пациентов, наблюдавшихся ранее с диагнозом ХИГМ, после тщательного обследования у 12 диагностирована первичная ГБ, и только у 9 диагнозы ХИГМ оставлены в качестве заключительного [20]. И.В. Самородская и соавт. отмечают, что именно с гипердиагностикой ХИГМ в том числе в случаях ГБ связана высокая частота ЦВЗ в Российской Федерации [164].

В проведенном нами исследовании у пациентов с ХИГМ в соответствии с критериями диагноза ГБ по МКГБ-3 первичные формы ГБ были диагностированы

у 75% человек, вторичные – у 25%. Это соотносится с данными других исследований, сообщающих о том, что при ХИГМ частота первичных ГБ у лиц среднего и старшего возраста, значительно превосходит распространенность вторичных цефалгий [23, 133]. Среди пациентов с первичной ГБ нами были верифицированы следующие фенотипы: в 43,8% диагностирована ГБН, в 23,4% – мигрень, в 7,8% – сочетанная ГБН и мигрень. Среди вторичных цефалгий 14,1% соответствовали критериям ЦГБ, 10,9% – ГБА. Было установлено, что у 8 пациентов с первичной ГБ развилась ЛИГБ вследствие избыточного приема ОП. Эти данные согласуются с исследованиями о распространенности различных форм ГБ. Так, в работе С. Lisotto et al., представленность первичных ГБ среди 282 пациентов старше 65 лет с жалобами на цефалгии составила 81,6%, вторичных – 14,9%; у 3,5% были отмечены неклассифицируемые ГБ. Среди пациентов с первичными цефалгиями у 53,9% диагностирована мигрень, у 25,7% – хроническая ГБН. Среди остальных пациентов отмечались сочетание «мигрень без ауры+ГБН», мигрень с аурой, эпизодическая ГБН, гипническая и пучковая ГБ [165].

По данным отечественных и зарубежных исследований, в популяции людей после 5060 лет частота мигрени снижается и, по некоторым данным, составляет от 3 до 11% [166–168]. В единичных работах показано, что с возрастом клинические проявления мигрени могут претерпевать различные изменения, среди которых отмечается снижение интенсивности ГБ у пациентов старшего возраста по сравнению с таковым у молодых [166, 167, 169–171]. Одним из вариантов возрастной эволюции мигрени может быть появление безболевого формы, проявляющейся симптомами ауры без последующей ГБ «мигренозное сопровождение пожилого возраста», или синдром Фишера [172, 173]. Как правило, синдром Фишера возникает после 50 лет и имеет тенденцию к прогрессированию. По данным J. G. Edmeads et al., приступы ауры без ГБ наряду с обычными мигренозными пароксизмами испытывают более половины пациентов старше 60 лет [167, 174]. У пациентов с большой продолжительностью заболевания нередко происходит прогрессирование (хронизация) мигрени [163]. В нашем исследовании все пациенты с мигренью имели длительный анамнез заболевания, при этом также

отмечалось незначительное снижение интенсивности ГБ, а 13,3% исследуемых имели «мигренозное сопровождение пожилого возраста».

Есть данные, что ГБН является наиболее распространенной формой первичной ГБ у пациентов всех возрастных категорий [163]. В популяции лиц после 55 лет ее частота достаточно велика и превышает 40% [175], а дебют ГБН в этом возрасте отмечается в 10% случаев [175–177]. Эти данные соотносятся с результатами нашего исследования о частоте ГБН у пациентов с ХИГМ (43,8%).

Когнитивные нарушения и структурные изменения головного мозга при ХИГМ и головной боли

Основным клиническим проявлением ХИГМ являются сосудистые КН, развивающиеся на фоне ЦМА [105, 178]. По мнению А.А. Кулеш и экспертов по вопросам клинических проявлений и диагностики хронических ЦВЗ, только наличие СКН служит клиническим основанием для диагностики ХИГМ [12]. Кроме того, в Международной классификации болезней 11-го пересмотра [179] выделено «Цереброваскулярное расстройство с нейрокогнитивными нарушениями», что, по мнению экспертов, во многом соответствует клиническим проявлениям ХИГМ [12].

Результаты проведенного нами исследования показали, что у пациентов с ХИГМ и ГБ чаще встречались УКН (75,0%), чем у исследуемых без ГБ (54,5%), а выраженность КН была выше, чем в группе сравнения, медиана по шкале МоСА составила 21 балл и 26 баллов, соответственно.

Полученные нами данные согласуются с данными других исследований о структуре и выраженности КН у данной категории пациентов. В исследовании лаборатории нарушений памяти на базе Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, на основании клинико-психологического профиля 1395 первичных пациентов, средний возраст которых составил $66,0 \pm 15,7$ лет, был проведен анализ нозологического спектра недементных КН, показавший, что наиболее распространенной причиной ЛКН и УКН служит хроническое ЦВЗ (61 и 69%

соответственно) [180]. В другом отечественном исследовании, проведенном в Российском центре неврологии и нейронаук в 2018 году, у пациентов в возрасте 4669 лет с ЦМА по результатам скринингового тестирования по МоСА у 35 пациентов (36,5%) были выявлены субъективные КН, у 46 (48,0%) УКН, у 15 (15,5%) деменция. Затем всем исследуемым с субъективными КН (МоСА ≥ 26) – 35 человек – дополнительно было проведено тестирование отдельных когнитивных функций, при этом у 18 из 35 пациентов были выявлены отклонения $>1\sigma$ от нормальных значений в одной или нескольких когнитивных функциях, в результате чего данных пациентов исследователи отнесли к группе с УКН [181]. В исследовании Прометей, изучавшем распространенность КН среди 3210 амбулаторных неврологических больных в возрасте от 60 до 96 лет, было показано, что в данной категории пациентов КН встречаются в 83% случаев, в том числе в 14% – субъективные КН, в 44% – ЛКН и УКН, а в 25% – выраженные КН [182].

Имеются многочисленные данные о том, что ГБ связана с ухудшением нейропсихологического профиля пациентов, а также со структурными изменениями вещества головного мозга. Вследствие этого ГБ может рассматриваться как потенциальный фактор риска развития и/или усугубления ХИГМ ввиду общих патогенетических механизмов [27, 34–36]. По данным N.I. Landro et al., пациенты с болью часто предъявляют жалобы на КН, а примерно у 20% пациентов, испытывающих хроническую боль, наблюдаются КН, подтверждаемые нейропсихологическим тестированием [183]. В нескольких исследованиях отмечена обратная связь между интенсивностью боли и когнитивными функциями [184, 185]. В нашем исследовании также получена обратная корреляция между результатами тестирования по МоСА и интенсивностью боли по ВАШ.

Согласно O. Moriarty et al., нейронные субстраты, участвующие в обработке когнитивных процессов и боли, связаны между собой и оказывают реципрокное модулирующее влияние [186]. Также КН могут быть результатом психического напряжения, сопровождающего боль. Кроме того, когнитивный дефицит может являться побочным эффектом противоболевых препаратов, особенно в случае

полипрагмазии у пациентов пожилого возраста и с наличием сопутствующей соматической патологии [187]. В исследованиях последних лет показано, что хроническая боль может сопровождаться анатомическими и функциональными изменениями в мозге [188]. По данным нейровизуализационных исследований, формирование боли, как правило, сопровождается активацией структур, обеспечивающих как сенсорные, так эмоциональные и когнитивные процессы, а при формировании хронических болевых синдромов происходят весьма характерные анатомические изменения [189–192]. Под воздействием боли наблюдается массивный выброс глутамата и глюкокортикоидов, приводя к конформационным изменениям в хроматине и нарушению экспрессии генов, ответственных за процессы нейропластичности [186]. С другой стороны, есть предположение, что пожилым людям, страдающим болью, сложно абстрагироваться от болевых ощущений в связи с чем они испытывают сложности при выполнении когнитивных задач. Акцентуация внимания на боли может давать кумулятивный эффект и с течением времени приводить к значительному снижению когнитивных функций и хронизации болевого синдрома в результате расстройства процессов обработки информации и формирования неадаптивного поведения [193].

Другим фактором, объясняющим взаимосвязь ГБ и когнитивной дисфункции, выступает возраст, влияющий на структурно-функциональную целостность определенных отделов головного мозга, обеспечивающих как болевое ощущение, так и когнитивные функции [194–196]. Естественное снижение когнитивных функций наблюдается начиная с 40–50 лет и особенно заметно с конца 5-й декады жизни, закономерно сопровождаясь структурными изменениями головного мозга [192, 197].

К.М. George et al. в своем исследовании мигрени установили, что тяжесть КН связана с частотой и продолжительностью приступов ГБ [155]. L. Wang et al. отмечают воздействие мигрени на кору островковой доли, которая связана с когнитивными функциями, чем подтверждается ассоциация между мигренью и КН. В понимание взаимосвязи между хроническими ГБ и когнитивной дисфункцией

вносит вклад наличие тесной связи между болевыми путями и сетями памяти [156]. В широкомасштабном исследовании F.C. Yang et al. показано, что у пациентов с ГБН достоверно чаще встречаются КН, особенно среди женщин и при хроническом течение цефалгии [35]. 8-летнее южнокорейское исследование с участием 470652 человек продемонстрировало роль первичной ГБ как фактора риска развития деменции обоих типов (сосудистой деменции и болезни Альцгеймера). При этом схожая частота развития деменции наблюдалась у людей как с ГБН, так и с мигренью [36]. В 2018 году группа ученых из Швеции, обследовав 436 человек старше 60 лет, представила результаты, подтверждающие ассоциацию сосудистого поражения мозга с более быстрым развитием КН, которые в большей степени были обусловлены прогрессированием лейкоареоза [198].

Имеются исследования, подтверждающие связь между тяжестью когнитивной дисфункции, выраженностью сосудистых факторов риска и ГИБВ головного мозга по данным МРТ [103, 104]. Для уточнения структурных основ взаимосвязи ГБ и ХИГМ, основным субстратом которой является ЦМА [10, 126, 199], нами также была проведена оценка ГИБВ по данным МРТ. Многочисленными исследованиями установлена роль ГИБВ в развитии КН [129, 200-203]. ГИБВ рассматривается как один из основных МРТ коррелятов диффузного поражения мозга при ЦМА. Однако, признается и неполное соответствие ГИБВ тяжести КН, при одинаковой степени выраженности ГИБВ может протекать, как асимптомно, так и быть причиной выраженных КН [204]. По мнению L. Pantoni прогрессирование ГИБВ обладает наибольшей чувствительностью в прогнозировании когнитивной дисфункции среди всех МРТ-признаков [121]. Тяжесть ГИБВ экспоненциально увеличивается с возрастом [205], по некоторым данным, в общей популяции поражено 11–21% взрослых в возрасте около 60 лет и более 90% здоровых пожилых людей старше 80 лет. [52, 123, 127, 206]. Помимо возраста, установлена связь ГИБВ с такими сосудистыми факторами риска, как АГ, СД, курение, гиперлипидемия [199, 207–209]. По данным Роттердамского исследования, субъективные КН также часто встречаются у лиц с ГИБВ [52]. Согласно данным A.P. Haley et al., наличие субъективных КН

предшествует развитию более тяжелых КН в течение 12 месяцев [210], а по данным M.R. Benedictus et al., повышает риск прогрессирования до деменции [211].

При АГ, являющейся основным фактором риска ХИГМ, ГИБВ считается наиболее типичными проявлениями поражения головного мозга [212, 213] и диагностируется у большинства пожилых больных с АГ [213]. По результатам исследования Т.М. Остроумовой, у пациентов в возрасте 40–59 лет с неосложненной АГ и без СД, ГИБВ встречалась в 54% случаев, статистически значимо превышая распространенность ГИБВ у здоровых лиц того же возраста с нормальным АД (9,8%). Автор отмечает, что ГИБВ можно рассматривать в качестве раннего маркера поражения головного мозга при АГ даже у пациентов среднего возраста [214].

В нашем исследовании было показано, что у пациентов с ХИГМ статистически значимо преобладала ГИБВ 3 степени по шкале Fazekas при наличии ГБ. При этом частота ГИБВ 3 степени была выше при УКН, по сравнению с ЛКН. Это может свидетельствовать о вкладе ГБ в выраженность структурных изменений белого вещества головного мозга и КН у пациентов с ХИГМ.

Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований о структурных изменениях белого вещества головного мозга. По данным многих исследований, посвященных преимущественно мигрени и ГБН, показана более высокая распространенность изменений белого вещества головного мозга у пациентов с ГБ, чем в популяции. Так, у пациентов с мигренью часто диагностируются ГИБВ или аномалии белого вещества, бессимптомные инфарктоподобные и ишемические поражения [27, 39, 154]. В 4–59% случаев у больных с мигренью наблюдается поражение вещества головного мозга в виде небольших множественных «немых» очагов, локализующихся перивентрикулярно, в глубинных отделах лобной, теменной доли или лимбической области [27, 40, 215]. В эпидемиологических исследованиях последних лет установлено, что при мигрени в 29,0–63,4% случаев на МРТ в режимах T2 и FLAIR выявляется ГИБВ, это послужило основанием для того, чтобы рассматривать мигрень в качестве фактора риска ее развития [216–222]. Однако, существующие данные о связи

различных видов мигрени с выраженностью ГИБВ противоречивы. В значительном числе исследований отмечено преобладание ГИБВ при мигрени с аурой, в других – при хронической мигрени без ауры, а также преобладание очаговых изменений белого вещества при хронической мигрени по сравнению с эпизодической [40, 219, 223-229].

По данным популяционного лонгитюдного исследования, проведенного L.M. Honningsvag et al., было установлено, что среди пожилых пациентов в возрасте 50–65 лет с ГБН повышены шансы наличия незначительных внутричерепных аномалий (ОШ=2,13; 95% ДИ=1,18–3,85), обусловленных преимущественно ГИБВ [37]. В 2018 году данная группа норвежских ученых также показала, что ГБН и ее дебют в среднем возрасте ассоциированы с более тяжелой ГИБВ, а механизмы этой связи вероятно включают сосудистые изменения [38]. Интересно, что в этом исследовании ученые не получили связи между выраженностью ГИБВ и наличием у пациентов мигрени [38]. По результатам популяционного исследования HUNT 2 и регистра деменции (выборка – 51383 участника), K. Hagen et al. показали, что наличие у пациента первичной ГБ повышает риск развития сосудистой деменции более чем в 2 раза, особенно у пожилых людей старше 75 лет при хронической форме течения ГБ [34].

Диагностическая и прогностическая значимость ГИБВ окончательно не определена. В одних исследованиях установлены зависимость ее выраженности от частоты приступов и длительности заболевания, прогрессирование со временем, влияние на риск развития ишемического инсульта и когнитивных расстройств, тогда как результаты других работ свидетельствуют об отсутствии связи очаговых изменений мозга с тяжестью и длительностью заболевания, инсультом и факторами сосудистого риска, когнитивными нарушениями, статичностью выявляемых изменений [217–219, 224–226, 230–234]. В то же время ГИБВ сосудистого происхождения является самым распространенным МРТ-феноменом, ассоциированным с нормальным старением мозга, широким кругом цереброваскулярных заболеваний, риском развития инсульта, когнитивных расстройств, инвалидизации и смертности [10, 123, 208].

Таким образом, на сегодняшний день влияние цефалгии на наличие и выраженность структурных изменений белого вещества головного мозга при ХИГМ, когнитивные функции остается дискуссионным. На фоне существующей коморбидной патологии ГБ может предрасполагать к патологии паренхимы головного мозга, развитию/прогрессированию ЦМА и ХИГМ [235], что требует дальнейшего изучения.

Сосудистые факторы риска у пациентов с ХИГМ и головной болью

Согласно L. Pantoni, среди классических сосудистых факторов риска доказанное влияние на развитие ЦМА, как основного субстрата ХИГМ, признано только за АГ и возрастом [10]. В отношении других факторов риска результаты противоречивы [13]. Распространенность АГ с возрастом увеличивается и встречается у 60%–80% лиц старших возрастных групп [66]. По данным исследования LADIS, АГ является вторым по значимости после возраста предиктором развития лейкоареоза [67]. По мнению M. Tadic, снижение эластических свойств церебральных артерий вследствие ригидности артериальной стенки, которая потенцируется АГ, является важным фактором в развитии КН [68]. В обследованной нами когорте пациентов старшей возрастной группы с ХИГМ, все пациенты имели установленный диагноз гипертонической болезни.

В ряде исследований у пожилых больных с АГ, также как и у пациентов с нормальным АД, выявлена взаимосвязь между наличием ГИБВ головного мозга и снижением когнитивных функций. Повышенный уровень АД, как известно, сильнее всего взаимосвязан с наличием ГИБВ головного мозга [52, 236, 237]. Однако, по данным исследования J. Filomena et al. и Y. Yamaguchi et al., именно суточная вариабельность АД, не зависимо от уровня АД, у больных АГ взаимосвязана с развитием ЦБМС [238, 239]. Существует основание полагать, что сниженная перфузия мозга, имеющая место при АГ, одновременно является фактором риска развития как когнитивных, так и тревожных нарушений [214, 240, 241].

При анализе сосудистых факторов риска нами было установлено, что при наличии сопутствующей ГБ пациенты с ХИГМ статистически чаще страдают АГ 3 степени в сочетании с асимптомным стенозирующим атеросклерозом БЦА, чем пациенты без ГБ. В отношении таких сосудистых факторов риска как СД, МА, ГХ и статус курения статистически значимых различий между группами нами обнаружено не было.

Эти данные соотносятся с результатами отечественных и международных исследований. О частой коморбидности АГ и ГБ свидетельствуют данные разных авторов о том, что жалобы на ГБ предъявляют 44–87% пациентов с АГ [54, 139, 140]. При этом, ГБ обусловлена наличием сопутствующих первичных цефалгий, чаще всего, как и в популяции в целом, хронической ГБН (57–85%) и мигрени (15–30%) и не связана с АГ [20, 54, 91]. По данным российского исследования пациентов в возрасте от 40 до 79 лет с АГ, гипертоническими кризами и ГБ, у 87% выявлено наличие первичных цефалгий, при этом 57% пациентов страдали ГБН, 30% – мигренью без ауры [142]. Есть данные, свидетельствующие, что АГ более распространена у пациентов с первичной ГБ, нежели в эквивалентной выборке населения в целом [146, 147]. В мультицентровом кросс-секционном исследовании, проведенном в Италии, установлено, что у пациентов с АГ и мигренью АГ возникает статистически значимо раньше, чем у больных без ГБ [143]. По данным мета-анализа, посвященного исследованию взаимосвязи АГ с ГБН, установлено, что во всех проанализированных работах не было найдено прямой связи ГБ с повышением АД у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени, однако данная связь была обнаружена при АГ 3-й степени [242], что коррелирует с данными полученными в нашем исследовании [54].

Причинно-следственная ассоциация между уровнем АД и ГБ может иметь различный характер. Как сильный стрессорный фактор ГБ может вызывать повышение АД [145]. Так, при обследовании 91 пациента с ГБ АГ была выявлена у 76, при этом ГБ возникала до повышения АД [91]. Также имеются данные о том, что наличие АГ может способствовать хроническому течению первичной ГБ [91, 243, 244].

В голландском популяционном исследовании GEM продемонстрирована связь мигрени с повышением сердечно-сосудистого риска; у пациентов с мигренью имела тенденция к повышению АД (ОР 1,76), уровню холестерина (ОР 1,43), а кардиоваскулярный риск по Фремингемской шкале был выше в 2 раза [54, 148]. По данным исследования HUNT у пациентов с мигренью, более, чем в популяции, распространены АГ, ГХ, повышенный индекс массы тела [54, 149]. Нами не было обнаружено более высокой распространенности повышенного уровня холестерина в исследуемой когорте пациентов. Однако статистически чаще встречалось асимптомное атеросклеротическое стенозирование БЦА до 50%.

Атеросклеротическое стенозирование экстракраниальных сосудов, выполняющих транспортную и распределительную функции рассматривается одной из частых причин гипоперфузии мозговой ткани [70]. А по данным разных авторов у большинства пациентов на фоне атеросклероза БЦА выявляются КН разной степени выраженности [70, 72, 73]. По данным широкомасштабного норвежского исследования The Tromso Study, даже умеренный стеноз сонных артерий ассоциируется со снижением когнитивных функций по результатам нейропсихологических тестов [74]. С.Р. Wendell et al. показали, что увеличение толщины комплекса интима – медиа ВСА, отражающего тяжесть атеросклероза, повышает риск развития и прогрессирования КН у людей без инсульта в анамнезе [75]. По данным W. Yue et al., риск развития когнитивной дисфункции у пациентов со стенозом сонной артерии $\geq 75\%$ диаметра повышен на 49% [76].

В нашем исследовании выявлено, что среди пациентов, страдающих ХИГМ и ГБ, чаще встречался асимптомный атеросклероз БЦА, чем у пациентов без ГБ. Данная коморбидность подтверждается результатами других работ [54]. В отечественном исследовании Гуляева С.А. и соавт. 78% пациентов с асимптомным стенотическим поражением магистральных артерий головы, предъявляли жалобы на ГБ [54, 151]. В работе Глушков Н.И. и соавт. проводилась оценка результатов каротидной эндартерэктомии при симптомном и бессимптомном течении гемодинамически значимого стеноза сонных артерий. Авторами установлено, что пациенты с бессимптомным течением каротидного стеноза чаще предъявляли

жалобы на ГБ и страдали цефалгиями [152]. Однако, по данным исследования М.А. Ловриковой и соавт., ГБ не являлась специфической жалобой пациентов с атеросклеротическим стенозом ВСА и не была связана с процентом стеноза у пациентов данной категории. Распространенность ГБ среди пациентов в данном исследовании варьировала от 30,0% до 36,7% и не обнаружила корреляции с процентом стеноза. Однако выраженность ГБ достоверно увеличивалась с возрастанием процента стеноза ВСА. Выраженность цефалгии по ВАШ увеличивалась с 2,7 см при отсутствии стенозов ВСА до 6,1 см при стенозах более 60%. Авторы отметили, что результаты показывают неспецифичность жалоб и малосимптомность атеросклероза ВСА не только на ранних стадиях, но и при гемодинамически значимом сужении ВСА: ГБ встречалась лишь у трети пациентов со стенозами более 60% [54, 153].

Тревожно-депрессивные расстройства и нарушения сна у пациентов с ХИГМ и головной болью

Расстройства тревожно-депрессивного спектра и нарушения сна являются одними из самых частых форм коморбидных заболеваний как при ХИГМ, так и при ГБ [106, 157]. Согласно результатам нашего исследования, у пациентов, страдающих ХИГМ и ГБ, чаще, чем у пациентов без ГБ, встречаются эмоциональные и диссомнические расстройства. Выявлено статистически значимое преобладание тревоги (70,3% vs 48,5%) и нарушения сна (71,9% vs 51,5%), однако по депрессии не выявлено статистически значимых различий (55,3% vs 36,4%).

Полученные нами данные согласуются с рядом других исследований. В работе З.Ш. Гаджиевой при исследовании пациентов с ЦМА было установлено, что все имели расстройства тревожно-депрессивного круга: при субъективных КН чаще развивалась тревога, тогда как при УКН в равной степени имели место тревога и депрессия [181]. В связи с тем, что АГ – основной сосудистый фактор развития ХИГМ, мы также анализировали исследования, посвященные

коморбидности эмоциональных и диссомнических нарушений с АГ. В российском исследовании С.К. Межмидиновой и соавт., изучавшем эмоциональные расстройства у пациентов с АГ, клинически выраженные депрессивные расстройства присутствовали у 66,2%, тревога – у 41,5% исследуемых. Выявлена значимая отрицательная корреляционная связь выраженности тревоги и депрессии с результатами когнитивных тестов. Тревога и депрессия были выражены в значимо большей степени у пациентов на более поздних стадиях сосудистой лейкоэнцефалопатии по шкале Fazekas [245].

В своей работе о проявлениях поражения головного мозга при АГ Т.М. Остроумова отмечает, что эмоциональные нарушения, выступая своеобразным "связующим звеном" между АГ и КН, часто встречаются у больных с АГ [214]. Так, по данным американского обсервационного исследования, среди пациентов с АГ среднего возраста тревожные или депрессивные расстройства выявляются приблизительно в 32% случаев [247]. По данным M.J. Hollocks et al., у пациентов с сосудистыми УКН, являющихся основным клиническим проявлением ХИГМ, обнаруживается депрессия в 23%, тревога в 11%, раздражительность в 9% и апатия в 9% [114].

Диффузные изменения белого вещества головного мозга могут вызывать синдром сосудистой депрессии [116–118], а более выраженная симптоматика депрессии ассоциирована с более выраженной симптоматикой ЦВЗ, ГИБВ и лакунами [31]. Маастрихтское исследование старения, включавшее наблюдение за пациентами в возрасте старше 60 лет, показало, что большие объемы ГИБВ были связаны с повышенным риском возникновения депрессивных симптомов (ОШ=1,24; 95% ДИ 1,04–1,48) [248]. Лейкоареоз даже рассматривается как возможный МРТ-критерий сосудистой депрессии [120]. В исследовании AGES-Reykjavik также показана тесная ассоциация цереброваскулярного поражения с более высокой частотой депрессивных симптомов у пожилых. В этом исследовании продемонстрировано, что большинство маркеров прогрессирования ЦМА, в том числе нарастание ГИБВ, связаны с развитием новых депрессивных симптомов [249]. По данным L.E. Oberlin et al., депрессия в пожилом возрасте

усугубляет КН у пожилых людей с ЦМА [250]. В работе Н.В. Юдиной и соавт. был исследован психический статус 210 пациентов с АГ I и II стадии, психические расстройства были обнаружены у 76% пациентов. При этом тревожные расстройства выявлялись у 48,1% пациентов, депрессия – у 45,6% [246]. Эти данные близки к полученным в нашем исследовании в группе пациентов, страдающих только ХИГМ, и более низкие по сравнению с частотой тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с ХИГМ и ГБ, что, вероятно, отражает вклад ГБ в развитие эмоциональных нарушений у пациентов с ХИГМ.

Популяционные и клинические исследования ГБ показывают высокий уровень коморбидности ГБ с эмоциональными расстройствами. По данным работы В.А. Головачевой и соавт., у большинства пациентов с ГБ диагностируются нарушения сна и психические расстройства невротического спектра [28]. Тревога как сопутствующая патология ухудшает течение мигрени и ГБН, затрудняя лечение цефалгий. По данным исследования Н.Ж. Conradi et al., у 59,9% пациентов мигрень сопровождается депрессивными эпизодами [251]. Это почти совпадает с долей пациентов с ХИГМ и ГБ, страдающих депрессией по нашим результатам (55,3%). О частой коморбидности мигрени с тревожно-депрессивными расстройствами также свидетельствуют данные М. Torres-Ferrus et al., которые установили, что тревога сопутствует хронической мигрени в 68,5% случаев, тревожно-депрессивные расстройства – в 56,3%. В этом же исследовании нарушения сна были отмечены у 68,6% пациентов с эпизодической мигренью, у 80,7% – с хронической [252], что соотносится с результатами нашего исследования, где нарушения сна у пациентов с ГБ диагностированы в 71,9% случаев, тревога – в 70,3%.

Метаанализ 139 исследований с включением 4,19 млн случаев первичной ГБ выявил наличие сопутствующей депрессии в 23%, тревогу в 25%, а нарушения сна в 48% случаев [33, 106]. По данным итальянского исследования HADAS у пациентов с мигренью тревожное расстройство диагностировано в 18,4% случаев, депрессия в 59,9%, при ГБН – 19,3% и 67,0%, а при сочетании ГБН и мигрени – 18,4% и 69,6%, соответственно. Однако, средний возраст пациентов в данном

исследовании значительно отличается от возраста исследуемых в нашей работе, и составил у пациентов с мигренью $38,4 \pm 10,7$ лет; с ГБН $40,7 \pm 14,7$ лет; с ГБН и мигренью $38,5 \pm 11,9$ лет [32, 54].

В. Ojeda et al. доказали ассоциацию нарушений сна с болью, депрессией и тревогой, а также причинно-следственную связь между хронической болью и дефицитом сна [106, 158]. Расстройства сна является одним из факторов риска хронической боли. Проспективное исследование хронобиологии мигрени показало, что более половины приступов у пациентов возникала в ранние утренние часы, нарушая сон. У пациентов с мигренью нарушения сна не только часто отмечаются как триггеры приступов (49,8% случаев), но и являются фактором хронификации заболевания [159].

По результатам исследования M.E. Bigal et al., у 60,5% из 1750 пациентов, страдающих мигренью, были выявлены различные варианты нарушений сна: короткая продолжительность сна, длительное засыпание, дневная сонливость, низкое качество сна, применение снотворных [106, 253]. Данные полисомнографии подтверждают сокращение продолжительности сна среди пациентов с мигренью и ГБН, нарушение фаз медленного и быстрого сна при мигрени, а по данным электроэнцефалографии выявлено изменение бета-ритма в ночное время перед приступом мигрени, сопровождающееся снижением кортикальной активности [106, 254].

В другом исследовании был проведен анализ полисомнографических данных пациентов с мигренью и без ГБ, который показал, что нарушение дыхания во сне чаще (56,6%) встречалось при мигрени по сравнению с пациентами без ГБ [106, 255]. Было отмечено, что механизмы, лежащие в основе нарушений сна, расстройств эмоционального круга, а также ГБ, являются результатом общих социально-демографических характеристик, поведенческих паттернов, вегетативной дисрегуляции, а анатомические субстраты для сна и ГБ в головном мозге перекрываются, как и физиологические пути, включающие дофамин, орексин и мелатонин [106, 256].

Эмоциональные и диссомнические нарушения являются частыми коморбидными патологиями как при ХИГМ, так и ГБ, негативно влияя на их течение и ухудшая прогноз пациентов, особенно пожилого возраста. Тревога и депрессия являются независимыми факторами риска хронификации цефалгий [106, 160]. Принимая во внимание риски ментальных расстройств в популяции пациентов старшей возрастной категории с ХИГМ, важно учитывать их в качестве вмешивающихся факторов в результирующее когнитивное снижение и оценку ГБ.

Влияние головной боли на повседневную жизненную активность пациентов с ХИГМ

Мы установили, что ГБ оказывала влияние на ПЖА пациентов с ХИГМ в различной степени. Очень сильное влияние цефалгии на ПЖА чаще встречалось среди пациентов, страдающих сочетанием ГБН и мигрени – в 80,0% случаев, мигренью – в 60,0% и в 44,4% диагностировано у пациентов с ЦГБ. Среди пациентов с ГБА, в равной степени установлено умеренное и существенное влияние цефалгии на повседневную активность (42,9%), а вот при ГБН влияние от незначительного до очень сильного зафиксировано примерно в равном количестве случаев (очень сильное – 28,6%, умеренное – 28,6%, существенное – 25,0%, незначительное – 17,9%). Степень влияния ГБ на ПЖА пациентов прямо пропорционально коррелировала с интенсивностью цефалгии [54].

Полученные в ходе нашей работы результаты согласуются с рядом других исследований. Так, S.C. Vera et al., исследуя влияние ГБ у пациентов с мигренью и ГБН, выявили значительное ухудшение качества жизни по всем показателям по сравнению с контрольной группой без ГБ [54]. У пациентов с мигренью средний балл по опроснику НІТ-6 составил $56,73 \pm 7,49$, у пациентов с ГБН – $54 \pm 8,60$ балла, что было интерпретировано как существенное и умеренное влияние ГБ на ПЖА исследуемых [54, 257]. Очень сильное или существенное влияние на повседневное функционирование имели 60% пациентов с мигренью и 47,7% с ГБН [257]. Аналогично этим наблюдениям Н.Е. Shin et al. обнаружили, что 68% пациентов с

мигренью страдают от умеренного или сильного влияния ГБ на повседневную активность [54, 258].

В крупном исследовании, проведенном во Франции, среди 2537 исследуемых пациентов 52,2% страдали мигренью, 33,7% был установлен диагноз атипичной мигрени и 14,1% исследуемых имели другие формы ГБ [54]. Средний балл по опроснику НПТ-6 для всех 3х групп составил 61,1 ($\pm 7,0$), при этом при мигрени 62,7 ($\pm 6,1$), при атипичной мигрени 61,6 ($\pm 6,7$), при других формах ГБ 54,3 ($\pm 7,1$). В группе пациентов с мигренью была выявлена наибольшая доля пациентов – 75%, страдающих от очень сильного влияния ГБ на ПЖА, 14% имели существенное и 8% умеренное влияние, в то время как в группе пациентов с другими видами ГБ преобладало умеренное влияние ГБ (34%), а от сильного и незначительного влияния страдало примерно равное количество пациентов (26% и 23% соответственно). F. Nachit-Ouinekh et al. установили, что у 89% пациентов с мигренью и у 43% пациентов с другими эпизодическими ГБ наблюдалось сильное или существенное влияние на функционирование в повседневной жизни [54, 259]. Эти данные подтверждают высокую степень влияния первичных цефалгий на жизненную активность пациентов и соотносятся с результатами нашего исследования [54].

Приверженность к терапии пациентов с ХИГМ и головной болью

Другим важным фактором течения хронических ЦВЗ является приверженность к терапии [54]. По данным S.H Simpson. et al., к выполнению лечебных рекомендаций привержены только половина пациентов, имеющих хронические заболевания [260]. Согласно нашим результатам среди пациентов, страдающих ХИГМ и ГБ к терапии, ранее назначенной по поводу сосудистых факторов риска (АГ, СД, ГХ, МА), были привержены 35,9%, а среди пациентов без ГБ наблюдался более высокий комплаенс – 57,5%.

Отсутствие метода золотого стандарта в оценке приверженности пациентов к лечению, может обосновывать использование различных шкал и опросников для оценки комплаентности, создавая сложности в сопоставлении результатов [261].

По данным L. Osterberg et al., уровень приверженности к лечению при хронических заболеваниях колеблется в диапазоне от 43% до 78% [262]. Крупный метаанализ по изучению приверженности к терапии при сердечно-сосудистых заболеваниях в европейских странах также показал крайне низкий уровень приверженности к назначенному лечению – около 40% [263]. Результаты лечения АГ, одного из основных сосудистых факторов риска ХИГМ, показали, что от 43% до 66% пациентов не соблюдают рекомендации врача [264], а через 12 месяцев от 40% до 65% пациентов с АГ прекращают начатое медикаментозное лечение [265–267]. Имеются данные, что с увеличением возраста наблюдается снижение приверженности и времени нахождения на антигипертензивной терапии. Факторами, объясняющими указанную тенденцию, исследователи считают полиморбидный статус, который распространен в группе пожилых пациентов и который значительно повышает лекарственную нагрузку на пациента, а также имеющийся тренд к увеличению распространенности когнитивной дисфункции, повышающей вероятность самостоятельной отмены лекарственной терапии более чем в 2 раза, по сравнению с лицами моложе 60 лет, и депрессии, риск развития которой увеличивается на 37–46% в более пожилой популяции пациентов с АГ [268–271].

На более пожилой возраст как фактор низкой приверженности также указывают результаты российского исследования, проведенного среди пациентов с АГ в Тюменской области, в котором возраст старше 65 лет выявлен как предиктор снижения комплаентности к терапии [271]. Эти показатели соотносятся с полученными результатами в нашем исследовании.

Однако, результаты анализа данных шведской когорты пациентов с АГ (n=5225) демонстрируют обратные результаты. Через 2 года наблюдения приверженность к антигипертензивной терапии у лиц старше 60 лет была значимо выше, по сравнению с пациентами более молодого возраста – от 30 до 49 лет, и

составила около 70% [272]. Наблюдательное исследование ПРИОРИТЕТ, изучавшее приверженность к терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, показало, что 37,5% исследуемых к моменту включения в программу назначенное лечение статинами не принимали. Авторы рассматривают данную комплаентность низкой и одной из причин этого отмечают то, что многие атеросклеротические заболевания до развития осложнений протекают мало- или бессимптомно, эффект статинов пациентами субъективно не ощущается, а терапия требует неограниченно долгого приема этих препаратов [261].

В нашем исследовании, помимо ХИГМ пациенты основной группы страдали ГБ, которая также может вносить вклад в комплаентность. Так, в исследовании Н.А. Ковальчук выявлено, что среди пациентов с мигренью приверженность к терапии не является оптимальной, а доля пациентов, соблюдающих рекомендации, составляет менее половины [54, 273]. Другим фактором, вероятно, снижающим приверженность к терапии является старение, которое само по себе ассоциировано с увеличением распространенности коморбидных состояний [274], обуславливая полипрагмазию, которая становится все более распространенным явлением, достигая по некоторым данным 44% [275].

Таким образом, среди пациентов в нашем исследовании отмечались факторы, обуславливающие низкую приверженность к терапии: пожилой возраст, наличие когнитивных нарушений, боль, полипрагмазия, необходимость принимать многие из препаратов пожизненно. Приверженность к терапии у пациентов с ХИГМ и ГБ оказалась статистически ниже, чем у исследуемых, не страдающих ГБ, свидетельствуя о влиянии цефалгии на уровень комплаенса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХИГМ является одним из наиболее распространенных заболеваний, особенно в старшей возрастной группе, диагностируемых в Российской Федерации. Одной из частых жалоб, предъявляемой пациентами, является ГБ, зачастую расцениваемая как основное клиническое проявление ХИГМ. Существующие трудности клинической оценки цефалгического синдрома у пациентов с ХИГМ, а также ошибочная трактовка ГБ в рамках проявлений этой хронически протекающей сосудистой патологии приводят к низкому уровню диагностики цефалгии и, как следствие, к неэффективной терапии. В настоящей работе проведено комплексное сопоставление клинико-неврологических, нейропсихологических и нейровизуализационных характеристик пациентов с ХИГМ в зависимости от наличия ГБ, что позволило уточнить роль цефалгии в течении и прогрессировании ХИГМ.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у подавляющего большинства пациентов с ХИГМ, предъявляющих жалобы на ГБ, цефалгия имеет первичный характер (75%), вторичные формы диагностированы лишь у каждого четвертого пациента. При этом правильная верификация типа ГБ в рутинной практике значительно снижена, верный диагноз был установлен лишь у 15,6% пациентов до включения в исследование, что требует повышения качества диагностических подходов к пациентам с ХИГМ.

Одним из важных результатов работы было выявление ассоциации ГБ с более низкими показателями когнитивных функций у пациентов с ХИГМ: УКН встречались достоверно чаще, чем у пациентов без ГБ (75,0% vs 54,5%) и имели большую выраженность (медиана по MoCA составила 21 и 26 баллов, соответственно), при этом степень когнитивного снижения прямо пропорционально коррелировала с интенсивностью ГБ. Это позволяет рассматривать ГБ как самостоятельный фактор риска усугубления главного клинического коррелята ХИГМ – когнитивных нарушений. По данным нейровизуализационного анализа была выявлена ассоциация между наличием ГБ у

пациентов с ХИГМ и более выраженным поражением белого вещества головного мозга – ГИБВ 3-й степени по шкале Fazekas, что даёт основание предположить, что наличие ГБ может способствовать дальнейшему прогрессированию ХИГМ.

Согласно полученным нами данным, пациенты с ХИГМ и ГБ отличаются более тяжелым сосудистым профилем: у них достоверно чаще встречаются АГ 3 степени и атеросклеротическое асимптомное стенозирование БЦА. Причина данной ассоциации также представляет высокий интерес и может быть обусловлена как воздействием ГБ, так и наличием общих патогенетических сосудистых механизмов. Также, особого внимания заслуживает высокая коморбидность данной категории пациентов с тревожными (70,3%) и диссомническими (71,9%) расстройствами. Данные нарушения, являясь независимыми факторами хронификации боли и ухудшения качества жизни, требуют обязательной коррекции в комплексной терапии пациентов с ХИГМ и ГБ.

В данной работе количественно оценено влияние ГБ на повседневную активность пациентов с ХИГМ, при этом установлено, что степень влияния на ПЖА прямо пропорционально коррелирует с интенсивностью боли. Полученные данные обосновывают необходимость активного выявления и лечения ГБ для улучшения качества жизни и сохранения функциональной активности пациентов пожилого возраста.

С другой стороны, крайне важным является выявление низкой приверженности к терапии у пациентов с ХИГМ и ГБ (35,9% vs 57,5%). Неэффективность традиционной нейрометаболической терапии на течение ГБ создаёт предпосылки для снижения приверженности к лечению основного заболевания. Низкий комплаенс в сочетании с КН, полиморбидностью, полипрагмазией и возможными эмоциональными расстройствами создает высокий риск неэффективности лечения как самой цефалгии, так и основного сосудистого заболевания, что показывает необходимость разработки специальных программ для повышения приверженности к лечению для данной категории больных.

Таким образом, проведенное исследование внесло вклад в понимание как клинических, так и патофизиологических ассоциаций между ХИГМ и ГБ, и

подтвердило необходимость рассматривать цефалгию у пациентов с хроническим ЦВЗ как самостоятельную коморбидную нозологию. Тесная взаимосвязь цефалгических проявлений с ключевыми маркерами ХИГМ, такими как нейровизуализационные изменения и КН может указывать на возможное вовлечение нейрональных систем, обеспечивающих антиноцицептивные процессы в головном мозге, что может снижать порог манифестации ГБ или ее усугубление по мере прогрессирования заболевания. Эти взаимоотношения становятся более значимыми в условиях нарастания роли факторов риска ХИГМ, таких как АГ, атеросклероз и др. Последние, как известно, за счет метаболических, воспалительных и других механизмов обуславливают прогрессирование церебральных ишемических нарушений, но также могут вносить самостоятельный вклад в формирование как КН, так и цефалгических проявлений.

Полученные нами результаты подтверждают многообразие взаимоотношений ГБ с хронической сосудистой патологией мозга. Верификация формы ГБ является важной с точки зрения определения приоритетов диагностики и лечения. Подход к терапии пациентов с ХИГМ и ГБ должен быть индивидуальным, основываться на учете всех жалоб, выявлении сопутствующих расстройств, учитывать сниженные когнитивные функции и низкую приверженность к терапии для улучшения дальнейшего прогноза и повышения качества жизни пациентов данной категории.

ВЫВОДЫ

1. Фенотипическая структура головной боли у пациентов с ХИГМ в 75% представлена первичными формами головной боли, в 25% – вторичными. Среди первичной головной боли в 43,8% случаев верифицирована головная боль напряжения, в 23,4% – мигрень, в 7,8% – сочетание головной боли напряжения и мигрени. Среди вторичных форм головной боли у 14,1% пациентов диагностирована цервикогенная головная боль, у 10,9% – головная боль, ассоциированная с синдромом апноэ во сне. У 12,5% пациентов с первичной головной болью выявлена лекарственно индуцированная головная боль.

2. Среди сосудистых факторов риска у пациентов с ХИГМ и головной болью отмечается преобладание артериальной гипертензии 3 степени (48,4% vs 24,2%, $p=0,024$) в сочетании с асимптомным атеросклеротическим стенозом брахиоцефальных артерий до 50% (73,4% vs 48,5%, $p=0,041$). У пациентов с ХИГМ и головной болью гиперинтенсивность белого вещества 3 степени по шкале Fazekas встречается чаще (37,5%), чем в группе сравнения (18,2%, $p=0,031$).

3. У пациентов с ХИГМ и головной болью чаще встречались умеренные когнитивные нарушения (75,0%), чем у пациентов без головной боли (54,5% $p=0,041$). Результаты когнитивного тестирования в основной группе обратно пропорционально коррелировали с выраженностью цефалгии ($p=0,034$; $\rho=-0,266$). Пациенты, страдающие ХИГМ и головной болью продемонстрировали низкую приверженность к терапии, назначенной по поводу основных факторов риска (35,9%), среди пациентов без цефалгии наблюдался более высокий комплаенс (57,5%, $p=0,042$).

4. Пациенты, страдающие ХИГМ и головной болью, отличаются от группы сравнения преобладанием тревоги (70,3% vs 48,5%, $p=0,036$) и нарушений сна (71,9% vs 51,5%, $p=0,049$).

5. Очень сильное влияние цефалгии на повседневную жизненную активность чаще встречается среди пациентов с ХИГМ, страдающих сочетанием головной боли напряжения и мигрени (80,0% случаев), мигренью (60,0%), цервикогенной

головной болью (44,4%). Среди пациентов с головной болью, ассоциированной с апноэ сна, в равной степени установлено умеренное и существенное влияние цефалгии на повседневную активность (42,9%). При головной боли напряжения влияние от незначительного до очень сильного зафиксировано в равном количестве случаев (очень сильное – 28,6%, умеренное – 28,6%, существенное – 25%, незначительное – 17,9%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ХИГМ и жалобами на головную боль необходимо проводить тщательный сбор анамнестических данных в отношении цефалгии для своевременной диагностики и правильной трактовки фенотипа головной боли в соответствии с критериями МКГБ-3.

2. В лечении пациентов с ХИГМ и головной болью целесообразно учитывать у данной категории больных высокую распространенность таких сосудистых факторов риска как артериальная гипертензия 3 степени и асимптомный стеноз брахиоцефальных артерий с целью разработки наиболее полной и эффективной стратегии диагностики и лечения.

3. Пациенты с ХИГМ и ГБ должны подвергаться более тщательному скринингу на эмоциональные и диссомнические нарушения с целью их своевременной коррекции.

4. При назначении терапии пациентам с ХИГМ и ГБ следует учитывать сниженную приверженность к терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга

ЦВЗ – цереброваскулярное заболевание

КН – когнитивные нарушения

СКН – сосудистые когнитивные нарушения

МРТ – магнитно-резонансная томография

ЦМА – церебральная микроангиопатия

ЦБМС – церебральная болезнь мелких сосудов

ГБ – головная боль

АГ – артериальная гипертензия

СД – сахарный диабет

ГХ – гиперхолестеринемия

МА – мерцательная аритмия

DSM-5 – Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition

VASCOG – the International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders

ВАШ – Визуальная аналоговая шкала боли

MoCA – Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций)

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale (Госпитальная шкала тревоги и депрессии)

MMAS-4 – 4-item Morisky Medication Adherence Scale (Шкала Мориски–Грин)

НИТ-6 – Headache Impact Test (Индекс влияние головной боли на повседневную жизненную активность)

LDQ – Leeds Dependence Questionnaire (Лидский опросник зависимости)

УЗИ – ультразвуковое исследование

ВСА – внутренняя сонная артерия

БЦА – брахиоцефальные артерии

ЭКГ – электрокардиограмма

ГП – гиполипидемические препараты

NASCET – North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
CADASIL – Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными ишемическими инсультами и лейкоэнцефалопатией)
МКГБ-3 – Международная классификация головной боли 3-го пересмотра
МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра
УКН – умеренные когнитивные нарушения
ГИБВ – гиперинтенсивность белого вещества
КТ – компьютерная томография
STRIVE – Standards for reporting vascular changes on neuroimaging
ЦГБ – цервикогенная головная боль
ГБА – головная боль, ассоциированная с апноэ сна
ЛИГБ – лекарственно-индуцированная головная боль
ГБН – головная боль напряжения
ОП – обезболивающие препараты
ОР – относительный риск
ОШ – отношение шансов
MELAS – Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes
САД – систолическое артериальное давление
ДАД – диастолическое артериальное давление
ЛКН – легкие когнитивные нарушения
ДИ – доверительный интервал
ПЖА – повседневная жизненная активность

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гусев, Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – Москва: Медицина, 2001. – 328 с.
2. Гусев, Е.И. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга / Е.И. Гусев, А.С. Чуканова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115. – № 3. – С. 4-8.
3. Шишкова, В.Н. Хроническая ишемия головного мозга и головная боль у пациентов в практике терапевта / В.Н. Шишкова, Т.В. Адашева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13. – № 1. – С. 131-137.
4. Гусев, Е.И. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях / Е.И. Гусев, А.Н. Боголепова. – Москва: МЕДпресс-информ, 2013.
5. Яхно, Н.Н. Сосудистые когнитивные расстройства / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров // РМЖ. – 2005. – № 12. – С. 789.
6. Влияние возраста, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на легкое когнитивное снижение в среднем, пожилом и старческом возрасте / Н.Н. Яхно, Н.Н. Коберская, В.В. Захаров [и др.] // Неврологический журнал. – 2018. – Т. 23. – № 6. – С. 309-315.
7. Захаров, В.В. Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения / В.В. Захаров // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – Т. 4. – № 2. – С. 16-21.
8. Дамулин, И.В. Когнитивные расстройства сосудистого генеза: патогенетические, клинические и терапевтические аспекты / И.В. Дамулин // Нервные болезни. – 2012. – № 4. – С. 14-20.
9. Iadecola, C. The pathobiology of vascular dementia / C. Iadecola // Neuron. – 2013. – Vol. 80. – P. 844-866.
10. Pantoni, L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges / L. Pantoni // Lancet Neurol. – 2010. – Vol. 9. – № 7. – P. 689-701.

11. Парфенов, В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства / В.А. Парфенов. – Москва: ИМА-ПРЕСС, 2017. – 128 с.
12. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии / А.А. Кулеш, А.Ю. Емелин, А.Н. Боголепова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13. – № 1. – С. 4-12.
13. Dichgans, M. Vascular Cognitive Impairment / M. Dichgans, D. Leys // *Circ Res*. – 2017. – Vol. 120. – № 3. – P. 573-591.
14. Парфенов, В.А. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) / В.А. Парфенов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – Т. 11. – № 3S. – С. 61-67.
15. Гришина, Д.А. Вопросы диагностики и лечения умеренных когнитивных расстройств / Д.А. Гришина, А.Б. Локшина // *Медицинский Совет*. – 2022. – № 21. – С. 46-53.
16. Боголепова, А.Н. Когнитивные и эмоциональные нарушения у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью / А.Н. Боголепова // *Медицинский совет*. – 2020. – № 8. – С. 29-37.
17. Wardlaw, J.M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging / J.M. Wardlaw, C. Smith, M. Dichgans // *Lancet Neurol*. – 2013. – Vol. 12. – P. 483-497.
18. Charidimou, A. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts / A. Charidimou, L. Pantoni, S. Love // *Int J Stroke*. – 2016. – Vol. 11. – № 1. – P. 6-18.
19. Добрынина, Л.А. Нейроваскулярное взаимодействие и церебральная перфузия при старении, церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера / Л.А. Добрынина // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2018. – Т. 12 (Специальный выпуск). – С. 87-94.
20. Парфенов, В.А. Ведение пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в амбулаторной практике / В.А. Парфенов, Д.В. Неверовский // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – № 1. – С. 37-42.

21. Платов, М.П. Головная боль у пожилых пациентов с хронической ишемией головного мозга: диагностика и лечение на амбулаторно-поликлиническом этапе / М.П. Платов, О.В. Косивцова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т. 10. – № 1. – С. 102-106.
22. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью / В.А. Головачева, В.А. Парфенов, Г.Р. Табеева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117. – № 2. – С. 4-9.
23. Табеева, Г.Р. Головная боль и цереброваскулярные заболевания / Г.Р. Табеева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121. – №2. – С. 114-121.
24. Парфенов, В.А. Хроническая мигрень в пожилом возрасте / В.А. Парфенов, К.А. Пожидаев // Клиническая геронтология. – 2019. – № 5–6.
25. Айзенберг, И.В. Головная боль у пожилых / И.В. Айзенберг // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2012. – Т. 112. – № 10-2. – С. 39-44.
26. Vuralli, D. Cognitive dysfunction and migraine / D. Vuralli, C. Ayata, H. Bolay // J Headache Pain. – 2018. – Vol. 19. – P. 109.
27. Magalhães, J.E. Migraine and cerebrovascular diseases: Epidemiology, pathophysiological, and clinical considerations / J.E. Magalhães, P.A. Sampaio Rocha-Filho // Headache. – 2018. – Vol. 58. – № 8. – P. 1277-1286.
28. Головачева, В.А. Когнитивные жалобы и нарушения у пациентов с хронической ежедневной головной болью / В.А. Головачева, В.А. Парфенов, А.А. Головачева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Т. 9. – № 4. – С. 55-59.
29. Cerebral Small-Vessel Disease and Risk of Incidence of Depression: A Meta-Analysis of Longitudinal Cohort Studies / Y. Fang, T. Qin, W. Liu [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2020. – Vol. 9. – № 15. – Art. e016512.
30. Cerebrovascular dysfunction with stress and depression / E. Burrage, K.L. Marshall, N. Santanam [et al.] // Brain Circ. – 2018. – Vol. 4. – № 2. – P. 43-53.

31. Vascular Effects on Depressive Symptoms in Cognitive Impairment / Y. Kim, H. Jang, S.J. Kim [et al.] // *J Alzheimers Dis.* – 2018. – Vol. 65. – № 2. – P. 597-605.
32. Headache, anxiety and depressive disorders: the HADAS study / E. Beghi, G. Bussone, D. D'Amico [et al.] // *J Headache Pain.* – 2010. – Vol. 11. – № 2. – P. 141-150.
33. Comorbidities of primary headache disorders: a literature review with meta-analysis / V. Caponnetto, M. Deodato, M. Robotti [et al.] // *J Headache Pain.* – 2021. – Vol. 22. – № 1. – P. 71.
34. Headache as a risk factor for dementia: a prospective population-based study / K. Hagen, E. Stordal, M. Linde [et al.] // *Cephalalgia.* – 2014. – Vol. 34. – № 5. – P. 327-335.
35. Increased Risk of Dementia in Patients with Tension-Type Headache: A Nationwide Retrospective Population-Based Cohort Study / F.C. Yang, T.Y. Lin, H.J. Chen [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11. – № 6. – Art. e0156097.
36. Primary headaches increase the risk of dementias: An 8-year nationwide cohort study / S.J. Kim, S.M. Park, H.J. Cho [et al.] // *PLoS One.* – 2022. – Vol. 17. – № 8. – Art. e0273220.
37. Intracranial abnormalities and headache: A population-based imaging study (HUNT MRI) / L.M. Honningsvåg, K. Hagen, A. Håberg [et al.] // *Cephalalgia.* – 2016. – Vol. 36. – № 2. – P. 113-121.
38. White matter hyperintensities and headache: A population-based imaging study (HUNT MRI) / L.M. Honningsvåg, A.K. Håberg, K. Hagen [et al.] // *Cephalalgia.* – 2018. – Vol. 38. – № 13. – P. 1927-1939.
39. Structural and Functional Brain Changes in Migraine / S. Ashina, E. Bentivegna, P. Martelletti [et al.] // *Pain Ther.* – 2021. – Vol. 10. – № 1. – P. 211-223.
40. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis / A. Bashir, R.B. Lipton, S. Ashina [et al.] // *Neurology.* – 2013. – Vol. 81. – P. 1260-1268.
41. Гринин, В.М. Демографическое старение в России на современном этапе / В.М. Гринин, Э.И. Шестемирова // *Вестник РАМН.* – 2015. – Т. 70. – № 3. – С. 348-354.

42. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Клинические рекомендации / Р.Г. Оганов, В.И. Симаненков, И.Г. Бакулин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18. – № 1. – С. 5-66.
43. Путилина, М.В. Коморбидность у пациентов пожилого возраста / М.В. Путилина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – № 5. – С. 106-111.
44. Клинические рекомендации. Старческая астения. МКБ-10: R-54. Возрастная группа: 60 лет и старше. – Москва, 2018. – 106 с.
45. Бойцов, С.А. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации / С.А. Бойцов, С.А. Шальнова, А.Д. Деев // Терапевтический архив. – 2020. – № 1. – С. 4-9.
46. Суслина, З.А. Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин. – Москва: МЕДпресс-информ, 2017. – 352 с.
47. Чухонцева, Е.С. Магнитно-резонансная диагностика хронической ишемии головного мозга ранней стадии с применением транскраниальной электростимуляции / Е.С. Чухонцева, Т.Г. Морозова, А.В. Борсуков // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т. 20. – № 2. – С. 47-53.
48. Добрынина, Л.А. Управляющие функции мозга: функциональная магнитно-резонансная томография с использованием теста Струпа и теста серийного счета про себя у здоровых добровольцев / Л.А. Добрынина, З.Ш. Гаджиева, С.Н. Морозова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – № 11. – С. 64-71.
49. Суслина, З.А. Сосудистая патология головного мозга: итоги и перспективы / З.А. Суслина // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2007. – Т. 1. – № 1. – С. 10-16.

50. Кулеш, С.Д. Пятилетняя выживаемость после мозгового инсульта / С.Д. Кулеш, С.А. Лихачев, Н.А. Филина // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2012. – Т. 6. – № 1. – С. 14-19.
51. Антипенко, Е.А. Хроническая ишемия головного мозга: современное состояние проблемы / Е.А. Антипенко, А.В. Густов // *Медицинский совет*. – 2016. – № 19. – С. 38-43.
52. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study / F.E. De Leeuw, J.C. de Groot, E. Achten [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2001. – Vol. 70. – № 1. – P. 9-14.
53. Prevalence and Risk Factors of Cerebral Small Vessel Disease in a Chinese Population-Based Sample / F. Han, F.F. Zhai, Q. Wang [et al.] // *J Stroke*. – 2018. – Vol. 20. – № 2. – P. 239-246.
54. Вершута, В.А. Взаимосвязь традиционных факторов риска сосудистых когнитивных нарушений с развитием цефалгического синдрома и влияние головной боли на повседневную жизненную активность пациентов / В.А. Вершута, О.Н. Воскресенская, Г.Р. Табеева // *Consilium Medicum*. – 2025. – Т. 27. – № 11. – С. 646-651.
55. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. Lozano, M. Naghavi, K. Foreman [et al.] // *Lancet*. – 2013. – Vol. 380. – P. 2095-2128.
56. Perivascular Spaces, Glymphatic Dysfunction, and Small Vessel Disease / H. Mestre, S. Kostrikov, R.I. Mehta [et al.] // *Clin Sci (Lond)*. – 2017. – Vol. 131. – № 17. – P. 2257-2274.
57. Левин, О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность? / О.С. Левин // *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. – 2012. – № 3. – С. 40-46.
58. Захаров, В.В. Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии / В.В. Захаров, А.Б. Локшина // *РМЖ*. – 2009. – № 20. – С. 13-25.

59. Association between stroke and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis / J. Zhou, J.T. Yu, H.F. Wang [et al.] // *J Alzheimers Dis.* – 2015. – Vol. 43. – № 2. – P. 479-489.
60. Воробьева, О.В. Хроническая ишемия головного мозга: от патогенеза к терапии (рекомендации неврологу амбулаторного звена) / О.В. Воробьева // *РМЖ. Медицинское обозрение.* – 2018. – № 5. – С. 26-31.
61. Выживаемость, изменения когнитивных функций и состояния головного мозга у пациентов с церебральной микроангиопатией (болезнью мелких сосудов): 5-летнее наблюдение / Л.А. Добрынина, З.Ш. Гаджиева, Е.И. Кремнева [и др.] // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2022. – Т. 16. – №4. – С. 18-28.
62. Miche, J-P. Is It Possible to Delay or Prevent Age-Related Cognitive Decline? / J-P. Miche // *Korean J Fam Med.* – 2016. – Vol. 37. – № 5. – P. 263-266.
63. Iadecola, C. Neurovascular and Cognitive Dysfunction in Hypertension / C. Iadecola, R.F. Gottesman // *Circ Res.* – 2019. – Vol. 124. – № 7. – P. 1025-1044.
64. Heart disease and stroke statistics—2021 update: a report from the American Heart Association / S.S. Virani, A. Alonso, H.J. Aparicio [et al.] // *Circulation.* – 2021. – Vol. 143. – № 8. – P. e254-e743.
65. Чазова, И.Е. Артериальная гипертензия: от А.Л. Мясникова до наших дней / И.Е. Чазова // *Consilium Medicum.* – 2014. – № 12. – С. 5-9.
66. Путилина, М.В. Роль артериальной гипертензии в развитии хронического нарушения мозгового кровообращения / М.В. Путилина // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2014. – Т. 114. – № 9. – С. 124-128.
67. Age, hypertension and lacunar strokes are the major determinants of the severity of age-related white matter changes. The LADIS study / A.M. Basile, L. Pantoni, G. Pracucci [et al.] // *Cerebrovasc Dis.* – 2006. – Vol. 21. – № 5–6. – P. 315-322.
68. Tadic, M. Hypertension and cognitive dysfunction in elderly: blood pressure management for this global burden / M. Tadic, C. Cuspidi, D. Hering // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2016. – Vol. 16. – P. 208.

69. Иванов, М.В. Показатели эндотелиальной дисфункции и апоптоза при хронической ишемии головного мозга, обусловленной артериальной гипертензией / М.В. Иванов, О.Н. Воскресенская, Н.Б. Захарова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т. 109. – № 9. – С. 71-72.
70. Хасанова, Д.Р. Значение атеросклеротического стенозирующего поражения брахиоцефальных артерий в формировании когнитивных нарушений / Д.Р. Хасанова, Ю.В. Житкова, А.А. Гаспарян // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Т. 7. – №1. – С. 43-48.
71. Церебральный атеросклероз: роль в развитии инсульта и хронической цереброваскулярной патологии / А. С. Литвиненко, Е. Е. Васенина, О. С. Левин [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2025. – Т. 21. – № 43. – С. 32-38.
72. Церебральная гемодинамика и состояние когнитивных функций у пациентов с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий / А.В. Мушба, А.А. Цветкова, Е.Т. Денисенко-Канкия [и др.] // Материалы конгресса, посвященного Всемирному дню инсульта. – Москва, 2017. – С. 608-609.
73. Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease / S.C. Johnston, E.S. O'Meara, T.A. Manolio [et al.] // Ann Intern Med. – 2004. – Vol. 140. – № 4. – P. 237-247.
74. Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: The Tromso Study / E.B. Mathiesen, K. Waterloo, O. Joakimsen [et al.] // Neurology. – 2004. – Vol. 62. – № 5. – P. 695-701.
75. Carotid intimal medial thickness predicts cognitive decline among adults without clinical vascular disease / C.R. Wendell, A.B. Zonderman, E.J. Metter [et al.] // Stroke. – 2009. – Vol. 40. – № 10. – P. 3180-3185.
76. Association between Carotid Artery Stenosis and Cognitive Impairment in Stroke Patients: A Cross-Sectional Study / W. Yue, A. Wang, R. Zhu [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11. – № 1. – Art. e0146890.
77. Трусова, Н.А. Дисциркуляторная энцефалопатия - letzte Wiese отечественной ангионеврологии / Н.А. Трусова, Н.О. Левина, О.С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2016. – № 2. – С. 11-17.

78. Фатеева, В.В. Маркеры эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии мозга / В.В. Фатеева, О.В. Воробьева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117. – № 4. – С. 107-111.
79. Хроническая ишемия головного мозга – от правильной диагностики к адекватной терапии / С.Н. Выговская, М.Б. Нувахова, А.Ю. Дорогинина [и др.] // РМЖ. – 2015. – № 12. – С. 694-697.
80. Чуканова, Е.И. Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга / Е.И. Чуканова, А.С. Чуканова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119. – № 9. – С. 39-45.
81. Захаров, В.В. Диагностика и лечение хронической ишемии головного мозга (клинический разбор) / В.В. Захаров, Н.В. Вахнина // Медицинский Совет. – 2018. – № 18. – С. 44-49.
82. Максудов, Г.А. Дисциркуляторная энцефалопатия / Г.А. Максудов // Сосудистые заболевания нервной системы. – Москва, 1975. – С. 501-512.
83. Шмидт, Е.В. Дисциркуляторная энцефалопатия / Е.В. Шмидт, Д.К. Лунев, Н.В. Верещагин // Сосудистые заболевания головного и спинного мозга. – Москва, 1976. – С. 227-244.
84. Яхно, Н.Н. Сравнительный анализ клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения / Н.Н. Яхно, О.С. Левин, И.В. Дамулин // Неврологический журнал. – 2001. – Т. 6. – № 3. – С. 10-19.
85. Nachinski, V. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies / V. Nachinski, J.V. Bowler // Neurology. – 1993. – Vol. 43. – P. 2159-2160.
86. Вершута, В.А. Головная боль и когнитивные нарушения у пациентов с хронической ишемией головного мозга / В.А. Вершута, О.Н. Воскресенская, Г.Р. Табеева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2025. – Т. 125. – № 12. – С. 78-81.

87. Evidence for cortical "disconnection" as a mechanism of age-related cognitive decline / M. O'Sullivan, D.K. Jones, P.E. Summers [et al.] // *Neurology*. – 2001. – Vol. 57. – P. 632-638.
88. Нейропсихологический профиль и факторы сосудистого риска у больных с церебральной микроангиопатией / Л.А. Добрынина, З.Ш. Гаджиева, Л.А. Калашникова [и др.] // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2018. – Т. 12. – № 4. – С. 5-15.
89. Боголепова, А. Н. Когнитивные нарушения при сосудистых заболеваниях головного мозга / А. Н. Боголепова, Э. А. Мхитарян, О. С. Левин // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2024. – Т. 124. – № 4. – Вып. 2. – С. 12-16.
90. Шварева, И.С. Головные боли при гипертонической болезни / И.С. Шварева, В.В. Алексеев, Н.Н. Яхно // *Биомедицинские технологии и радиоэлектроника*. – 2002. – № 8. – С. 4-10.
91. Головная боль у больных артериальной гипертонией / В.В. Алексеев, И.С. Шварева, В.А. Парфенов [и др.] // *Клиническая геронтология*. – 2001. – № 5. – С. 3-9.
92. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. – 5th ed. – American Psychiatric Association, 2013.
93. Захаров, В.В. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты / В.В. Захаров, Т.Г. Вознесенская. – Москва: МЕДпресс-информ, 2013. – 320 с.
94. Prevalence of cognitive impairment in individuals aged over 65 in an urban area: DERIVA study / E. Rodríguez-Sánchez, S. Mora-Simón, M.C. Patino-Alonso [et al.] // *BMC Neurol*. – 2011. – Vol. 11. – P. 147.
95. Prevalence and incidence of cognitive impairment in an elder Portuguese population (65–85 years old) / R. Pais, L. Ruano, C. Moreira [et al.] // *BMC Geriatr*. – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 470.
96. The prevalence of mild cognitive impairment in diverse geographical and ethnocultural regions: the COSMIC collaboration / P.S. Sachdev, D.M. Lipnicki, N.A. Kochan [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10. – № 11. – Art. e0142388.

97. Incidence of dementia in mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study / O.L. Lopez, L.H. Kuller, J.T. Becker [et al.] // *Arch Neurol.* – 2007. – Vol. 64. – № 3. – P. 416-420.
98. The Gothenburg MCI study: design and distribution of Alzheimer's disease and subcortical vascular disease diagnoses from baseline to 6-year follow-up / A. Wallin, A. Nordlund, M. Jonsson [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2016. – Vol. 36. – № 1. – P. 114-131.
99. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией / Ю.А. Старчина, В.А. Парфенов, И.Е. Чазова [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2008. – Т. 108. – № 4. – С. 19-23.
100. 2001–2011: A decade of the LADIS (leukoaraiosis and DISability) study: What have we learned about white matter changes and small-vessel disease? / LADIS Study Group, A. Poggesi, L. Pantoni, D. Inzitari [et al.] // *Cerebrovasc Dis.* – 2011. – Vol. 32. – № 6. – P. 577-588.
101. Mechanisms of cognitive impairment in cerebral small vessel disease: multimodal MRI results from the St George's cognition and neuroimaging in stroke (SCANS) study / A.J. Lawrence, B. Patel, R.G. Morris [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8. – Art. e61014.
102. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement / P. Sachdev, R. Kalaria, J. O'Brien [et al.] // *Alzheimer Dis Assoc Disord.* – 2014. – Vol. 28. – № 3. – P. 206-218.
103. Cognitive function in late life depression: relationships to depression severity, cerebrovascular risk factors and processing speed / Y.I. Sheline, D.M. Barch, K. Garcia [et al.] // *Biol Psychiatry.* – 2006. – Vol. 60. – № 1. – P. 58-65.
104. Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging / W.T. Longstreth, A.M. Arnold, N.J. Beauchamp [et al.] // *Arch Neurol.* – 2000. – Vol. 57. – № 10. – P. 1478-1484.
105. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association / P.B. Gorelick, A. Scuteri, S.E. Black [et al.] // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42. – P. 2672-2713.

106. Вершута, В.А. Эмоциональные и диссомнические нарушения у пациентов с головной болью при хронической ишемии головного мозга / В.А. Вершута, О. Н. Воскресенская, Г.Р. Табеева // РМЖ. – 2025. – № 4. – С. 8-11.
107. Абраменко, Ю. В. Особенности личности, эмоциональных расстройств и адаптации мужчин и женщин пожилого возраста с хронической ишемией головного мозга / Ю. В. Абраменко, И. Н. Слюсарь, Т. А. Слюсарь // Медицинский алфавит. – 2021. – № 3. – С. 23-26.
108. Дюкова, Г. М. Депрессия у неврологических больных пожилого возраста: диагностика и лечение / Г. М. Дюкова // Клиническая геронтология. – 2008. – № 3. – С. 67-75.
109. Relationship between anxiety and cognitive performance in an elderly population with a cognitive complaint / F. Delphin-Combe, A. Bathsavanis, I. Rouch [et al.] // European Journal of Neurology. – 2016. – Vol. 23. – № 7. – P. 1210-1217.
110. Табеева, Г. Р. Когнитивные и некогнитивные расстройства у пациентов пожилого возраста, ассоциированные со стрессом / Г. Р. Табеева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – № 1. – С. 87-93.
111. Phobic anxiety in late-life in relationship to cognition and 5HTTLPR polymorphism / S. K. Schultz, D. J. Moser, J. R. Bishop [et al.] // Psychiatric Genetics. – 2005. – Vol. 15. – № 4. – P. 305-306.
112. Васенина, Е. Е. Тревога и другие аффективные расстройства в пожилом возрасте / Е. Е. Васенина // Медицинский совет. – 2025. – Т. 19. – № 22. – С. 105-112.
113. Late-onset depression / G. S. Alexopoulos, R. C. Young, B. S. Meyers [et al.] // Psychiatric Clinics of North America. – 1988. – Vol. 11. – № 1. – P. 101-115.
114. Differential relationships between apathy and depression with white matter microstructural changes and functional outcomes / M.J. Hollocks, A.J. Lawrence, R.L. Brookes [et al.] // Brain. – 2015. – Vol. 138. – Pt. 12. – P. 3803-3815.
115. Neuropsychiatric symptoms in Vascular Cognitive Impairment: a systematic review / C. Tiel, F.K. Sudo, G.S. Alves [et al.] // Dement Neuropsychol. – 2015. – Vol. 9. – № 3. – P. 230-236.

116. Relationship between late-life white matter changes and development of late life depressive symptoms: 3 years results from the LADIS study / A. Teodorczuk, M.G. Firbank, L. Pantoni [et al.] // *Psychol Med.* – 2010. – Vol. 40. – № 4. – P. 603-610.
117. Relationship between progression of brain white matter changes and late life depressive symptoms: 3 years results from the LADIS study / M.J. Firbank, A. Teodorczuk, M. van der Filler [et al.] // *Br J Psychiatr.* – 2012. – Vol. 201. – № 1. – P. 40-45.
118. Sneed, J.R. The vascular depression hypothesis: an update / J.R. Sneed, M.E. Culang-Reinlieb // *Am J Ger Psychiatry.* – 2011. – Vol. 19. – № 2. – P. 99-103.
119. Воробьева, О.В. Расстройство депрессивного спектра и качество жизни у пациентов с церебральной микроангиопатией / О.В. Воробьева, В.В. Фатеева // *Сеченовский вестник.* – 2020. – Т. 11. – №1. – С. 49-58.
120. Clinical characteristics of magnetic resonance imaging-defined subcortical ischemic depression / K.R. Krishnan, W.D. Taylor, D.R. McQuoid [et al.] // *Biol Psychiatry.* – 2004. – Vol. 55. – № 4. – P. 390-397.
121. Impact of cerebral white matter changes on functionality in older adults: An overview of the LADIS Study results and future directions / L. Pantoni, F. Fierini, A. Poggesi [et al.] // *Geriatr Gerontol Int.* – 2015. – Vol. 15. – Suppl. 1. – P. 10-16.
122. White matter signal abnormalities in normal individuals: correlation with carotid ultrasonography, cerebral blood flow measurements, and cerebrovascular risk factors / F. Fazekas, K. Niederkorn, R. Schmidt [et al.] // *Stroke.* – 1988. – Vol. 19. – № 10. – P. 1285-1288.
123. Debette, S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis / S. Debette, H.S. Markus // *BMJ.* – 2010. – Vol. 341. – Art. c3666.
124. Lazarus, R. White matter lesions on magnetic resonance imaging and their relationship with vascular risk factors in memory clinic attenders / R. Lazarus, R. Prettyman, G. Cherryman // *Int J Geriatr Psychiatry.* – 2005. – Vol. 20. – № 3. – P. 274-279.

125. Nuclear magnetic resonance image white matter lesions and risk factors for stroke in normal individuals / H. Lechner, R. Schmidt, G. Bertha [et al.] // *Stroke*. – 1988. – Vol. 19. – № 2. – P. 263-265.
126. Pantoni, L. *Cerebral Small Vessel Disease* / L. Pantoni, P.B. Gorelick. – 1st ed. – Cambridge: Cambridge University Press, 2014. – 360 p.
127. Presence and progression of white matter hyperintensities and cognition: a meta-analysis / R.P. Kloppenborg, P.J. Nederkoorn, M.I. Geerlings [et al.] // *Neurology*. – 2014. – Vol. 82. – № 23. – P. 2127-2138.
128. Incident lacunes influence cognitive decline: the LADIS study / H. Jokinen, A.A. Gouw, S. Madureira [et al.] // *Neurology*. – 2011. – Vol. 76. – № 22. – P. 1872-1878.
129. Heterogeneity in age-related white matter changes / R. Schmidt, H. Schmidt, J. Haybaeck [et al.] // *Acta Neuropathol*. – 2011. – Vol. 122. – P. 171-185.
130. Дамулин, И. В. Деменция вследствие поражения мелких церебральных сосудов: современные представления о патогенезе и терапии / И. В. Дамулин, Е. В. Екушева // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2014. – № 4. – С. 94-100.
131. Early cerebral small vessel disease and brain volume, cognition, and gait / E.E. Smith, M. O'Donnell, G. Dagenais [et al.] // *Ann Neurol*. – 2015. – Vol. 77. – № 2. – P. 251-261.
132. Диагностика и лечение хронической ишемии головного мозга / В.В. Захаров, Н.В. Вахнина, А.Г. Гоголева [и др.] // *Медицинский совет*. – 2020. – № 8. – С. 10-19.
133. Mortamais, M. Cerebral white matter hyperintensities in the prediction of cognitive decline and incident dementia / M. Mortamais, S. Artero, K. Ritchie // *Int Rev Psychiatry*. – 2013. – Vol. 25. – № 6. – P. 686-698.
134. Камчатнов, П.Р. Сложности диагностики цефалгического синдрома у больных с хроническими расстройствами мозгового кровообращения в амбулаторных условиях / П.Р. Камчатнов, А.В. Чугунов, З.Х. Осмаева // *Лечащий врач*. – 2019. – № 6. – С. 26.

135. The International Classification of Headache Disorders. – 3rd ed. (beta version). – 2013.
136. Осипова, В.В. Первичные головные боли: практическое руководство / В.В. Осипова, Г.Р. Табеева. – Москва: МИА, 2014.
137. Клинико-психологические и нейровизуализационные характеристики хронической головной боли напряжения у лиц пожилого возраста / Л. В. Чичановская, Т. А. Слюсарь, Т. М. Некрасова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2022. – № 1. – С. 54-59.
138. Dodick, D. W. Chronic daily headache / D. W. Dodick // New England Journal of Medicine. – 2006. – Vol. 354. – № 8. – P. 884.
139. The Paradoxical Significance of Headache in Hypertension / P.Y. Courand, M. Serraille, N. Girerd [et al.] // Am J Hypertens. – 2016. – Vol. 29. – № 9. – P. 1109-1116.
140. Парфенов, В.А. Неврологические аспекты оптимизации антигипертензивной терапии / В.А. Парфенов, А.А. Рыжак // Неврологический Журнал. – 2003. – № 2. – С. 26-29.
141. Headache and hypertension / P. Cortelli, D. Grimaldi, P. Guaraldi, G. Pierangeli // Neurol Sci. – 2004. – Vol. 25, Suppl. 3. – P. S132-S134.
142. Мамедова, З.Д. Головные боли у пациентов с артериальной гипертензией и гипертоническими кризами / З.Д. Мамедова, Т.Г. Фатеева, В.А. Парфенов // Неврологический Журнал. – 2013. – № 2. – С. 28-31.
143. Hypertension and migraine comorbidity: prevalence and risk of cerebrovascular events: evidence from a large, multicenter, cross-sectional survey in Italy (MIRACLES study) / G. Mancia, E.A. Rosei, E. Ambrosioni [et al.] // J Hypertens. – 2011. – Vol. 29. – № 2. – P. 309-318.
144. Фенотип «головная боль напряжения и артериальная гипертензия»: миф или реальность / П.В. Алябьева, О.В. Частина, Н.А. Шнайдер [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Т. 37. – № 3. – С. 29-40.

145. Вахнина, Н.В. Неврологические расстройства у больных артериальной гипертензией / Н.В. Вахнина, О.В. Милованова, В.В. Гринюк // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Т. 7. – № 4. – С. 57-64.
146. Finocchi, C. Headache and arterial hypertension / C. Finocchi, D. Sassos // Neurological Sciences. – 2017. – Vol. 38. – № 1. – P. 67-72.
147. Токарь, О.О. Первичные головные боли у пациентов с артериальной гипертензией, механизмы их возникновения, хронизации и методы раннего выявления / О.О. Токарь, К.В. Жмеренецкий // Дальневосточный медицинский журнал. – 2018. – № 2. – С. 30-35.
148. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study / A.I. Scher, G.M. Terwindt, H.S. Picavet [et al.] // Neurology. – 2005. – Vol. 64. – P. 614-620.
149. Headache, migraine and cardiovascular risk factors: the HUNT study / B.S. Winsvold, K. Hagen, A.H. Aamodt [et al.] // Eur J Neurol. – 2011. – Vol. 18. – P. 504-511.
150. Мигрень и цереброваскулярная патология: обзор литературы и опыт использования кандесартана для профилактики мигрени у пациентов с артериальной гипертензией / Ю.Э. Азимова, К.В. Скоробогатых, К.А. Ищенко [и др.] // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19. – № 9. – С. 55-58.
151. Гуляев, С.А. «Асимптомные» стенозы магистральных артерий головы и их влияние на биоэлектрическую активность головного мозга / С.А. Гуляев, А.В. Овчинников, И.В. Архипенко // Трудный пациент. – 2012. – Т. 10. – № 12. – С. 18-21.
152. Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий и вопросы хирургической коррекции симптомного и бессимптомного каротидного стеноза / Н.И. Глушков, М.А. Иванов, А.С. Артемова [и др.] // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2018. – Т. 177. – № 5. – С. 17-20.
153. Особенности клинической картины у пациентов с различной степенью выраженности стенозов внутренней сонной артерии / М.А. Ловрикова, Н.В. Корнеева, К.В. Жмеренецкий [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2024. – № 3. – С. 37-41.

154. Chen, S.P. How Imaging Can Help Us Better Understand the Migraine-Stroke Connection / S.P. Chen, K. Eikermann-Haerter // *Headache*. – 2020. – Vol. 60. – № 1. – P. 217-228.
155. Migraine Headache and Risk of Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study / K.M. George, A.R. Folsom, A.R. Sharrett [et al.] // *Headache*. – 2020. – Vol. 60. – № 5. – P. 946-953.
156. Meta-analysis of association between migraine and risk of dementia / L. Wang, J.C. Wu, F.Y. Wang [et al.] // *Acta Neurol Scand*. – 2022. – Vol. 145. – № 1. – P. 87-93.
157. Robblee, J. Breaking the cycle: unraveling the diagnostic, pathophysiological and treatment challenges of refractory migraine / J. Robblee // *Front Neurol*. – 2023. – Vol. 14. – Art. 1263535.
158. Understanding the different relationships between mood and sleep disorders in several groups of non-oncological patients with chronic pain / B. Ojeda, A. Salazar, M.J. Calahorro [et al.] // *Curr Med Res Opin*. – 2018. – Vol. 34. – P. 669-676.
159. Triggers of migraine: where do we stand? / D. Martinelli, M.M. Pocrora, R. De Icco [et al.] // *Curr Opin Neurol*. – 2022. – Vol. 35. – № 3. – P. 360-366.
160. Resistant and refractory migraine: clinical presentation, pathophysiology, and management / R. Ornello, A. P. Andreou, E. De Matteis [et al.] // *EBioMedicine*. – 2024. – Vol. 99. – P. 104943.
161. The metabolic face of migraine — from pathophysiology to treatment / E.C. Gross, M. Lisicki, D. Fischer [et al.] // *Nat Rev Neurol*. – 2019. – Vol. 15. – № 11. – P. 627-643.
162. Коберская, Н. Н. Доумеренное когнитивное снижение : специальность 3.1.24. «Неврология» : диссертация ... доктора медицинских наук / Коберская Надежда Николаевна; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 298 с.
163. Осипова, В.В. Первичные головные боли у пациентов старшей возрастной группы / В.В. Осипова, Е.В. Максюкова, Г.Р. Табеева // *Российский журнал боли*. – 2010. – № 3–4. – С. 3-12.

164. Показатели смертности населения старше 50 лет от цереброваскулярных болезней за 15-летний период в России и США / И.В. Самородская, Е.М. Андреев, О.В. Заратьянц [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Т. 9. – № 2. – С. 15-24.
165. Headache in the elderly: a clinical study / C. Lisotto, F. Mainardi, F. Maggioni [et al.] // J. Headache Pain. – 2004. – Vol. 5. – P. 36-41.
166. Снопкова, Е.В. Мигрень у пациентов старшей возрастной группы специальность 14.01.11. «Нервные болезни» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Снопкова Елена Владимировна; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2012. – 160 с.
167. Edmeads, J. Headache in the elderly / J. Edmeads, S.-J. Wang // Headache. – 2006. – Vol. 46. – P. 1105-1110.
168. Prevalence of primary headaches and cranial neuralgias in men and women aged 55–94 years (Bruneck Study) / J. Schwaiger, S. Kiechl, K. Seppi [et al.] // Cephalalgia. – 2008. – Vol. 29. – P. 179-187.
169. Осипова, В.В. Два клинических описания сохранения мигрени у женщин в старшем возрасте с обсуждением возможных механизмов персистирования / В.В. Осипова, Е.В. Снопкова, А.В. Сергеев // Уральский неврологический журнал. – 2012. – № 5. – С. 47-51.
170. Kelman, L. Migraine changes with age: impact on migraine classification / L. Kelman // Headache. – 2006. – Vol. 46. – P. 1161-1171.
171. Characteristics of migraine in outpatient population over 60 years of age / G. Mazzotta, V. Gallai, A. Alberti [et al.] // Cephalalgia. – 2003. – Vol. 23. – P. 953-960.
172. Fisher, C.M. Late-life migraine accompaniments as a cause of unexplained transient ischemic attacks / C.M. Fisher // Can. J. Neurol. Sci. – 1980. – Vol. 7. – P. 9-17.
173. Fisher, C.M. Late-life migraine accompaniments - further experience / C.M. Fisher // Stroke. – 1986. – Vol. 17. – P. 1033-1042.

174. Снопкова, Е.В. Сравнительный клиничко-психологический анализ мигрени у пациентов молодого и старшего возраста / Е.В. Снопкова, А.В. Сергеев, В.В. Осипова // Неврологический журнал. – 2012. – Т. 17. – № 6. – С. 32-37.
175. Осипова, В.В. Современные диагностические критерии головной боли напряжения / В.В. Осипова, А.П. Рачин // Неврологический вестник им. В.М. Бехтерева. – 2005. – № 3–4. – С. 88-91.
176. Вознесенская, Т.Г. Хроническая боль и депрессия / Т.Г. Вознесенская // Фарматека. – 2008. – № 6 (160). – С. 10-15.
177. Crystal, S.C. Tension-type headache in the elderly / S.C. Crystal, B.M. Grosberg // Curr. Pain Headache Rep. – 2009. – Vol. 13. – № 6. – P. 474-478.
178. Vascular cognitive impairment / J.T. O'Brien, T. Erkinjuntti, B. Reisberg [et al.] // Lancet Neurol. – 2003. – Vol. 2. – № 2. – P. 89-98.
179. МКБ-11 (Международная классификация болезней 11-го пересмотра). – URL: <https://icd11.ru> (дата обращения: 18.03.2026).
180. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях: анализ работы специализированного амбулаторного приема / Н.Н. Яхно, И.С. Преображенская, В.В. Захаров [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – Т. 4. – № 2. – С. 30-35.
181. Гаджиева, З.Ш. Нейропсихологический профиль и структурно-функциональные механизмы когнитивных нарушений при церебральной микроангиопатии : 14.01.11. «Нервные болезни»; 14.01.13. «Лучевая диагностика, лучевая терапия» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Гаджиева Зухра Шарапутдиновна; ФГБНУ «Научный центр неврологии». – Москва, 2019. – 163 с.
182. Захаров, В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей») / В.В. Захаров // Неврологический журнал. – 2006. – № 11. – С. 27-32.
183. The extent of neurocognitive dysfunction in a multidisciplinary pain center population. Is there a relation between reported and tested neuropsychological functioning? / N.I. Landro, E.A. Fors, L.L. Vapenstad [et al.] // Pain. – 2013. – Vol. 154. – № 7. – P. 972-977.

184. The relationship between pain, neuropsychological performance, and physical function in community-dwelling older adults with chronic low back pain / D.K. Weiner, T.E. Rudy, L. Morrow [et al.] // *Pain Med.* – 2006. – Vol. 7. – № 1. – P. 60-70.
185. Eccleston, C. Chronic pain and distraction: An experimental investigation into the role of sustained and shifting attention in the processing of chronic persistent pain / C. Eccleston // *Behav Res Ther.* – 1995. – Vol. 33. – № 4. – P. 391-405.
186. Moriarty, O. The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research / O. Moriarty, B.E. McGuire, D.P. Finn // *Prog Neurobiol.* – 2011. – Vol. 93. – № 3. – P. 385-404.
187. Коберская, Н.Н. Хроническая боль и когнитивные нарушения / Н.Н. Коберская, Г.Р. Табеева // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2017. – Т. 9. – № 3. – С. 4-9.
188. From acute to chronic pain: tapentadol in the progressive stages of this disease entity / F. Colucci, D. Fornasari, J. Pergolizzi [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2017. – Vol. 21. – № 7. – P. 1672-1683.
189. Apkarian, A.V. Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain / A.V. Apkarian, J.A. Hashmi, M.N. Baliki // *Pain.* – 2011. – Vol. 152. – № 3 (Suppl.). – P. S49-S64.
190. Abnormalities in hippocampal functioning with persistent pain / A.A. Mutso, D. Radzicki, M.N. Baliki [et al.] // *J Neurosci.* – 2012. – Vol. 32. – № 17. – P. 5747-5756.
191. Patients with pain disorder show gray-matter loss in pain-processing structures: a voxel-based morphometric study / M. Valet, H. Gündel, T. Sprenger [et al.] // *Psychosom Med.* – 2009. – Vol. 71. – № 1. – P. 49-56.
192. Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan / C. Lebel, M. Gee, R. Camicioli [et al.] // *Neuroimage.* – 2012. – Vol. 60. – № 1. – P. 340-352.
193. Белова, А. Н. Нейродегенеративные свойства хронической боли и депрессии / А. Н. Белова, С. Н. Балдова, С. Е. Хрулев // *Научное обозрение. Медицинские науки.* – 2014. – № 1. – С. 42.

194. Exploring the relationship between cognition and self-reported pain in residents of homes for the elderly / J. M. Oosterman, K. de Vries, H. C. Dijkerman [et al.] // *International Psychogeriatrics*. – 2009. – Vol. 21. – № 1. – P. 157-163.
195. On the moderating role of age in the relationship between pain and cognition / J. M. Oosterman, S. J. Gibson, W. L. Pulles [et al.] // *European Journal of Pain*. – 2013. – Vol. 17. – № 5. – P. 735-741.
196. Executive and attentional functions in chronic pain: does performance decrease with increasing task load? / J. Oosterman, L. C. Derksen, A. J. van Wijck [et al.] // *Pain Research and Management*. – 2012. – Vol. 17. – № 3. – P. 159-165.
197. Neuroanatomical and cognitive mediators of age-related differences in episodic memory / D. Head, K.M. Rodrigue, K.M. Kennedy [et al.] // *Neuropsychology*. – 2008. – Vol. 22. – № 4. – P. 491-507.
198. MRI load of cerebral microvascular lesions and neurodegeneration, cognitive decline, and dementia / R. Wang, A. Laveskog, E.J. Laukka [et al.] // *Neurology*. – 2018. – Vol. 91. – № 16. – P. e1487-e1497.
199. Pantoni, L. The relation between white-matter lesions and cognition / L. Pantoni, A. Poggesi, D. Inzitari // *Curr Opin Neurobiol*. – 2007. – Vol. 20. – P. 390-397.
200. Gunning-Dixon, F.M. The cognitive correlates of white matter abnormalities in normal aging: a quantitative review / F.M. Gunning-Dixon // *Neuropsychology*. – 2000. – Vol. 14. – № 2. – P. 224.
201. White matter lesion progression, brain atrophy, and cognitive decline: the Austrian stroke prevention study / R. Schmidt, S. Ropele, C. Enzinger [et al.] // *Annals of neurology*. – 2005. – Vol. 58. – № 4. – P. 610-616.
202. Longitudinal cognitive decline in subcortical ischemic vascular disease—the LADIS Study / H. Jokinen, H. Kalska, R. Ylikoski [et al.] // *Cerebrovascular diseases*. – 2009. – Vol. 27. – № 4. – P. 384-391.
203. Pathological correlates of white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging / Y.S. Shim, D.-W. Yang, C.M. Roe [et al.] // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. – 2015. – Vol. 39. – № 1–2. – P. 92-104.

204. Multimodal MRI in cerebral small vessel disease: its relationship with cognition and sensitivity to change over time / A. Nitkunan, T.R. Barrick, R.A. Charlton [et al.] // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39. – № 7. – P. 1999-2005.
205. White matter lesions in the elderly: pathophysiological hypothesis on the effect on brain plasticity and reserve / S. Galluzzi, C. Lanni, L. Pantoni [et al.] // *J Neurol Sci*. – 2008. – Vol. 273. – P. 3-9.
206. White matter lesions and vascular cognitive impairment: part 1: typical and unusual causes / M. Nichtweiss, S. Weidauer, N. Treusch [et al.] // *Clin Neuroradiol*. – 2012. – Vol. 22. – P. 193-210.
207. Breteler, M.M. Vascular involvement in cognitive decline and dementia – epidemiologic evidence from the Rotterdam study and the Rotterdam scan study / M.M. Breteler // *Ann N Y Acad Sci*. – 2006. – Vol. 903. – P. 457-465.
208. White matter hyperintensities and imaging patterns of brain ageing in the general population / M. Habes, G. Erus, J.B. Toledo [et al.] // *Brain*. – 2016. – Vol. 139. – P. 1164-1179.
209. Xiong, Y.Y. Age-related white matter changes / Y.Y. Xiong, V. Mok // *J Aging Res*. – 2011. – Vol. 2011. – Art. 617927.
210. Subjective cognitive complaints relate to white matter hyperintensities and future cognitive decline in patients with cardiovascular disease / A.P. Haley, K.F. Hoth, J. Gunstad [et al.] // *Am J Geriatr Psychiatr*. – 2009. – Vol. 17. – P. 976-985.
211. White matter hyperintensities relate to clinical progression in subjective cognitive decline / M.R. Benedictus, A.C. van Harten, A.E. Leeuwis [et al.] // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46. – P. 2661-2664.
212. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. – № 00. – P. 1-98.
213. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R.

Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34. – № 28. – P. 2159-2219.

214. Остроумова, Т.М. Клиника и диагностика начальных проявлений поражения головного мозга при гипертонической болезни : специальность 14.01.11. «Нервные болезни»: диссертация ... кандидата медицинских наук / Остроумова Татьяна Максимовна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2017. – 180 с.

215. Changes of migraine-related white matter hyperintensities after 3 years: a longitudinal MRI study / S. Erdelyi-Botor, M. Aradi, D.O. Kamson [et al.] // *Headache*. – 2015. – Vol. 55. – № 1. – P. 55-70.

216. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study / M.C. Kruit, M.A. van Buchem, L.J. Launer [et al.] // *Cephalalgia*. – 2010. – Vol. 30. – № 2. – P. 129-136.

217. White matter lesions progression in migraine with aura: a clinical and MRI longitudinal study / L. Dinia, L. Bonzano, B. Albano [et al.] // *Journal of Neuroimaging*. – 2013. – Vol. 23. – № 1. – P. 47-52.

218. Migraine with aura and white matter lesions: an MRI study / C. Uggetti, S. Squarza, F. Longaretti [et al.] // *Neurological Sciences*. – 2017. – Vol. 38. – Suppl. 1. – P. 11-13.

219. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions / M.C. Kruit, M.A. van Buchem, P.A. Hofman [et al.] // *JAMA*. – 2004. – Vol. 291. – № 4. – P. 427-434.

220. Volumetric comparisons of supratentorial white matter hyperintensities on FLAIR MRI in patients with migraine and multiple sclerosis / D.O. Kamson, Z. Illés, M. Aradi [et al.] // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2012. – Vol. 19. – № 5. – P. 696-701.

221. Hougaard, A. Migraine and structural abnormalities in the brain / A. Hougaard, F.M. Amin, M. Ashina // *Current Opinion in Neurology*. – 2014. – Vol. 27. – № 3. – P. 309-314.

222. Advances in migraine neuroimaging and clinical utility: from the MRI to the bedside / A. Russo, M. Silvestro, A. Tessitore [et al.] // *Expert Review of Neurotherapeutics*. – 2018. – Vol. 18. – № 7. – P. 533-544.

223. Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts / A.I. Scher, L.S. Gudmundsson, S. Sigurdsson [et al.] // JAMA. – 2009. – Vol. 301. – № 24. – P. 2563-2570.
224. Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population-based Epidemiology of Vascular Ageing-MRI study / T. Kurth, S. Mohamed, P. Maillard [et al.] // BMJ. – 2011. – Vol. 342. – Art. c7357.
225. Structural brain changes in migraine / I.H. Palm-Meinders, H. Koppen, G.M. Terwindt [et al.] // JAMA. – 2012. – Vol. 308. – № 18. – P. 1889-1897.
226. Migraine and white matter hyperintensities: the ARIC MRI study / A.G. Hamedani, K.M. Rose, B.L. Peterlin [et al.] // Neurology. – 2013. – Vol. 81. – № 15. – P. 1308-1313.
227. Migraine, white matter hyperintensities, and subclinical brain infarction in a diverse community: the northern Manhattan study / T. Monteith, H. Gardener, T. Rundek [et al.] // Stroke. – 2014. – Vol. 45. – № 6. – P. 1830-1832.
228. White matter lesions in chronic migraine with medication overuse headache: a cross-sectional MRI study / Z. Zheng, Z. Xiao, X. Shi [et al.] // Journal of Neurology. – 2014. – Vol. 261. – № 4. – P. 784-790.
229. Роль МРТ в диагностическом алгоритме мигрени, выявленные изменения / М.И. Корешкина, В.В. Осипова, А.Д. Халиков [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 1 (106). – С. 25-32.
230. Risk factors of migraine-related brain white matter hyperintensities: an investigation of 186 patients / A. Trauninger, E. Leél-Össy, D.O. Kamson [et al.] // The Journal of Headache and Pain. – 2011. – Vol. 12. – № 1. – P. 97-103.
231. The prevalence of magnetic resonance imaging hyperintensity in migraine patients and its association with migraine headache characteristics and cardiovascular risk factors / M. Toghae, E. Rahimian, M. Abdollahi [et al.] // Oman Medical Journal. – 2015. – Vol. 30. – № 3. – P. 203-207.
232. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis / J.T. Spector, S.R. Kahn, M.R. Jones [et al.] // The American Journal of Medicine. – 2010. – Vol. 123. – № 7. – P. 612-624.

233. Headache disorder and the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / J. Wang, W. Xu, S. Sun [et al.] // *The Journal of Headache and Pain*. – 2018. – Vol. 19. – № 1. – P. 95.
234. Migraine with aura and risk of silent brain infarcts and white matter hyperintensities: an MRI study / D. Gaist, E. Garde, M. Blaabjerg [et al.] // *Brain*. – 2016. – Vol. 139. – Pt. 7. – P. 2015-2023.
235. Екушева, Е.В. Цереброваскулярные заболевания и головная боль / Е.В. Екушева // *PMЖ*. – 2019. – № 9. – С. 11-16.
236. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control. The ARIC Study / D. Liao, L. Cooper, J. Cai [et al.] // *Stroke*. – 1996. – Vol. 27. – P. 2262-2270.
237. Periventricular cerebral white matter lesions predict rate of cognitive decline / J.C. de Groot, F.E. de Leeuw, M. Oudkerk [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2002. – Vol. 52. – P. 335-341.
238. Short-term blood pressure variability relates to the presence of subclinical brain small vessel disease in primary hypertension / J. Filomena, I. Riba-Llena, E. Vinyoles [et al.] // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 66. – № 3. – P. 634-640.
239. Impact of ambulatory blood pressure variability on cerebral small vessel disease progression and cognitive decline in community-based elderly Japanese / Y. Yamaguchi, M. Wada, H. Sato [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2014. – Vol. 27. – № 10. – P. 1257-1267.
240. Anxiety disorders in older adults: A comprehensive review / K.B. Wolitzky-Taylor, N. Castriotta, E.J. Lenze [et al.] // *Depression and Anxiety*. – 2010. – Vol. 27. – P. 190-211.
241. Player, M.S. Anxiety disorders, hypertension, and cardiovascular risk: a review / M.S. Player, L.E. Peterson // *The International Journal of Psychiatry in Medicine*. – 2011. – Vol. 41. – P. 365-377.
242. Headache is not more frequent among patients with moderate to severe hypertension / F.D. Fuchs, M. Gus, L.B. Moreira [et al.] // *J. Hum. Hypertens*. – 2003. – Vol. 17. – № 11. – P. 787-790.

243. Hypertension as a risk factor for migraine chronification / P. Barbanti, C. Aurilia, G. Egeo [et al.] // *Neurol. Sci.* – 2010. – Vol. 31. – Suppl. 1. – P. S41-S43.
244. Sacco, S. Tension-type headache and systemic medical disorders / S. Sacco, S. Ricci, A. Carolei // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2011. – Vol. 15. – P. 438-443.
245. Межмидинова, С.К. Тревожно-депрессивные и мотивационные расстройства при артериальной гипертензии / С.К. Межмидинова, В.В. Захаров, Н.В. Вахнина // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2021. – Т. 13. – №2. – С. 40-46.
246. Юдина, Н.В. Психические расстройства на начальных стадиях эссенциальной артериальной гипертензии / Н.В. Юдина, Н.П. Ишутина, Т.В. Раева // *Медицинская наука и образование Урала.* – 2009. – № 1. – С. 70-73.
247. Association of Anxiety and Depression with Hypertension Control: A U.S. Multi-Disciplinary Group Practice Observational Study / A.K. Ho, C.T. Thorpe, N. Pandhi [et al.] // *Journal of Hypertension.* – 2015. – Vol. 33. – № 11. – P. 2215-2222.
248. The association of markers of cerebral small vessel disease and brain atrophy with incidence and course of depressive symptoms – the Maastricht study / A.F. Geraets, S. Köhler, J.F. Jansen [et al.] // *J Affect Disord.* – 2021. – Vol. 292. – P. 439-447.
249. Cerebral small vessel disease and association with higher incidence of depressive symptoms in a general elderly population: The AGES-Reykjavik study / T.T. Van Sloten, S. Sigurdsson, M.A. van Buchem [et al.] // *Am J Psychiatry.* – 2015. – Vol. 172. – P. 570-578.
250. Late-life depression accentuates cognitive weaknesses in older adults with small vessel disease / L.E. Oberlin, M. Respino, L. Victoria [et al.] // *Neuropsychopharmacology.* – 2022. – Vol. 47. – № 2. – P. 580-587.
251. Conradi, H.J. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study / H.J. Conradi, J. Ormel, P. de Jonge // *Psychol Med.* – 2011. – Vol. 41. – № 6. – P. 1165-1174.
252. When does chronic migraine strike? A clinical comparison of migraine according to the headache days suffered per month / M. Torres-Ferrus, M. Quintana, J. Fernandez-Morales [et al.] // *Cephalalgia.* – 2017. – Vol. 37. – № 2. – P. 104-113.

253. Bigal, M.E. Modifiable risk factors for migraine progression / M.E. Bigal, R.B. Lipton // *Headache*. – 2006. – Vol. 46. – P. 1334-1343.
254. Sleep-related and non-sleep-related migraine: interictal sleep quality, arousals and pain thresholds / M. Engstrøm, K. Hagen, M. Bjørk [et al.] // *J Headache Pain*. – 2013. – Vol. 14. – № 1. – P. 68.
255. How to Assess the Headache-Sleep Disorders Comorbidity in Children and Adolescents / A. Onofri, M.A.N. Ferilli, E. Tozzi [et al.] // *J Clin Med*. – 2021. – Vol. 10. – № 24. – Art. 5887.
256. Holland, P.R. The hypothalamic orexinergic system: Pain and primary headaches / P.R. Holland, P.J. Goadsby // *Headache*. – 2007. – Vol. 47. – P. 951-962.
257. A comparative study of psychiatric comorbidity, quality of life and disability in patients with migraine and tension type headache / S.C. Bera, S.K. Khandelwal, M. Sood [et al.] // *Neurology India*. – 2014. – Vol. 62. – № 5. – P. 516-520.
258. Headache Impact Test-6 (HIT-6) Scores for Migraine Patients: Their Relation to Disability as Measured from a Headache Diary / H.E. Shin, J.W. Park, Y.I. Kim [et al.] // *J Clin Neurol*. – 2008. – Vol. 4. – № 4. – P. 158-163.
259. Use of the headache impact test (HIT-6) in general practice: relationship with quality of life and severity / F. Nachit-Ouinekh, J.F. Dartigues, P. Henry [et al.] // *Eur J Neurol*. – 2005. – Vol. 12. – № 3. – P. 189-193.
260. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality / S.H. Simpson, D.T. Eurich, S.R. Majumdar [et al.] // *BMJ*. – 2006. – Vol. 333. – № 7557. – P. 15.
261. Приверженность к терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики: диагностика и возможные пути решения проблемы (по данным наблюдательного исследования ПРИОРИТЕТ) / С.Ю. Марцевич, Ю.В. Лукина, Н.П. Кутишенко [и др.]; от имени рабочей группы наблюдательного исследования ПРИОРИТЕТ // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. – 2018. – Т. 14. – №6. – С. 891-900.
262. Osterberg, L. Adherence to medication / L. Osterberg, T. Blaschke // *N. Engl. J. Med*. – 2005. – Vol. 353. – № 5. – P. 487-497.

263. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences / R. Chowdhury, H. Khan, E. Heydon [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – № 38. – P. 2940-2948.
264. Nonadherence to antihypertensive drugs: a systematic review and meta-analysis / T.M. Abegaz, A. Shehab, E.A. Gebreyohannes [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96. – Art. e5641.
265. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy / G. Corrao, A. Zambon, A. Parodi [et al.] // *J Hypertens.* – 2008. – Vol. 26. – P. 819-824.
266. Degli Esposti, E. Long term persistence with antihypertensive drugs in new patients / E. Degli Esposti, A. Sturani, M. Di Martino // *J. Hum. Hypertens.* – 2002. – Vol. 16. – P. 439-444.
267. Приверженность к терапии в амбулаторных условиях: возможность выявления и оценка эффективности терапии / Т.В. Фофанова, Ф.Т. Агеев, М.Д. Смирнова [и др.] // *Кардиология*. – 2017. – Т. 57. – № 7. – С. 35-42.
268. Mukete, B.N. Polypharmacy in older adults with hypertension: a comprehensive review / B.N. Mukete, K.C. Ferdinand // *J Clin Hypertens.* – 2016. – Vol. 18. – P. 10-18.
269. Depressive symptoms, vascular risk factors, and Alzheimer's disease / J.A. Luchsinger, L.S. Honig, M.X. Tang, D.P. Devanand // *Int J Geriatr Psychiatry.* – 2008. – Vol. 23. – P. 922-928.
270. Association of hypertension with depression in community-dwelling elderly persons: results from the ZARADEMP Project / A. Lobo-Escolar, J.F. Roy, P. Saz [et al.] // *Psychother Psychosom.* – 2008. – Vol. 77. – P. 323-325.
271. Приверженность к лечению и эффективность антигипертензивной терапии среди больных артериальной гипертензией в Тюменской области / А.Ю. Ефанов, И.М. Петров, Ю.А. Петрова [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2018. – № 4. – С. 43-48.
272. Persistence to antihypertensive drug treatment in Swedish primary healthcare / M. Qvarnstrom, T. Kahan, H. Kieler [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2013. – Vol. 69. – P. 1955-1964.

273. Ковальчук, Н.А. Приверженность терапии пациентов с мигренью (по данным интернет-опроса) / Н.А. Ковальчук, Е.А. Кирьянова, Г.Р. Табеева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13. – № 4. – С. 81-87.
274. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies / S. Lewington, R. Clarke, N. Qizilbash [et al.] // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 1903-1913.
275. The epidemiology of polypharmacy in older adults: register-based prospective cohort study / L. Morin, K. Johnell, M.L. Laroche [et al.] // Clin Epidemiol. – 2018. – Vol. 10. – P. 289-298.