

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

На правах рукописи

СЕРОУСОВА  
Ольга Вазиховна

МИГРЕНЬ И КОМОРБИДНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО  
ТРАКТА: КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
МЕХАНИЗМЫ

14.01.11 - нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научные руководители:  
доктор медицинских наук,  
доцент Карпова  
Мария Ильинична  
доктор медицинских наук,  
доцент Долгушина  
Анастасия Ильинична

Челябинск – 2018

**ОГЛАВЛЕНИЕ:**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ-----	5
ВВЕДЕНИЕ-----	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ-----	12
1.1. Эпидемиология и клинические особенности заболеваний пищеварительного тракта у больных мигренью-----	12
1.2. Желудочно-кишечные симптомы при приступе мигрени-----	19
1.3. Патофизиологические механизмы взаимосвязи мигрени, желудочно-кишечных симптомов и заболеваний пищеварительной системы	27
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ-----	47
2.1. Организация исследования и общая характеристика обследованных больных-----	47
2.2 Методы клинического, неврологического и психологического обследования больных-----	49
2.2.1 Клиническое и неврологическое обследование-----	49
2.2.2 Исследование качественных и количественных характеристик проявлений мигренозной фазы и периода между атаками-----	51
2.2.3 Исследование качества жизни больных-----	55
2.2.4 Исследование эмоционального состояния и свойств личности-----	60
2.3 Лабораторные методы-----	66
2.4. Методы статистики, используемые в исследовании-----	67
ГЛАВА 3. ПАТОЛОГИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ МИГРЕНИ-----	69
3.1 Частота заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта и оценка их взаимосвязи с мигренью-----	69
3.1.1. Заболевания пищевода-----	69
3.1.2. Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки-----	73

3.1.2.1. Эрозивно-язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки-----	74
3.1.2.2. Функциональные гастродуоденальные расстройства-----	77
3.2 Частота заболеваний поджелудочной железы, желчевыводящих путей и печени и оценка их взаимосвязи с мигренью-----	80
3.3 Частота заболеваний тонкой и толстой кишки и оценка их взаимосвязи с мигренью-----	86
ГЛАВА 4. ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ СИМПТОМЫ, РАЗВИВАЮЩИЕСЯ ПРИ МИГРЕНОЗНОМ ПРИСТУПЕ И ВНЕ АТАКИ МИГРЕНИ-----	92
4.1. Тошнота и рвота-----	94
4.1.1. Тошнота и рвота при приступе мигрени-----	94
4.1.2. Тошнота вне приступа мигрени-----	98
4.2. Абдоминальная боль-----	100
4.2.1. Абдоминальная боль при приступе мигрени-----	100
4.2.2. Абдоминальная боль вне приступа мигрени-----	103
4.3. Диарея-----	105
4.3.1. Диарея при приступе мигрени-----	105
4.3.2. Диарея вне приступа мигрени-----	107
4.4. Изжога и отрыжка-----	108
4.4.1. Изжога и отрыжка при приступе мигрени-----	108
4.4.2. Изжога и отрыжка вне приступа мигрени-----	111
4.5. Вклад желудочно-кишечных симптомов и заболеваний пищеварительной системы в хронизацию мигрени-----	113
ГЛАВА 5. СЕРОТОНИН, ДОФАМИН, ОРЕКСИН А и ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ МИГРЕНИ, ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ СИМПТОМАХ И ПАТОЛОГИИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ-----	118
5.1. Серотонин в периферической крови-----	118

5.2. Орексин А в периферической крови-----	124
5.3 Дофамин в периферической крови-----	130
5.4 Фактор некроза опухоли альфа в периферической крови-----	136
ЗАКЛЮЧЕНИЕ-----	140
ВЫВОДЫ-----	151
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ-----	153
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ-----	154

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГЭРБ – Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДПК – Двенадцатиперстная кишка

ЖКБ – Желчнокаменная болезнь

ЖКТ – Желудочно-кишечный тракт

ЛИГБ – Лекарственно индуцированная головная боль

ЛС – Лимбическая система

М – Мигрень

МКГБ III – Международная классификация головной боли, III издание

НАЖБП – Неалкогольная жировая болезнь печени

НПВП – Нестероидные противовоспалительные препараты

СРК – Синдром раздраженного кишечника

ФЗ ЖКТ – Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта

ФД – Функциональная диспепсия

ФНО-альфа – фактор некроза опухолей альфа

ЦНС – Центральная нервная система

ЯБ – Язвенная болезнь

НИТ - 6 – Headache Impact Test - 6

MIDAS – Migraine Disability Assessment

MOS SF-36 – The Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey

$R_F$  – критерий Фишера

$R_{MW}$  – U- критерий Манна-Уитни

$r_s$  – коэффициентов корреляции по Спирмену

SERT – serotonin selective reuptake transporter

5-НТ – 5-hydroxytryptamine, 5-гидрокситриптамиин, серотонин

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

По данным The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (2015) мигрень (М) является широко распространенным первичным нейробиологическим заболеванием, занимая второе место после инсультов по показателю числа лет, прожитых с инвалидизацией (disability-adjusted life-years (DALYs)). В основе тяжелой социально-бытовой дезадаптации лежит выраженное клиническое разнообразие проявлений М, среди которых желудочно-кишечные симптомы занимают ведущее положение (Г.Р. Табеева, 2011; В.В. Осипова, 2017). К настоящему времени цефалгологами описаны различные гастроинтестинальные проявления М: тошнота, рвота, изжога, отрыжка, абдоминальная боль, диарея, запор, метеоризм. Несмотря на то, что значимость этих симптомов при М очевидна, недостаточно ясными остаются как их особенности при различных видах М, так и происхождение. Желудочно-кишечные симптомы могут быть как ассоциированы с мигренозной головной болью, влияя на общую тяжесть приступа, так и являться проявлением какого-либо заболевания пищеварительной системы (В.В. Осипова, 2007; М.И. Карпова, 2011). Разнообразие, неспецифичность и непостоянство клинических проявлений мигренозной атаки и межприступного периода существенно усложняют диагностику сопутствующей патологии и затрудняют установление коморбидности (Л.Р. Ахмадеева, 2017).

Ключевым моментом понимания общих патофизиологических механизмов взаимосвязи М и заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) явилось признание функционирования «кишечно-мозговой оси» как системы, обеспечивающей внутренний гомеостаз посредством энтеральной нервной системы, связывающей структуры головного и спинного мозга, кишечную стенку и просветное содержимое (S. J. Vanner et al., 2016). Взаимодействие «мозг-кишечник» является двунаправленным, осуществляется висцеральной афферентной и эфферентной системой блуждающего нерва с

серотонинергическими механизмами, альтерации которых лежат в основе формирования боли, участвуют в моторике и восприимчивости стимулов пищеварительной системы (М.И. Карпова, 2011; Ю.В. Каракулова, 2011; Н.Н. Яхно, 2013). Аномальное функционирование гипоталамуса, лежащее в основе формирования ряда цефалгических симптомов М, при вовлечении орексинергических патофизиологических путей, также способно приводить к нарушению моторики и сенсорики ЖКТ. Кроме того, известна значительная роль гипоталамуса в регуляции автономных функций, как связующего звена лимбической системы (ЛС) со стволовыми структурами, формирующими единую систему ответа на интеро- и экстероцептивный стресс (В.Л. Голубев, 2010). Хронический стресс и психические нарушения, включая депрессию и тревогу, способствуют выбросу провоспалительных нейромедиаторов, что является предпосылкой для формирования хронического воспаления кишечной стенки, а также обладают доказанными ноциогенными свойствами (М.И. Карпова, 2010; Н.Л. Старикова, 2011; Ю.Э. Азимова, 2011; О.В. Курушина, 2014; А.С. Сарсенбаева, 2016). Еще одним возможным фактором, обуславливающим коморбидность М и желудочно-кишечных заболеваний, является неблагоприятное действие нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), используемых практически всеми больными для купирования мигренозных атак. При этом избыточный прием анальгетиков, приводящий к развитию вторичной лекарственно индуцированной головной боли (ЛИГБ) является также независимым фактором прогрессирования М до хронической, являющейся наиболее дезадаптирующей.

Таким образом, изучение роли желудочно-кишечных симптомов и заболеваний пищеварительной системы в формировании фенотипа М является актуальным научным направлением. Перспективой исследований должно стать изменение подходов к профилактике прогрессирования, что, возможно, позволит повысить эффективность помощи больным данной первичной цефалгией с сочетанной патологией ЖКТ.

### **Цель исследования**

На основании комплексного клинико-психологического, биохимического, иммунологического и инструментального исследования оценить вклад желудочно-кишечных симптомов и заболеваний пищеварительной системы в формирование клинической картины мигрени.

### **Задачи исследования**

1. Оценить частоту встречаемости и клинические проявления сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта у больных с различным видом мигрени, особенности клинической картины и качества жизни больных мигренью в зависимости от наличия патологии пищеварительной системы.

2. Оценить особенности клинических проявлений заболевания, психологического статуса, показателей качества жизни у больных мигренью в зависимости от наличия и выраженности гастроинтестинальных симптомов болевой фазы, продромального, постдромального и межприступного периода мигрени.

3. Изучить возможные патогенетические механизмы взаимосвязи мигрени и заболеваний желудочно-кишечного тракта на основании сопоставления желудочно-кишечных симптомов, развивающихся во время атаки мигрени и во внеприступный период, анализа содержания серотонина, дофамина, орексина А и фактора некроза опухоли альфа в сыворотке периферической крови.

4. Оценить значимость гастроинтестинальных симптомов и заболеваний желудочно-кишечного тракта для прогрессирования мигрени.

### **Научная новизна**

Получены новые данные о клинических, инструментальных и морфологических изменениях пищеварительной системы при М. Впервые показаны ассоциации язвенной болезни (ЯБ) желудка с хронической М со взаимной клинической аггравацией и худшим качеством жизни таких пациентов. Уточнен фенотип М в сочетании с функциональными заболеваниями ЖКТ (ФЗ ЖКТ), отличающийся более высоким уровнем тревоги, депрессии, восприятия



событий стрессовыми и использованием неадаптивных стратегий совладания с тяжелыми жизненными событиями и стрессами. Впервые подробно изучены клинические особенности М при наличии сопутствующей тошноты, рвоты, абдоминальной боли и изжоги. Впервые показано, что раннее развитие тошноты, продолжительность приступной тошноты, наличие внеприступной абдоминальной боли и интенсивность внеприступной тошноты ассоциированы с хронической М и тяжелой социально-бытовой дезадаптацией пациентов. Результаты исследования доказали, что наличие и выраженность желудочно-кишечных симптомов, развивающихся в межприступном периоде и при атаке М взаимосвязаны. Уточнены общие патогенетические механизмы для М и ряда заболеваний ЖКТ, в частности, язвенной гастродуоденопатии и ФЗ ЖКТ, опосредованные серотонинергической, дофаминергической, орексинергической системами и провоспалительными факторами, с вовлечением фактора некроза опухолей альфа (ФНО-альфа), что позволяет утверждать о коморбидности М и патологии пищеварительной системы.

Предложено новое решение и получен патент на изобретение РФ № 2662146 (2017124573/14(042515)) от 10.07.2017 «Способ прогнозирования хронической мигрени у взрослых в зависимости от наличия и выраженности ассоциированных желудочно-кишечных расстройств».

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Результаты исследования позволили значительно расширить имеющиеся представления о патогенезе желудочно-кишечных симптомов, ассоциированных с мигренозной атакой и развивающихся в межприступном периоде. Установлено, что раннее развитие тошноты и более высокая ее продолжительность, наличие изжоги при атаке М, возникновение тошноты абдоминальной боли в межприступный период, являются важными клиническими маркерами формирования более тяжелого субтипа М со значительной дезадаптацией больных.

Сформирован новый научно обоснованный подход к профилактике прогрессирования М на основании выявления предикторов развития хронической

М среди которых наличие и интенсивность тошноты в продроме, ее продолжительность и выраженность при мигренозной атаке, кратность рвоты, развитие ассоциированной с цефалгией абдоминальной боли, наличие и интенсивность тошноты и боли в животе в период между атаками М, развитие сопутствующей ЯБ желудка, клинико-психологические особенности личности с высоким уровнем восприятия событий стрессовыми.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в учебный процесс обучающихся по программе специалитета 31.05.01 Лечебное дело по дисциплине «Неотложные состояния в неврологии» кафедры Нервных болезней и обучающихся по дополнительной профессиональной программе повышения квалификации «Неврология» кафедры Неврологии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ, в деятельность неврологических отделений Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России и ГБУЗ ЧОКБ.

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

1. Наличие функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта у больных мигренью сопряжено с высоким уровнем депрессии, тревоги, восприятия жизненных событий стрессовыми, использованием неадаптивных стратегий совладания с тяжелыми жизненными событиями и стрессами. Язвенная болезнь желудка ассоциирована с хронической мигренью со взаимной клинической аггравацией и худшим качеством жизни. Основным ulcerогенным фактором является прием нестероидных противовоспалительных препаратов 5 и более раз в неделю.

2. Раннее развитие тошноты, ее продолжительность при приступе мигрени, наличие тошноты и абдоминальной боли во внеприступном периоде значительно влияют на тяжесть заболевания.

3. Взаимосвязь тошноты, изжоги, отрыжки, абдоминальной боли и диареи, развивающихся при приступе мигрени и вне ее атаки, указывает на коморбидность мигрени и заболеваний желудочно-кишечного тракта,

формирующуюся при участии серотонинергических, дофаминергических, орексинергических, иммунологических механизмов.

4. Среди предикторов развития хронической мигрени важное значение имеет ряд желудочно-кишечных симптомов и заболеваний пищеварительной системы.

#### **Апробация работы**

Основные положения работы были доложены на: NeuroGASTRO (г. Стамбул, июнь, 2015г.), Двадцать второй объединенной российской гастроэнтерологической неделе (г. Москва, октябрь 2016г.); на 13-междисциплинарной конференции «Вейновские чтения» (г. Москва, февраль 2017г.); на XV итоговой научно-практической конференции молодых ученых (г. Челябинск, апрель 2017 г.); на Международном медицинском Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2017» и XVII Съезде Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) (г. Санкт-Петербург, май 2017г.).

#### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 13 работ, в том числе 8 работ в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертации, 1 работа в зарубежных научных изданиях, 3 - опубликованы в материалах всероссийских и международных конференций и симпозиумов; имеется 1 публикация в электронных научных изданиях. Получен патент на изобретение РФ № 2662146 от 10.07.2017 «Способ прогнозирования хронической мигрени у взрослых в зависимости от наличия и выраженности ассоциированных желудочно-кишечных расстройств».

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Эпидемиология и клинические особенности заболеваний пищеварительного тракта у больных мигренью

Большое количество публикаций последних лет посвящено различным аспектам коморбидности М и возможным механизмам взаимосвязи с другими заболеваниями (М.И. Карпова, 2011; Л.Р. Ахмадеева, 2013). Несмотря на то, что М и заболевания ЖКТ являются весьма распространенными, оценка коморбидной связи между М и желудочно-кишечной патологией встречает значительные трудности, и прежде всего, это связано с клинической гетерогенностью М, отмеченной многими исследователями (А.Б. Данилов, 2012; В.В. Осипова, 2014). Центральным звеном клинической картины М является интенсивная пульсирующая головная боль в половине головы, затрудняющая социально-бытовое функционирование. К настоящему времени цефалгологами описан значительный ряд ассоциированных и сопутствующих, в том числе желудочно-кишечных, симптомов. Однако вклад этих симптомов в формирование фенотипа М, а также патогенетические механизмы их развития остаются не изученными. Разнообразие, неспецифичность и непостоянство клинических проявлений как болевой атаки с про- и постдромальным периодами, а также внеприступный период, даже у одного больного, существенно усложняют диагностику сопутствующей и коморбидной патологии. Указанные особенности, вероятно, лежат в основе противоречивых данных о встречаемости заболеваний ЖКТ при М.

Одним из возможных факторов, обуславливающих коморбидность М и желудочно-кишечных заболеваний, является неблагоприятное действие НПВП, используемых практически всеми больными для купирования мигренозных атак. При этом избыточный прием анальгетиков, приводящий к развитию вторичной ЛИГБ, является также независимым фактором прогрессирования М до хронической, являющейся наиболее дезадаптирующей (А.Р. Ахмадзянова, 2016).

Так, A. Ferrari et al. (2006) показали, что желудочно-кишечные заболевания занимают второе место среди сопутствующих заболеваний при хронической М. Учащение встречаемости симптома изжоги и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) среди пациентов с М при увеличении количества мигренозных атак в месяц была отмечена в работе В. J. Katis et al. (2009). Исследователи оценили путем веб-опроса распространенность симптома изжоги и установленного диагноза ГЭРБ среди 1832 больных М, а также частоту применения в этой популяции рецептурных и безрецептурных НПВП для купирования атак М. 49,4% пациентов с М имели либо изжогу, либо эндоскопически подтвержденный диагноз ГЭРБ. Эта группа пациентов сообщала и о более частом использовании опиоидов и других рецептурных комбинированных средств, а также препаратов, содержащих ацетилсалициловую кислоту. Надо заметить, что оценка сосуществования ГЭРБ при различных видах М, также как и клинических особенностей фенотипа М и ГЭРБ при их сочетании, в этой работе не проводилась.

Ряд эпидемиологических исследований также показал ассоциацию М с ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) (В.В. Осипова, 2007; М.И. Карпова, 2011; T.W. Strine, 2006), однако процессы, лежащие в основе патогенеза, и особенности течения этих заболеваний остаются до конца не изученными.

Помимо ulcerогенного действия НПВП, другим потенциальным фактором ассоциации М и гастродуоденальной патологии является *Helicobacter pylori*-инфекция. Согласно рекомендациям последнего согласительного совещания Европейской рабочей группы по изучению *H. pylori* «Маастрихт-5» (2016), инфекция *H. pylori* рассматривается как независимый фактор риска развития гастродуоденальных язв и их осложнений, в том числе и при приеме НПВП. Взаимосвязь М и инфекции *H. pylori* изучалась в ряде исследований (A. Gasbarrini et al., 2000; A. Tunca et al., 2007; K. G. Yiannopoulou et al., 2007; F. Wong et al., 2014), при этом антихеликобактерная терапия приводила к значимому снижению дезадаптации при М (F. Faraji et al., 2012, S. Mazaheri et al., 2014). Кроме того, многочисленные исследования (О.Ю. Бастриков, А.И. Долгушина, 2014; В.В.

Чернин, Л.А. Фомина, 2016) рассматривают в качестве экзогенного фактора риска ЯБ стрессовое нарушение нейроэндокринной регуляции. Также известно, что стрессовая ситуация, или постстрессовый период, способны самостоятельно инициировать мигренозный пароксизм у большинства пациентов (В.В. Шестаков, 2009; М.А. Кутлубаев, 2015; T.W. Strine et al., 2006, F. Radat et al., 2008; G. Giannini et al., 2012). Надо заметить, что взаимодействие «мозг-кишечник» является двунаправленным, при участии висцеральных афферентных и эфферентных систем блуждающего нерва со значимыми серотонинергическими механизмами, дисфункция которых способна приводить к нарушению моторики и сенсорики ЖКТ (S. J. Vanner et al., 2016). Местно серотонин, высвобождаемый из энтерохромаффинных клеток слизистой оболочки желудка, обладает протективными свойствами, ингибируя кислотность желудка и увеличивая секрецию слизи (P. Singh et al., 2015). Таким образом, серотониновая альтерация способна вносить свой вклад в формирование эрозивно-язвенной гастропатии.

Исследованиям ассоциации М и симптомов ФЗ ЖКТ посвящено значительное число исследований. Однако различные методологические подходы к верификации ФЗ ЖКТ затрудняют интерпретацию результатов этих работ. Накопленные клинические, инструментальные, лабораторные и нейрохимические данные последнего десятилетия привели к усовершенствованию клинических диагностических критериев ФЗ ЖКТ и изданию Rome IV (2016). В целом, симптомы диспепсии (дисфагия, отрыжка, дискомфорт или боль в верхней части живота, тошнота, рвота, изжога, регургитация, постпрандиальное вздутие и раннее насыщение согласно Rome II criteria) преобладали у больных, страдающих головной болью, с тенденцией к нарастанию среди пациентов с М (M-LS. Tai et al., 2015). Исследователи отметили, что симптом головной боли независимо ассоциировался с диспепсией. Больные, страдающие головной болью и диспепсией, в сравнении с субъектами с одной головной болью, имели более интенсивную цефалгию и существенно худшие показатели качества жизни. Ассоциации между головной болью и симптомами ЖКТ также изучались в большом анкетированном исследовании (Head-HUNT Study, A.H. Aamodt et al.,

2008). При многомерном статистическом анализе с поправкой на возраст, пол, образовательный уровень, использование лекарств, депрессию и тревогу, была найдена высокая распространенность при головной боли выраженного рефлюкса, диареи, запора, тошноты. Соотношение между головной болью и желудочно-кишечными симптомами увеличивалось существенно с повышением частоты приступов головной боли. Однако обращает внимание тот факт, что больших различий между М и немигренозной головной болью с сочетанием с желудочно-кишечными жалобами не было получено. Необходимо отметить, что диагноз мигренозных и немигренозных головных болей выставлялся только на основании анкетирования пациентов, без осмотра и обследования неврологом, в связи с чем возможен ряд классификационных ошибок и смешивания пациентов обеих групп. Во-вторых, дальнейшее инструментальное обследование пациентов с желудочно-кишечными симптомами не было проведено, и ряд болезней, вероятно, не был диагностирован.

В более раннем небольшом исследовании T. Kurt et al. (2006) была показана высокая (80,9%) распространенность симптомов патологии верхних отделов ЖКТ среди пациентов с М в сравнении со здоровыми (37,5%). О симптомах частой диспепсии сообщили всего 23% здоровых по сравнению с 60% пациентов с М. Это исследование также не выявило взаимосвязи между распространенностью диспепсии с частотой и дозой анальгетических препаратов. Из-за ограниченности размера выборки распространенность диспепсии в зависимости от вида М, а также ее вклад в формирование фенотипа М, оценены не были.

На сегодняшний день многочисленные популяционные исследования доказали коморбидность М и синдрома раздраженного кишечника (СРК) (J. A. Cole et al., 2006; F-Y. Chang et al., 2013; C.-I. Lau et al., 2014; В. E. Lacy et al., 2016). Недавнее ретроспективное исследование населения острова Тайвань установило, что встречаемость СРК в 1,95 раза выше среди больных М, кроме того, риск значительно нарастает среди пациентов моложе 30 лет (3,36-кратный повышенный риск). Аналогично, в большом эпидемиологическом исследовании, проведенном J. A. Cole et al. (2006), была оценена распространенность М,

фибромиалгии и депрессии у больных СРК. Частота М среди больных СРК оказалась на 60% выше, чем в группе контроля, а депрессии – на 40%. Вероятность наличия хотя бы одного заболевания в этой когорте по сравнению с группой контроля составила 60%.

Патофизиологические механизмы, такие как гастродуоденальная моторная и сенсорная дисфункция, нарушение проницаемости слизистой оболочки с низкоуровневой иммунной активацией на фоне дисрегуляции оси «мозг-кишечник», а также инфицированность *Helicobacter pylori*, предполагаются для объяснения ассоциации между ФЗ ЖКТ и головной болью, в особенности, М (V. Stanghellini et al., 2016). Кальцитонин ген-связанный нейропептид, производимый в большом количестве во время острых приступов М (K. Messlinger et al., 2012), также является важным нейротрансмиттером ингибиторных сенсорных нейронов и играет роль в висцеральной афферентной сенситизации ЖКТ, что может приводить к симптомам диспепсии (M-LS. Tai et al., 2015). Для описания коморбидных синдромов, с перекрытием болевого синдрома, который, предположительно, связан общим механизмом центральной сенситизации (N. L. Smith et al., 2004, G. E. Tietjen et al., 2009) был предложен термин центральных сенситивных синдромов, к которым относят на сегодняшний день М и СРК. Как известно, клиническим коррелятом центральной сенситизации является аллодиния, развивающаяся при прогрессировании М (G. E. Tietjen et al., 2009). Так в поперечном многоцентровом исследовании, проведенном членами Women's Issues Section research consortium of the American Headache Society, рассматривалось соотношение мигрень-ассоциированной кожной аллодинии, сопутствующих болевых состояний и расстройств настроения (G. E. Tietjen et al., 2009). Всего 1413 больных М были опрошены о наличии сопутствующих патологических состояний. Шестидесят процентов изучаемой популяции больных сообщили, по крайней мере, один мигрень-связанный симптом аллодинии, 10% сообщили о наличии более 4 симптомов. Симптомы кожной аллодинии были связаны с женским полом, большим индексом массы тела, курением, наличием ауры, хроническим типом головной боли, трансформированной головной болью,



сильной головная боль-связанной инвалидизацией (очень сильная дезадаптация на основании баллов анкеты НГТ-6), и продолжительностью анамнеза М. Кроме того, распространенность сопутствующих болевых синдромов (СРК, синдром хронической усталости, фибромиалгия) и психических расстройств (текущая депрессия и тревога) были также связаны с симптомами кожной аллодинии. СРК был выявлен у 31% пациентов с М. Скорректированная порядковая регрессия указывала на значительную связь между количеством болевых состояний и тяжестью аллодинии. Вероятность симптомов тяжелой аллодинии (наличие 4 и более симптомов) была значительно выше у тех, кто имел 3 или более болевых состояний.

Подобные результаты были получены T.W. Strine et al. (2006г) при изучении интервьюированного обзора национального здоровья взрослого населения США о распространенности сильных головных болей, психологического дистресса и сопутствующих состояний. Примерно 15% взрослых сообщили про тяжелые головные боли в предыдущие 3 месяца. Среди лиц этой группы, значительно чаще встречалась бессонница, чрезмерная сонливость, симптомы депрессии или тревоги. Приблизительно 88% людей, которые страдали тяжелой головной болью в течение предыдущих 3 месяцев, также отметили, что они имеют по крайней мере одно из сопутствующих заболеваний, включая пептическую язву, воспалительные заболевания кишечника, СРК и хронические болевые синдромы опорно-двигательного аппарата, по сравнению с 67% теми, кто не имеет таких головных болей.

Надо заметить, коморбидность М и ФЗ ЖКТ с психосоциальными расстройствами является доказанной (N. L. Smith et al., 2004; F. Radat et al., 2008; G. E. Tietjen et al., 2009; I. Yalug et al., 2010; J. Bromberg et al., 2011; J. P. P. Mercante et al., 2011; M. Eskin et al., 2013; M-LS. Tai et al., 2015; B. E. Lacy et al., 2016; L. V. Oudenhove et al., 2016; V. Stanghellini et al., 2016). Универсальная биопсихосоциальная модель развития боли может служить основой их формирования. Представления пациентов о боли, страхе вреда, чувстве контроля боли, способах борьбы, ожидание эффективности лечения влияют на

поведенческие ответы (Г.Н. Бельская, 2016; К.Н. Скворцова, 2016; Д.Г. Погребняк, 2018; F. Radat et al., 2008; M. R. A. Muscatello et al., 2010; J. Bromberg et al., 2011; C. Chiros et al., 2011; M. Eskin et al., 2013; B. Biagiante et al., 2014; P.R Martin et al., 2014). Есть и ряд препятствий, которые мешают людям эффективно управлять своей головной болью, в том числе определенные черты личности, такие как алекситимия, приводящие к нарушению эффективной коммуникации пациента и врача (I. Yalug et al., 2010).

Экспрессия формирования боли во многом связана с функционированием ЛС (M. Maizels et al., 2012). Последние годы с помощью функциональной нейровизуализации у пациентов как с М, так и с СРК, была исследована активность стволовых, подкорковых и корковых структур. Показано, что активация ствола мозга, особенно околосредового серого вещества, участвует в модуляции боли. Оно имеет тесные связи с гипоталамусом и структурами ЛС, играющей ключевую роль в организации стратегии борьбы с внутренними и внешними стрессовыми факторами. ЛС, включая переднюю часть островка, миндалевидное тело, переднюю поясную извилину, орбитальную и медиальную префронтальную кору, обеспечивает эмоциональные аспекты восприятия боли: ее оценку, формирование страха и ожидание боли, тревогу, интерорецепцию, а также имеет большое значение в формировании контроля боли (M. Maizels et al., 2012). Кроме того, известна значительная роль участия в регуляции автономных функций и аспектах гомеостаза, в циркадных ритмах гипоталамуса, как связующего звена ЛС со стволовыми структурами, формирующими единую систему ответа на интеро- и экстероцептивный стресс (К.В. Alstadhaug, 2009). Известно, что фенотип боли может иметь существенные различия у разных пациентов. Однако особенности функционирования ЛС у больных, страдающих М и ФЗ ЖКТ, а также адаптационный потенциал больного с сочетанной патологией к настоящему времени не достаточно изучены.

Многочисленные психологические расстройства также показывают связь с ожирением с вовлечением ряда иммунологических механизмов (A. Verrotti et al., 2012). Рядом исследователей также показаны корреляции ожирения с частотой

атак М и дезадаптацией как у детей, так и среди взрослых (M.E Bigal et al., 2006; A. Verrotti et al., 2012). A. Celikbilek et al. (2014г) при проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости больных М выявили ассоциации встречаемости неалкогольной жировой болезни печени с М с аурой, высокой частотой мигренозных атак, длительностью М и индексом массы тела.

Популяционные исследования показали широкие зоны перекрытия патофизиологии М с регуляцией потребления пищи. Особенно нейротрансмиттеры и пептиды, такие как серотонин, орексин, адипонектин и лептин оказались вовлечены как в патофизиологию М, так и в регуляцию пищевого поведения (M.E. Bigal et al., 2007; V. L. Peterlin et al., 2009; A. Verrotti et al., 2012).

Таким образом, заболевания ЖКТ широко распространены у больных М, с тенденцией к нарастанию встречаемости ряда болезней при учащении мигренозных атак. Высокая частота приступов головной боли является общепризнанным модифицируемым фактором прогрессирования эпизодической в хроническую, наиболее дезадаптивную форму М (R.V. Lipton et al., 2015). При этом ассоциации с некоторыми заболеваниями подразумевают общие патогенетические механизмы из развития. Выделение этих отношений может способствовать лучшему пониманию патофизиологии данных заболеваний и оптимизации качества лечения больных с коморбидной патологией.

## **1.2. Желудочно-кишечные симптомы при приступе мигрени**

Выраженная социально-бытовая дезадаптация больных, страдающих М, обусловлена не только высокой коморбидностью, но и значительной клинической гетерогенностью. Хотя мигренозная головная боль является отличительной чертой этого заболевания, многочисленные другие симптомы, предшествующие, сопровождающие и следующие за головной болью иногда могут быть столь же дезадаптирующими для пациентов (D.S. Ng-Mak et al., 2010; R. V. Lipton et al., 2014). При этом существующие специфические шкалы степени дезадаптации М (MIDAS и HIT-6) ориентированы только на оценку влияния мигренозной боли.

Вероятно, этим объясняется небольшое число работ, оценивающих вклад сопутствующих симптомов. Атака М может включать 4 фазы, которые, однако, могут не всегда проявляться у одного и того же пациента или присутствовать во всех приступах: продром, аура, болевая фаза и постдром. Согласно МКГБ III, бета-версии (2013г) продромальная фаза обычно развивается за 2 дня до головной боли при М без ауры или до ауры при М с аурой. Симптомы могут включать мышечные боли, пищевые пристрастия, когнитивные изменения, задержку жидкости, зевоту, сонливость. Аура включает преходящие очаговые неврологические симптомы и обычно предшествует, но может также сопровождать фазу головной боли. Фаза цефалгии характеризуется интенсивной пульсирующей головной болью, преимущественно в одной половине головы, ограничивающей физическую активность, и другими связанными симптомами, такими как фотофобия, фонофобия, тошнота и рвота. Завершающая фаза М - постдромальная, включает усталость, познавательные трудности и «похмелье». Структура сопровождающих атаку М симптомов представлена на рисунке 1.



Рисунок 1 – Гетерогенность сопутствующих головной боли симптомов (по Г.Р. Табеевой, 2011г.)

Согласно МКГБ тошнота и рвота включены в диагностические критерии М.

Ассоциированная тошнота и рвота могут затруднять, а иногда, делать невозможным прием пероральных медикаментов для купирования атаки М (Г. Р. Табеева, 2011г.). При этом исследования, посвященные оценке вклада этих симптомов в фенотип М, малочисленны.

По данным популяционного исследования распространенности и профилактики мигрени в Америке (American Migraine Prevalence and Prevention, 2009), опубликованного в 2013 году (R. B. Lipton et al., 2013), среди 6488 респондентов с эпизодической М, приблизительно половина сообщила о высокой частоте сопутствующей тошноты. Больные М, часто испытывающие тошноту, имели значительно большую социально-бытовую, профессиональную дезадаптацию и самооценку финансового бремени.

Дальнейшее исследование, оценивающее влияние частой тошноты на прогрессирование М, опубликованное в 2015 году (M. L. Reed et al., 2015), показало удвоение риска прогрессирования до хронической М в течение 2-х летнего периода у больных с изначально частой тошнотой в сравнении с больными М без тошноты или с редко возникающей тошнотой.

Ассоциации мигренозной головной боли и боли в животе известны давно, что отражено в МКГБ в разделе 1.6 «Эпизодические синдромы, которые могут сочетаться с мигренью». Исследования, оценивающие взаимосвязь мигренозной головной боли и боли в животе, касаются преимущественно пациентов детского возраста. Так в большом ретроспективном исследовании детей с хронической идиопатической абдоминальной болью в 4,4% был выставлен диагноз абдоминальной М в соответствие с критериями ICHD-2 и у 11% оказались признаки возможной абдоминальной М (L. Carson et al., 2011). Среди пациентов с абдоминальной М, 62,5% имели семейную историю М, и диагноз уже установленной М дополнительно имели 38% больных. Данные цифры показывают, что для пациентов с рецидивирующей болью в животе, шанс иметь абдоминальную М в 4 раза больше, если у них также есть М. Исследование под руководством F. Dignan в течение 7-10 лет, изучавшее исход абдоминальной мигрени среди 54 детей, показало самопроизвольное ее разрешение в 61%

случаев. Среди тех, кто по-прежнему страдал рецидивирующей абдоминальной болью, 70% выполняли также критерии мигренозной головной боли (F. Dignan et al., 2001). Патофизиология абдоминальной М остается до конца не изученной. В небольшом исследовании N.M. Devanarayana et al. (2016) была оценена моторика желудка (скорость опорожнения содержимого желудка и моторика антрального отдела с использованием ультразвуковой методики) у 17 детей с абдоминальной М и 20 здоровых субъектов. Данные параметры были существенно ниже среди больных абдоминальной М, в сравнении с контрольной группой, что согласуется с данными исследования S. Aurora et al. (2007) взрослых больных, проводимого с помощью сцинтиграфии. Если S. Aurora с коллегами исследовали взаимосвязь измененной моторики желудка с приступной тошнотой, и не выявили таковой, сделав вывод о нейрогенном ее происхождении, то N. M. Devanarayana с коллегами оценили взаимосвязь с абдоминальной болью, и выявили корреляции между замедлением скорости опорожнения желудка и моторики антрума с интенсивностью и длительностью боли в животе.

Среди пациентов взрослого возраста существуют лишь единичные описания абдоминальной М и интенсивной абдоминальной боли, ассоциированной с мигренозной головной болью (F. d'Onofrio et al., 2006; L. C. Newman et al., 2008; G. Cervellin et al., 2015), что иногда может даже потребовать проведения дополнительных методов исследования для исключения острой хирургической патологии.

По данным различных авторов, головной боли при атаке М могут сопутствовать также и другие желудочно-кишечные расстройства. В литературе описаны ассоциированная изжога, отрыжка, икота, анорексия, диарея, метеоризм (Г.Р. Табеева, 2011г.), однако распространенность данных гастроинтестинальных симптомов и их вклад в формирование фенотипа М остаются не изученными.

Установление взаимосвязи между событиями, предшествующими мигренозной головной боли, и собственно болевой фазой атаки М являются серьезной проблемой, между тем успешное решение этой проблемы могло бы обеспечить лучшее понимание механизмов инициации болезни и привести,

возможно, к новым стратегиям лечения М. Распространенность симптомов продромального периода достаточно высокая, по данным различных авторов составляет 74-81% (E. Quintela et al., 2006; J.M. Pavlovic et al., 2014; G. G. Schoonman et al., 2006). Однако, несмотря на высокую распространенность продрома и ряда его симптомов, авторами систематического обзора (J.M. Pavlovic et al., 2014) был указан ряд трудностей для оценки этих признаков. Наличие и частота встречаемости симптомов значительно варьировали в зависимости от методологии проведения исследования (ретроспективная оценка, дневниковые методы или клинические испытания). При этом дифференцировка продромальных явлений от триггерных факторов приступа М также встречала значительные трудности. В целом, при обзоре результатов ретроспективных исследований, желудочно-кишечные симптомы продромального периода оказались на третьем месте по распространенности и составили 22%: лидировали тошнота (24%) и пищевые пристрастия (18%). Исследование G. Schoonman et al. (2006), кроме того, показало значительное преобладание этих симптомов среди женщин, а также при мигренозных приступах, протекающих с аурой. Однако патофизиологическая основа этих находок не ясна.

По данным небольшого проспективного исследования E. Quintela et al. (2006) было показано развитие продромальных симптомов среди 84% пациентов. В этом исследовании, продромальная фаза оказалась также более характерна для больных, испытывающих мигренозные приступы с аурой. Наиболее распространенными симптомами были тревога (46%), фонофобия (44%), раздражительность (42%), зевота (40%) и астения (38%). Желудочно-кишечные симптомы в целом встречались в 58% случаев. Среди них тошнота оказалась наиболее распространенной и составила 24%, вздутие живота наблюдалось в 22%, запор- 21%, анорексия – 20%, пищевые пристрастия – 15%, абдоминальная боль- 11%, рвота и диарея были самими редкими и составили 6% и 4% соответственно. Авторы обратили внимание, что среди пациентов, принимающих профилактическое лечение частота продрома значительно снижалась. Однако метеоризм (29% против 15%), анорексия (19% против 21%) и боли в животе (15%

против 8%) оказались более распространенными среди больных, принимающих превентивную терапию.

В связи с высокой частотой продрома и трудностью интерпретации существующих данных, в настоящее время проводятся малочисленные попытки выработать единый вопросник изучения продромальных симптомов для оценки их вклада в фенотип М и патофизиологических механизмов их развития (E. Quintela et al., 2006; R. V. Lipton et al., 2014).

Данных, посвященных изучению постдрома еще меньше, хотя, по результатам проспективных исследований, частота развития постдромальной фазы составляет 80% (E. Quintela et al., 2006). Было замечено, что субъективная тяжесть постдрома в большей мере ассоциируется с тяжестью мигренозного пароксизма, чем продромальный период. По данным проспективного испанского исследования (E. Quintela et al., 2006) астения (55%), усталость (46%), сонливость (29%), трудность концентрации внимания (28%), фонофобия (27%), светобоязнь (26%) и зевота (24%) являются наиболее распространенными жалобами пациентов. Желудочно-кишечные симптомы оказались наименее характерными для этого периода и составили 35%. Так тошнота встретилась у 10%, метеоризм и пищевые пристрастия у 9%, запор и анорексия у 13%, абдоминальная боль у 6%, диарея у 3% и рвота у 2% пациентов, при этом боли в животе и диарея чаще развивались среди женщин.

В сравнении в небольшом исследовании, оценивающем встречаемость симптомов постдромального периода и их вклад в социально-бытовую дезадаптацию, была показана высокая частота тошноты. Из 34 пациентов, тошноту описали 17 человек, при этом у 13 из них тошнота развивалась еще в фазе мигренозной головной боли (D.S. Ng-Mak et al., 2010). На основании этих данных учеными был сделан вывод о значительном перекрытии симптома тошноты болевой и постдромальной фаз мигренозного приступа, однако оценить собственный вклад тошноты в степень дезадаптации постдромального периода не удалось.

Существенный вклад в формирование фенотипа М вносят триггерные



факторы, запускающие мигренозную атаку (J.M. Pavlovic et al., 2014). Кроме того, знание провоцирующих факторов может быть использовано для обучения пациентов и улучшения их способности прогнозировать или избегать атаку М. Согласно обзору J.M. Pavlovic et al. (2014), ряд идентичных триггеров у 95% пациентов способствовал развитию мигренозных приступов, указывая на почти универсальную повсеместность механизма запуска М. Наиболее распространенные триггерные факторы включали стресс (80%), гормональные изменения (65% женщин), пропуски приема пищи (57%), изменение погодных условий (53%), нарушение режима сна (50%), резкие запахи (44%), прием алкогольной продукции (38%), жару (30%). Прием некоторых продуктов питания отмечен как триггер среди 27% - 44% пациентов. Было показано, что больные М, отмечающие наличие триггеров, имели более тяжелый профиль мигренозной атаки: высокую интенсивность и продолжительность головной боли, более высокую частоту рецидивов головной боли. Также с триггерами ассоциировалась хроническая М. Таким образом, авторы предполагают, что триггеры являются важным компонентом фенотипа М.

В связи со значительной долей продуктов питания среди провоцирующих факторов атаки М, было проведено большое, американское кроссекционное исследование роли диеты у женщин, страдающих сильной головной болью и М (E.W. Evans et al., 2015). Пациентки, страдающие сильной головной болью и М, не имели существенных различий ни в наборе пищевых продуктов, ни в частоте их приема. Единственное различие, обнаруженное учеными, касалось качества диеты. Пациентки, страдающие М и имеющие нормальный вес, имели значительно более низкое качество диеты согласно индексу здорового питания: доля потребляемых фруктов, темно-зеленых и оранжевых овощей и бобовых была ниже, чем у женщины без М.

Признание диетических факторов как значительного звена провокации атаки М привели к ряду исследований и клинических испытаний с оценкой влияния элиминационной диеты на течение М (N. Mitchell et al., 2011; A. E. Bunner et al., 2014). Интерпретация результатов этих исследований затруднительна в связи

с различным дизайном и существенными трудностями выполнения диетических рекомендации, но предварительные результаты показывают потенциальную ценность такой дополнительной терапевтической возможности.

Значимая доля регуляции сенсорно-моторной деятельности ЖКТ принадлежит продуктам питания, собственно приему пищи и микробиоте. Реакция на еду во многом вызвана стимуляцией кишечных рецепторов и активацией нейрогуморальных путей. Более того, один и тот же компонент может вызывать различные эффекты, когда проходит через различные регионы кишки, что может объяснить взаимосвязь между питательными веществами и желудочно-кишечными симптомами. Несмотря на общее признание того, что кишечные симптомы вызываются или усугубляются приемом пищи, только несколько исследований были проведены для оценки роли конкретных продуктов. Пациенты с диспепсией сообщали о таких продуктах, как жареные продукты питания, кондитерские изделия, специи. Когнитивные факторы также могут внести свой вклад в функциональные пищеварительные симптомы, особенно потому, что предыдущий негативный опыт влияет на ожидание пациентом симптомов. Исследование, проведенное у пациентов с функциональной диспепсией (ФД), показало, что знание о содержании жира в пробном завтраке увеличивает симптомы, вызванные низкокалорийным йогуртом, когда этим пациентам сообщили, что йогурт был высококалорийный. Не ясно, являются ли наблюдаемые различия причиной симптомов, или различия просто отражают диетические изменения.

Микробиота также выполняет важные биологические функции для хозяина, такие как формирование иммунной толерантности, развитие центральной нервной системы (ЦНС) и регуляцию поведения, модулирует метаболическую деятельность, энергетический баланс. С другой стороны, и хозяин влияет на микробиоту. Следовательно, существует динамическое взаимодействие между хозяином и микробиотой, но их посреднические схемы связи по-прежнему плохо изучены. Микробиота метаболизирует неабсорбированный субстрат, поставленный в толстую кишку и освобождает огромное количество метаболитов,

может служить в качестве посыльных активации рецепторов кишечника. Некоторые данные указывают на то, что микрофлора может оказывать модулирующее воздействие на функции кишечника, такие как моторика и барьерная функция. Пребиотики и пробиотики в лечении изменяют микрофлору и ускоряют кишечный транзит. Микробиота также может влиять на висцеральную чувствительность. Исследования на животных показали, что введение пробиотиков изменяет центральную обработку эмоциональных стимулов, а также связей сенсорных и аффективных кругов головного мозга (L. V. Oudenhove et al., 2016).

Таким образом, М характеризуется значительным многообразием симптомов с высокой их согласованностью у больных. Гетерогенность клинического профиля продромальной, болевой, постдромальной фаз и межприступного периода М, вероятно, отражают различные патофизиологические механизмы, по крайней мере, для некоторых симптомов.

### **1.3. Патофизиологические механизмы взаимосвязи мигрени, желудочно-кишечных симптомов и заболеваний пищеварительной системы**

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что кора головного мозга больных М является гипервозбудимой и чрезмерно реагирует на внешние стимулы. Предполагается, что генетические особенности, которые обуславливают метаболизм нейрональной митохондриальной энергии, процессинг информации в ЦНС, являются основными биологическими факторами, предопределяющими развитие заболевания (G. D'Andrea et al., 2010; A. Pardutz et al., 2012; T. Onaya et al., 2013). Аномальная активность коры может привести к корковой распространяющейся депрессии, когда усиленная активация совпадает с другими запускающими факторами. Последние годы с помощью функциональной нейровизуализации у пациентов с М была исследована активность стволовых, подкорковых и корковых структур (G. Tedeschi et al., 2012). Показано, что активация ствола мозга с участием тригеминоваскулярного рефлекса представляет собой важнейший этап в развитии мигренозной головной боли (В.В. Шестаков,

2010), при этом наибольшее значение придается дисфункции околосеротонинового серого вещества, участвующего в модуляции боли (P. Durham et al., 2013). Достижения последних десятилетий показали, что в патофизиологии М задействован комплекс нейробиохимических каскадов ряда нейромедиаторов и нейропептидов, вовлеченных также и в развитие желудочно-кишечных заболеваний.

**Серотонинергические механизмы.** К настоящему времени, участие серотонина (5-гидрокситриптамиин, 5-hydroxytryptamine, 5-НТ) в патофизиологии М не вызывает сомнений (М.И. Карпова, 2011; А.А. Шутов, 2011; F. Fernandez et al., 2009; B. L. Peterlin et al., 2009; G. D'Andrea et al., 2010; S. Gupta et al., 2011; A. Pardutz et al., 2012; R. Nosedá et al., 2014). Было показано, что между атаками больные М имели более низкий уровень 5-НТ в периферической крови, в сравнении со здоровыми и пациентами с головной болью напряжения (Ю.В. Каракулова, 2017; M. D. Ferrari et al., 1989), а во время атаки М, плазменные уровни серотонина значительно повышались в сравнении с уровнем безболевого периода (M. D. Ferrari et al., 1989; B. L. Peterlin et al., 2009; P. Durham et al., 2013). Другим доказательством вовлечения серотонина служат триптаны, агонисты 5-НТ рецепторов, используемые для острой терапии М (M. Ishii et al., 2012; P. Geppetti et al., 2012; A. M. Rapoport, 2012; A. Charles, 2013; P. Durham et al., 2013; S. Vollbracht et al., 2014). Малочисленные исследования визуализации также предоставили новую информацию относительно участия серотониновых рецепторов при приступе М. Позитронно-эмиссионное исследование с использованием [18F] MPPF лиганда, который специфически связывает 5HT1A рецепторы, показало повышенный уровень экспрессии этого рецептора в мостовом ядре шва, орбитофронтальной коре, прецентральной извилине и полюсе височной доли во время обонятельно-вызванной мигренозной атаки (G. Demarquay et al., 2011). В сравнении в интериктальном периоде у пациентов, страдающих М без ауры, при использовании радиолиганда [<sup>11</sup>C]AZ10419369 обнаружено более низкое связывание 5-НТ1В-рецептора относительно контрольной группы. Кроме того, время, прошедшее после последней атаки М, положительно коррелировало со

связыванием 5-HT<sub>1B</sub>-рецепторов в дорзальном ядре шва и в среднем мозге (M. Deen et al., 2017). В экспериментальных условиях обнаружена серотонинергическая иннервация тригеминоваскулярных нейронов таламуса (M. Pytliak et al., 2011; R. Nosedá et al., 2014) и рostrального ядра шва (R. Nosedá et al., 2014). В зависимости от количества выпуска серотонина в таламус, может быть облегчающее (при низкой концентрации) или ингибирующее (при высокой концентрации) действие. Соответственно, очень плотная иннервация нейронов таламуса обеспечивает анатомическую основу для преимущественно ингибирующего действия серотонина на передачу тригеминоваскулярной информации между таламусом и корой.

На сегодняшний день серотонин позиционируется как убиквитарный моноамин действия, альтерации которого предполагаются в патофизиологии различных болезней, в том числе расстройстве пищевого поведения и ФЗ ЖКТ (M. Pytliak et al., 2011; C. Hempfling et al., 2012; J. Matricon et al., 2012; B. M. Wang et al., 2012; M. Grover et al., 2013). Около 5% серотонина содержится в ЦНС и 95% синтезируется в ЖКТ (M. Pytliak et al., 2011; C. Hempfling et al., 2012). Основное депо ЖКТ - около 90% - локализуется в энтерохромафинном подтипе энтероэндокринных клеток слоя слизистой оболочки, а оставшиеся 10% - в серотонинергических нейронах собственникошечного сплетения (C. Hempfling et al., 2012). Биосинтез серотонина начинается с гидроксирования L-триптофана (M. Pytliak et al., 2011), который транспортируется через гематоэнцефалический барьер в головной мозг с использованием передатчика, состоящего из аминокислот - фенилаланина, лейцина и метионина. Синтез серотонина инициируют две триптофангидроксилазы. Триптофангидроксилаза-1 отвечает за производство серотонина в энтерохромафинных клетках, триптофангидроксилаза-2 работает в энтеральных нейронах и ЦНС. Этот фермент позволяет преобразовать 5-гидрокситриптофан путем декарбоксилирования, опосредованного L-аминокислотой декарбоксилазой, в серотонин. Транспортёр обратного захвата 5-гидрокситриптамина являются первичные молекулы, ответственные за инактивацию серотонина в ЦНС и в желудке. 5-

гидрокситриптамиин оказывает действие за счет связывания с поверхностными клеточными рецепторами, которые могут быть классифицированы в семь подтипов, экспрессирующихся различными клетками в пределах ЦНС (кора головного мозга, гиппокамп, обонятельные луковицы, перегородка, миндалина, ядро шва, базальные ганглии, таламус) и ЖКТ.

Исследования на животных показали, что инфузия 5-гидрокситриптамина стимулирует желудочные, антральные, дуоденальные и подвздошные сокращения и увеличивает частоту фазы III мигрирующего моторного комплекса, однако исследования на людях из-за связанных с этим побочных эффектов, включая тошноту, рвоту и диарею, сведены к минимуму (R. Spiller, 2007).

Измененный метаболизм серотонина при ФЗ ЖКТ был показан в нескольких исследованиях. Так, у пациентов с СРК с преобладанием диареи обнаружены значительно повышенные плазменные концентрации 5-НТ после приема пищи, в то время как у пациентов с СРК с преобладанием запора уровень оказался сниженным (R. Spiller, 2007). В сравнении, в исследовании L. Franke et al. (2010) уровень тромбоцитарного серотонина был значительно ниже у женщин с диарей-преобладающим СРК. С. Cremon et al. (2011) получили значительное увеличение количества 5-НТ-положительных клеток в биоптатах у пациентов с диарей – преобладающим СРК в сравнении с больными запор – преобладающим СРК. Относительно контрольной группы, релиз 5-гидрокситриптамина у пациентов с СРК имел 10-кратное увеличение, независимо от привычек кишечника, и был сопоставим с числом тучных клеток. При этом выявлена также значительная корреляция между высвобождением серотонина слизистой оболочкой и тяжестью боли в животе, что, возможно, опосредовано через иммунную активацию слизистой оболочки. В сравнении, M. El-Salhy et al. (2012) обнаружили, что плотность клеток, содержащих серотонин в биоптатах толстой кишки, пациентов с СРК снижена. Противоречивые результаты, вероятно, объясняются различием в методологии исследований и отбором больных, однако указывают на вовлечение серотонина в нарушение нейронных рефлекторных цепей ЖКТ.

5-гидрокситриптамин, высвобожденный из энтерохромаффинных клеток, активирует внутренние энтеральные рефлексы, а также посылает сигналы, связанные с пищеварительными рефлексам, сытостью и болью в ЦНС через блуждающий и спинальные афференты. Сигнализация серотонина завершается обратным захватом в эпителиальные клетки, которые экспрессируют serotonin selective reuptake transporter (SERT) на их базальной поверхности. Особенность слизистых оболочек в сигнализации 5-гидрокситриптамина при воспалении кишечника и при СРК у человека заключается в уменьшении экспрессии SERT. Снижение экспрессии SERT в воспаленной кишке, вероятно, вовлекает действие провоспалительных цитокинов. Воспаление ассоциируется с изменениями рефлекторных схем вдоль энтеральной нервной системы, которые включают в себя повышение доступности серотонина, возбудимость сенсорных нейронов, облегчение интернейронной синаптической связи, и подавление пуриnergической нервно-мышечной трансмиссии. Весьма вероятно, что эти изменения приводят к изменениям в нейрогенной секреторной и моторной функции в кишечнике. С увеличением доступности серотонина, сенсорные нейроны гиперактивируются, усиливаются синаптические сигналы к секретомоторным нейронам, и, вероятно, секреция повышается. Одной из возможных ловушек в этой схеме является то, что серотониновые рецепторы на отростке сенсорного нейрона могут стать десенситизированы путем увеличения экспозиции 5-гидрокситриптамина. Эффекты нейропластических изменений на моторику более сложны, чем на секрецию. Противоречивые нисходящие и восходящие сигналы от данного локуса, а также снижение способности энтеральной нервной системы генерировать градиент давления, ведут к пропульсивной перистальтике и псевдообструкции (B. Garvin et al., 2008; R. K. Cady et al., 2012; G. Voeckxstaens et al., 2016).

Кроме того, серотонин, высвобождаемый из энтерохромаффинных клеток слизистой оболочки желудка, местно обладает протективными свойствами, ингибируя кислотность желудка и увеличивая секрецию слизи. Так, исследование P. Singh et al. (2015) показало снижение содержания 5-гидрокситриптамина (спектрофлуорометрически) в слизистой оболочки изъязвленной желудочной

ткани у взрослых крыс- альбиносов и продемонстрировало взаимосвязь между противоязвенной защитой слизистой оболочки желудка и увеличением уровня серотонина.

Альтерации обмена серотонина при ФЗ ЖКТ имеют значительную биологическую основу, что подтверждено рядом генетических исследований. Показаны ассоциации СРК с полиморфизмами гена, кодирующего транспортер 5-НТ (R. Kohen et al., 2009; M. Y. Areeshi et al., 2013; J. Yuan et al., 2014). В исследовании R. Colucci et al. (2013) также показана взаимосвязь между генотипом (LS / SS) транспортера 5-гидрокситриптамина и интенсивностью абдоминальной боли среди больных СРК. Полиморфизм серотонинового рецептора A3 (с.-42С > Т) был связан с более тяжелыми диспепсическими симптомами в исследовании S. Mujakovic et al. (2011), поддерживая гипотезу о том, что уменьшенная опосредованная 5-НТ3 антиноцицепция предрасполагает к увеличению висцеральной чувствительности ЖКТ. Полиморфизм гена транспортера серотонина может влиять на экспрессию и уровень белка транспортера 5-гидрокситриптамина в слизистой оболочке толстой кишки, тем самым играя ключевую роль в дисмоторике пациентов с СРК (B. M. Wang et al., 2012).

Существование нескольких подтипов серотониновых рецепторов позволило разработать селективные препараты для лечения ряда расстройств моторики ЖКТ (D. T. Beattie et al., 2008; C. Hempfling et al., 2012). К примеру, 5-НТ3-антагонист (alosetron) - в лечении СРК с преобладанием диареи, 5-НТ4 частичный агонист (tegaserod) – СРК с преобладанием запора, и 5-НТ4-агонист и 5-НТ3-антагонист (mosapride), были одобрены для лечения СРК, химиотерапией-индуцированной тошноты и рвоты, и ФД. Клинические и фармакологические исследования с помощью 5-НТ1-агониста суматриптана, mosapride и 5-НТ4-агониста (cisapride) показали также, что серотонин участвует и в контроле моторики пищевода.

Кроме того, необходимо отметить, весь ЖКТ взаимодействует с ЦНС, и связи между различными частями кишечника способствуют поддержанию гомеостаза. Нарушение эндогенной болевой модуляции, в значительной степени



опосредованное серотонинергическими механизмами, вероятно, также играет роль в восприимчивости к висцеральным болевым раздражителям при ФЗ ЖКТ (G. Voeckxstaens et al., 2016; L. V. Oudenhove et al., 2016). Дисмоторика также может быть вызвана косвенно избыточной стимуляцией висцеральных афферентных (сенсорных) волокон, которые влияют на локальные желудочно-кишечные моторные функции посредством модуляции двигательных нейронов превертебрального ганглия. Кроме того, активация висцеральных афферентных волокон вызывается вегетативными изменениями, интегрированными стволом мозга, такими как изменение частоты и тона сокращений. Наконец, психосоциальные стрессовые факторы могут вызывать активацию тучных клеток, затрагивая моторику, проницаемость слизистых оболочек, а также висцеральные афференты. Мета-анализ ректальных исследований с использованием баллонных катетеров показал активацию у пациентов с СРК эмоциональных возбуждающих регионов и меньшее вовлечение корковых модуляторных регионов, в сравнении с контрольной группой. Аналогично, у пациентов с ФД активировались афферентные сенсорные области мозга при значительно меньшем внутрижелудочном уровне стимуляции, чем у здоровых людей, при этом активации ключевой боль-модулирующей структуры - околоколенной зоны передней поясной коры не было (L. V. Oudenhove et al., 2016).

**Орексинергические механизмы.** Последнее десятилетие в болевой модуляции и регуляции функционирования ЖКТ активно обсуждается орексиновая система (A. Kirchgessner, 2002; T. Okumura et al., 2011; I. Rainero et al., 2011; J. Li et al., 2014; P. J. Goadsby, 2015). Эта система состоит из двух нейропептидных трансммиттеров: hypocretin-1 и -2 (также называемых орексинами А и В), которые кодируются с помощью предшественника preprohypocretin. Существуют два G-протеиновых рецептора (Hcrt-1 и Hcrt-2), которые действуют с помощью phosphorilate voltageactivated кальциевых каналов. Hcrt-1 имеет преимущественное сродство к hypocretin-1, в то время как у Hcrt-2 сопоставимое сходство к обоим пептидам. Орексины производятся исключительно в задней, латеральной и паравентрикулярной частях гипоталамуса (L. Pinessi et al., 2007; M.

Schurks et al., 2007; M.E. Bigal et al., 2008; T. Okumura et al., 2008; P. Sarchielli et al., 2008; I. Rainero et al., 2011; D. Hoyer et al., 2012; J. Li et al., 2014; R. Nosedá et al., 2014; S. Vollbracht et al., 2014). Роль гипоталамуса и участие в патогенезе М изначально предположена на основе наблюдений продромальных симптомов М, таких как усталость, зевота, сонливость, жажда, пищевые пристрастия и изменение настроения (B. L. Peterlin et al., 2009; I. Rainero et al., 2011; A. Charles, 2013; R. Nosedá et al., 2014; S. Vollbracht et al., 2014, P. J. Goadsby, 2015). Данные функциональных методов визуализации головного мозга поддерживают эти наблюдения, демонстрируя гипоталамическую активацию во время острой атаки М.

Орексиновые нейроны проецируются на значительную область ЦНС: кора головного мозга, обонятельная луковица, гиппокамп, миндалина, собственно гипоталамус, среднемозговое тригеминальное ядро, дорсальное ядро шва, таламус, околосредоводное серое вещество, голубое пятно, спинной мозг. В свою очередь, они получают возбуждающие или тормозные влияния от тех же самых областей (L. Pinessi et al., 2007; M. Schurks et al., 2007; M.E. Bigal et al., 2008; P. Sarchielli et al., 2008; I. Rainero et al., 2011; R. Nosedá et al., 2014; S. Vollbracht et al., 2014). Широкий спектр орексинергических проекции объясняет их влияние на многие физиологические и поведенческие процессы, таких как болевая модуляция, прием пищи и жидкости с поддержанием энергетического гомеостаза, регулирование висцеральных функций, обеспечение пробуждения (I. Rainero et al., 2011; S. Vollbracht et al., 2014; Y. Ogawa et al., 2017), участие в эндокринных реакциях и ответе на стресс, поддержание когнитивных функций (M. Schurks et al., 2007; M.E. Bigal et al., 2008; P. Sarchielli et al., 2008; I. Rainero et al., 2011; J. Li et al., 2014; R. Nosedá et al., 2014; S. Vollbracht et al., 2014) и изменение настроения, в мотивационном состоянии и зависимом поведении к лекарственному злоупотреблению (P. Sarchielli et al., 2008; I. Rainero et al., 2011; A. Mensen et al., 2015).

*Модуляция ноцицептивной обработки.* Экспериментально стимуляция ноцицептивных тригеминоваскулярных афферентов приводит к активации

нейронов заднего гипоталамуса (P. Holland et al., 2007; L. Pinessi et al., 2007; M. Schurks et al., 2007; I. Rainero et al., 2011; J. Li et al., 2014; S. Vollbracht et al., 2014). Интратекальное введение орексина А оказывает обезболивающее действие у экспериментальных животных и уменьшает механическую аллодинию в нейропатической болевой модели (P. R. Holland et al., 2006; M. Schurks et al., 2007; I. Rainero et al., 2011), в то время как орексин В увеличивает ответ А and С-волокон на дуральную электрическую стимуляцию, а также спонтанную активность и ответ на вредоносную тепловую стимуляцию кожи лица (P. Sarchielli et al., 2008). Ингибирование болевой трансмиссии в случае постоянной боли и ассоциации со стрессом также поддерживаются нахождением значимой гипералгезии, индуцированной периферическим воспалением, а также снижение анальгезии при стресс-индуцированной боли у препроорексин - нокаутированных мышей по сравнению с мышами дикого типа (P. Sarchielli et al., 2008). Также показано, что орексин А, но не орексин В, способен ингибировать нейрогенную дуральную вазодилатацию посредством активации OX1 рецептора, в результате ингибирования пресинаптического выпуска кальцитонин ген связанного пептида из тройничного нейрона. Кроме того, введение селективного антагониста Hcr1-1 (SB-334867) отменяет hurocretin-1- обезболивающее действие, предполагающее наличие нисходящих орексинергических ингибиторных систем (I. Rainero et al., 2011). Уровень орексина А в ликворе у пациентов, страдающих хронической М, обнаружен более высоким в сравнении со здоровыми добровольцами (P. Sarchielli et al., 2008), однако корреляций между частотой, длительностью и тяжестью мигренозных приступов и уровнем орексинов обнаружено не было. Это было истолковано исследователями как компенсаторный ответ на хроническую головную боль или, альтернативно, как выражение гипоталамической реакции на стресс из-за хронической боли. Кроме того, иммуногистохимические исследования (R. Nosedá et al., 2014) обнаружили, что тригеминоваскулярные нейроны таламуса окружены аксонами, содержащими орексин. Модуляция таламических нейронов (S. Vollbracht et al., 2014; R. Nosedá et al., 2017) различными нейрохимическими путями может помочь осмыслить сенсорные,

физиологические, когнитивные и аффективные условия запуска атаки М.

*Регулирование потребления пищи.* Введение орексина А крысам повышает аппетит и снижает насыщение, антагонисты рецепторов орексина А могут существенно снизить аппетит у крыс (A. Verrotti et al., 2012). Орексинергические нейроны ингибируются глюкозой, триглицеридами и аминокислотами (J. Li et al., 2014). Более того, пептид грелин активирует орексинергические нейроны, тогда как лептин, гормон жировой ткани, ингибирует его высвобождение. Центральное, контроль системы регулирования приема пищи включает аркуатное ядро гипоталамуса и его соединения (B. L. Peterlin et al., 2009). Аркуатное ядро содержит орексигенные нейропептиды (agouti-gene-related protein (AgRP) и neuropeptide Y (NPY)), стимулирующие питание, и анорексигенные нейропептиды (pro-opiomelanocortin (POMC) и cocaine amphetamine-regulated transcript (CART)), ингибирующие его. Существует обратная связь регуляции центральных и периферических сигналов, участвующих в питании и энергетическом балансе. Например, сигналы от адипонектина, лептина, грелина действуют на аркуатное ядро, производя реципроктную активацию или торможение POMC/CART нейронов, в то время как ингибированы или активированы NPY/AGRP нейроны соответственно. Сигналы от аркуатного ядра затем передаются на "нейроны второго порядка"- другие ядра гипоталамуса, в том числе паравентрикулярное, вентромедиальное и латеральное, которые экспрессируют рецепторы адипонектина и лептина. Орексиновые нейроны латерального гипоталамуса стимулируют питание, тогда как меланин-концентрированный гормон - нейроны ингибируют потребление пищи. Нейронные проекции от нейронов второго порядка идут к ядрам ствола мозга: ядру солитарного тракта и дорсальному моторному ядру блуждающего нерва, откуда по нисходящему гипоталамическому пути направляются в ЖКТ (B. L. Peterlin et al., 2009). Эти выводы могут определить новый анатомо-функциональный субстрат для гипотез о возможных взаимодействиях между приемом пищи, сонливостью и М. Предполагается, что механизм, посредством которого прием пищи может «улучшить самочувствие» пациентов во время начинающейся атаки М включает в себя активацию меланин-

концентрированный гормон - нейронов, но также ингибирование облегчающих орексиновых входов на тригеминоваскулярные нейроны таламуса, вызванные увеличивающимся уровнем глюкозы. И наоборот, падение глюкозы активирует орексинергические нейроны, которые, в свою очередь способствуют возбудимости через местные выпуски орексинов В и А (A. Verrotti et al., 2012; R. Nosedá et al., 2014). Исследования также указывают, что центрально орексин А индуцирует связанные с приемом пищи виды деятельности, далее поддерживая гипотезу о том, что орексины вовлечены в центральное регулирование пищеварения (T. Okumura et al., 2008). В дополнение к прямому взаимодействию с пищеварительными цепями и гуморальными сигналами, влияющими на питание, орексинергические нейроны играют важную роль в системе награды вкусной пищей (J. Li et al., 2014).

*Регулирование желудочно-кишечного функционирования.* Экзогенно центрально введенный орексин А (в цистерны или интравентеромедиальный гипоталамус, но не внутрибрюшинно) или эндогенно высвобожденный в головном мозге, эффективно стимулирует секрецию желудочной кислоты у крыс. Вагусный холинергический путь участвует в индуцированной орексином стимуляции кислотной секреции, вероятно, за счет активации дорсального моторного ядра продолговатого мозга орексинсодержащими нейронами латерального гипоталамуса. Было показано, что орексиновая иммунореактивность присутствует в кишечной ткани и в преганглионарных вагусных моторных нейронах, иннервирующих желудок (A. Kirchgessner, 2002; T. Okumura et al., 2008). Кроме того, orexin-A показывает гастропротекторные эффекты при стресс-индуцированных, индуцированной ишемией или вызванных этанолом повреждениях. Активация рецепторов OX1 в дорсальном моторном ядре блуждающего нерва приводит и к облегчению активации вагальных панкреатических эфферентных нервов, стимулируя экзокринную секрецию поджелудочной железы. Введение орексина А также увеличивает секрецию двенадцатиперстной кишки при нормальном питании, но не в состоянии голода у животных, по эффекту, не зависящему от холинергических путей. К тому же,

орексин А может изменять желудочно-кишечную подвижность, включая опорожнение желудка, энтеральную перистальтику, а также моторику толстого кишечника (А. Kirchgessner, 2002). Более того, цефалическая стадия желудочно-кишечной секреции, которая происходит в ответ на зрительные, обонятельные, вкусовые пищевые стимулы, а также ожидание приема пищи орексинергически опосредована.

Т. Okumura и К. Takakusaki (2008) показали участие орексина в развитии ФЗ ЖКТ, опосредованное модуляцией настроения и функционирования ЖКТ. Так крысы демонстрировали «депрессивные» характеристики и нарушение сна, аналогичные тем, которые наблюдаются у пациентов с депрессией при 15% -ном снижении нейрональных орексин А-продуцирующих клеток в гипоталамусе. К тому же, исследование пациентов с тяжелой депрессией также продемонстрировало существенное снижение уровня орексина А в спинномозговой жидкости. Участие орексинергических механизмов в развитии ФЗ ЖКТ, вероятно, связано с уменьшением их активности и ингибированием секреторно-моторной функции кишечника.

Гипотеза о том, что дисфункция орексиновой системы может предрасполагать к развитию М, легла в основу нескольких генетических исследований. Так, изучение генетических вариантов гена рецептора hypocretin 1 (три би-аллельных полиморфизма (SNP1 rs10914456, SNP2 rs4949449, SNP3 rs2271933 (I408 V) в зависимости от частоты и клинических признаков М (384 пациентов с М и 259 лиц контрольной группы), выявило, что носительство аллеля А связано с повышенным риском М без ауры. При этом различные генотипы не оказывали существенного влияния на клинические характеристики этого заболевания (I. Rainero et al., 2011). Исследования полиморфизма гена рецептора hypocretin 2, не поддержали значительный вклад G1246A в патогенез М (L. Pinessi et al., 2007; M. Schurks et al., 2007).

**Дофаминергические механизмы.** Ассоциированные с мигренозной головной болью, тошнота и рвота, развивающиеся у большинства пациентов, преобладающим большинством исследователей связываются с нейромедиатором

дофамином (E. Quintela et al., 2006; S. Akerman et al., 2007; F. Fernandez et al., 2009; G. D'Andrea et al., 2010; P. Barbanti et al., 2013; A. Charles, 2013; F. H. Maniyar et al., 2015). Предполагается, что, когда атака М начинается, низкая концентрация плазменного дофамина стимулирует гиперсенситивные центральные пресинаптические дофаминовые рецепторы, тем самым вызывая продромальные симптомы, такие, как зевота и сонливость. Увеличение уровня дофамина, все еще недостаточного, чтобы остановить тригеминоваскулярную активацию, способного стимулировать постсинаптические дофаминовые рецепторы, вызывая тошноту, рвоту и гипотензию. Наконец, уровень дофамина медленно возвращается в исходное состояние, вызывая сонливость и усталость, но, в некоторых случаях, могут продолжаться триггерные постдромальные симптомы, такие как эйфория и полиурия. Эти авторы указывают на специфическую дофаминергическую гиперсенситивность пресинаптических и постсинаптических дофаминовых рецепторов у страдающих М. Высвобождение дофамина происходит в продромальной фазе мигренозного приступа и больные М могут быть более чувствительны к его последствиям (A. Charles, 2013).

Дофамин является нормальной составляющей человеческой плазмы, с уровнем 25% от уровня норадреналина и приблизительно эквивалентен уровню адреналина. Нормальное количество свободного циркулирующего дофамина составляет  $56 \pm 40$  пг/мл. Дофамин плазмы возникает в большей степени в симпатических нервах, а также из ткани надпочечников. События, связанные с увеличением симпатической активности, такие как стресс, физические упражнения, длительное стояние или гиповолемиа увеличивают уровень плазменного дофамина (A. Charles, 2013).

Альтерации концентрации дофамина плазмы и тромбоцитов были показаны у больных М в нескольких исследованиях. Так G. D'Andrea et al., опубликовавшие в 2006 году результаты исследования уровня тромбоцитарного дофамина в небольшой выборке пациентов с М в межприступном периоде, обнаружили его повышение в сравнении с контрольной группой. В другом исследовании дофамина мочи также оказался выше у женщин с М, но не у мужчин во время

периода между атаками М (Н. Gruber et al., 2010), и увеличение дофамина было связано с повышенным в 3,3 раза риском развития М среди женщин. Метаболит дофамина- DOPAC- найден увеличенным в ликворе во время приступа М и повышение уровня коррелировало с тяжестью головной боли (Р. Barbanti et al., 2013). Биохимические изменения могут отражать снижение активности фермента дофамин-бета-гидроксилазы, который катализирует преобразование дофамина в норадреналин. Другие исследования показали, что лимфоциты периферической крови у больных М содержат высокую плотность DRD3, DRD4 и DRD5, в сравнении с лимфоцитами группы контроля (Р. Barbanti et al., 2000). Эта находка может свидетельствовать о центральной или периферической дофаминовой гиперчувствительности или о гипофункции дофаминергической системы контроля (Р. Barbanti et al., 2000), что, вероятно, приводит к таким симптомам, как тошнота, потливость и зевота, наблюдаемым во время приступа М.

Большую помощь в понимании роли измененного обмена дофамина у больных М оказали исследования, проводимые с использованием лекарственных препаратов. Ученые обнаружили, что тригеминоваскулярные нейроны таламуса окружены аксонами, содержащими биомаркер дофамин (R. Nosedá et al., 2014). Дофаминергическое ядро A11 способно модулировать работу тригеминоцервикального комплекса (R. Nosedá et al., 2014), оказывая мощный ингибирующий эффект на нейроны этого комплекса, стимулируя центральные D2 рецепторы и предупреждая развитие аллодинии (A. R. Charbit et al., 2009). Так центральные агонисты D1 и антагонисты D2 рецепторов значительно облегчали активацию нейронов тригеминоцервикального комплекса, тогда как агонисты дофаминовых D2 рецепторов ингибировали эти нейроны. Данные исследования также продемонстрировали роль периферических D1-подобных рецепторов в поддержании активации тройничного нерва, что приводило к его сенситизации и феномену аллодинии (A. R. Charbit et al., 2009). При этом домперидон, антагонист периферических D1-D2 рецепторов, не оказывал влияния на вызванную активность тригеминоцервикального комплекса, однако, был способен предотвратить возникновение мигренозного приступа при приеме в



продромальную фазу атаки (E. Garcí'a-Martí'n et al., 2010). В другом исследовании изучалась гиперчувствительность дофаминовых рецепторов на примере использования разных доз центральных агонистов D1 и D2 рецепторов (P. Barbanti et al., 2013). Малые дозы центрального агониста дофамина (апоморфина) у пациентов с М оказались способными действовать на пресинаптические дофаминовые рецепторы, снижая дофаминовую трансмиссию (индуцируют значительно большее количество зевоты у страдающих М по сравнению с контрольной группой), в то время как в высоких дозах он действует на постсинаптические дофаминовые рецепторы, тем самым стимулируя дофаминовую трансмиссию (вызывает зевоту и сонливость в группе контроля, но эта доза уже вызывала тошноту и рвоту у пациентов с М). Другой агонист дофаминовых рецепторов, piribedil, в дозе 0,1 мг/кг увеличивал мозговой кровоток и вызывает тошноту, рвоту и гипотензию только у пациентов с М (G. Tedeschi et al., 2012). Таким образом, авторы исследований обобщают, что пресинаптические и постсинаптические дофаминергические рецепторы у лиц, страдающих М, имеют низкий порог активации, что может соответствовать хронической дофаминергической гипофункции.

Экспериментальное позитронно-эмиссионное исследование A. F. DaSilva (2017) с [<sup>11</sup>C] raclopride изучало динамику эндогенной нейротрансмиссии дофамина во время атаки М в состоянии покоя и при сопровождении постоянной пороговой тепловой болью на тройничную область для получения аллодинии, а также в течение межприступного периода у 8 больных эпизодической М и 8 здоровых лиц группы контроля. Обнаружено значительное снижение дофамина в стриатуме во время приступа головной боли в состоянии покоя и при вызванной аллодинии, по отношению к межприступному периоду. Однако, при сравнении приступа М в покое с фазой вызванной аллодинии, показано значительное внезапное увеличение дофамина в островке. Более того, чем больше длительность М и частота приступов М, тем ниже икталный эндогенный дофаминовый релиз.

Участие дофаминергических механизмов предполагается также в развитии вторичной ЛИГБ. Исследование S. Ferraro et al. (2012) у пациентов с ЛИГБ с

помощью функциональной магнитно-резонансной томографии показало дисфункцию в вентромедиальной префронтальной коре и в комплексе черной субстанции / вентральной покрышки. При этом дисфункция вентромедиальной префронтальной коры оказалась обратима. Дизрегуляция комплекса черной субстанции/вентральной покрышки может быть выражением длительной нейроадаптации, связанной с чрезмерным использованием лекарств и / или уже существующим нейрофизиологическим состоянием, предрасполагающим к медикаментозной зависимости. Все наркотические препараты вызывают быстрое и фазовое увеличение концентрации дофамина в мезокортиколимбической системе, что значительно превосходит физиологический уровень. Это явление приводит к модификации в синаптической трансмиссии, в частности, в комплексе черная субстанция/вентральная покрышка, уменьшая дофаминовую активность для естественной/обычной награды. Учитывая это, авторы предполагают, что ЛИГБ может считаться «синдромом дефицита награды».

Существуют и различные генетические исследования полиморфизма генов, участвующих в дофаминовом обмене, однако их результаты вариабельны (P. Durham et al., 2013). К примеру, исследование, оценивающее возможную связь между DRD3 генотипом, его аллельными вариантами и риском М (197 больных М против 282 здоровых лиц группы контроля) (E. Garcí'a-Martí'n et al., 2010) не выявило взаимосвязи в испанской популяции. В другом большом немецком исследовании изучались генетические вариации системы дофамина при М с аурой (270 случаев М с аурой против 272 случаев группы контроля) (U. Todt et al., 2009). Выявлены два полиморфизма: rs2097629 в гене дофамин бета-гидроксилазы, кодирующем фермент, катализирующий превращение дофамина в норадреналин и rs40184 в SLC6A3, также называемом геном транспортера дофамина, являющийся посредником активного обратного захвата дофамина из синапса, а также основным регулятором дофаминергической работы синапса. Ассоциации полиморфизма DBH 19 bp с М (J. Ghosh et al., 2011) были получены среди Североиндийской популяции. Наличие носительства генотипа DRD2 C939T ассоциировано с отрицательным ответом на триптаны у больных М (M. Ishii et al.,

2012). Интересные результаты получены в австралийском исследовании, проведенном F. Fernandez et al. (2009). В этом исследовании изучались ассоциации конкретных эндотипов (таких как рвота и диарея) M по отношению к полиморфизму генотипов DBNpr (rs 1611115). Интересно, что СТ/ТТ сочетание генотипов показало значительный, более чем два раза, риск развития рвоты и в три раза – диареи - по сравнению с СС генотипом среди больных M. Таким образом, ученые сделали вывод о возможном защитном эффекте СС генотипа от развития рвоты и диареи при M. Другое исследование (T. Onaya et al., 2013) обнаружило, что носители С аллеля С939Т полиморфизма гена DRD2 имеют высокий риск развития при M ЛИГБ (P. Barbanti et al., 2013).

**Иммунологические механизмы. Фактор некроза опухоли альфа.** В настоящее время общепризнано, что изменения иммунного гомеостаза, приводящие к изменениям в цитокиновом статусе, могут способствовать M (М.И. Карпова, 2011; I. Munno et al., 2001; М.Е. Bigal et al., 2008; A. Pardutz et al., 2012; A. Verrotti et al., 2012; M. Chen et al., 2015; M. Yücel et al., 2016; M. Abdolahi et al., 2017; J. Wieseler et al., 2017). Цитокины также являются неспецифическими маркерами инфекционно-воспалительных и ряда неинфекционных расстройств. ФНО-альфа является провоспалительным цитокином, который производится в основном макрофагами, и участвует в амплификации воспалительного ответа (М.Е. Bigal et al., 2008; B. L. Peterlin et al., 2009). Кроме того, индукция этого цитокина связана с увеличением жировой ткани при повышении веса, что также способствует активации местного и системного воспаления.

Недавний прогресс достигнут в понимании энтеральной нервной системы как системы, лежащей в основе сенсорной физиологии сигнальных путей боли и стресса. Существует сложное взаимодействие между принимающей кишечной стенкой, просветной микробной средой, несущими ответственность за балансировку иммунной толерантности с защитой от патогенного и антигенного материала, и гастроинтестинальными сенсорными и моторными рефлекторными цепями, которые обеспечивают локальное и централизованное управление через афферентные и эфферентные пути ЦНС. Интегралом этих функций является

возможность следить за развитием событий в стенке кишечника и внутри просвета кишечника и развивать рефлексы, которые вызывают соответствующие изменения моторики, секреции и тока крови (S. J. Vanner et al., 2016). Чувствительные нейроны экспрессируют большой спектр рецепторов, активируемых медиаторами, высвобождаемыми, в том числе, при воспалении. Некоторые медиаторы действуют непосредственно на сенсорные нервные окончания, а другие действуют косвенно, вызывая высвобождение других агентов из близлежащих клеток. Это "воспалительный суп" содержит амины, пурины, простагландины, протеазы, цитокины, которые действуют на сенсорные нервные окончания с повышением чувствительности к механическим и химическим стимулам. Последние данные предполагают, что бактериальные продукты также могут управлять афферентной сигнализацией. Более того, эти афференты также вызывают рефлексы, координирующие функцию кишечника. Периферическая сенситизация обычно быстро развивается и относительно недолговечна. Однако в присутствии поддерживающейся травмы или воспаления, сенситизации может быть продлена путем изменения экспрессии генов. Было показано, что индуцированные воспалением нейропластические изменения сохраняются после завершения воспаления. Это изменяет способ, которым сенсорные сигналы обрабатываются в ЦНС, и вносит свой вклад в центральную сенситизацию.

Кишечник представляет собой уникальный отсек, содержащий кишечные нейроны и большое количество регионально распределенных иммунных клеток-резидентов. Экспрессия рецепторов для нейротрансмиттеров на иммунных клетках, и рецепторы для иммунных медиаторов на нейронах/нервах, обеспечивают основу для нейроиммунных взаимодействий. Нейроиммунные перекресты участвуют в провоспалительных и противовоспалительных нейрональных рефлексах и имеют важное значение для полноценного развития кишечной иммунной системы и поддержания гомеостаза через слизистую оболочку. Усиление двунаправленной связи между эпителиальными клетками, врожденными и адаптивными иммунными клетками, и энтеральной нервной системой обеспечивает мост адаптивного иммунного ответа на физиологические

или патологические раздражители. Иммуный отбор проб полостного содержимого является постоянным и является ключом для установки соответствующего иммунного ответа.

Нейротропный эффект цитокинов, синтезированных на периферии, обусловлен их проникновением в мозг в зонах с повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера, активным транспортом посредством специфических транспортных систем, а также с передачей сигнала по афферентным нервам (например, блуждающему, языкоглоточному) (М.И. Карпова, 2011).

Асептическое менингеальное воспаление является одним из механизмов, который может лежать в основе устойчивой активации и сенситизация периваскулярных менингеальных ноцицепторов (M.E. Bigal et al., 2008; A. Verrotti et al., 2012; S. Vollbracht et al., 2014). ФНО-альфа является потенциальным болевым медиатором при нейроваскулярном воспалении (M.E. Bigal et al., 2008; S. Vollbracht et al., 2014; M. Chen et al., 2015), участвует в инициации и поддержании приступов М, а также способствует развитию центральной сенситизации, которая играет важную роль в развитии воспалительной гипералгезии, явлении, связанном с аллодинией ( J. Wieseler et al., 2017). Несколько исследований указали изменения концентрации ФНО-альфа в сыворотке, плазме и мочи, а также измененные концентрации сывороточного растворимого рецептора ФНО-альфа (М.И. Карпова, 2011; M. Chen et al., 2015; M. Yücel et al., 2016; M. Abdolahi et al., 2017) при М либо во время атаки, либо вне ее. Кроме того, ФНО-альфа может стимулировать транскрипцию кальцитонин-ген родственного пептида, который играет ключевую роль в патофизиологии М (M. Chen et al., 2015). Известно, что уровень ФНО-альфа находится под генетическим контролем. Ассоциации полиморфизмов ФНО-308G>А с предрасположенностью к М были изучены в ряде исследований. Метаанализ, опубликованный в 2015 году, подтвердил гипотезу о том, что полиморфизм ФНО-308G>А может действовать как фактор генетической восприимчивости к М (M. Chen et al., 2015).

Таким образом, различные биохимические аномалии обмена

нейротрансмиттеров, вероятно, лежащие в основе патофизиологии М, представляют собой комплекс нейрохимических расстройств, определяющих клиническое многообразие М и коморбидность ее с рядом заболеваний ЖКТ.

## **ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Организация исследования и общая характеристика обследованных больных**

Исследование было проведено на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, амбулаторных и стационарных неврологических отделений Челябинской областной клинической больницы и клиники университета в течение 2015 – 2017 гг.

Исследование было одномоментным. Все обследования проводились однократно в утренние часы, в межприступном периоде, то есть вне атак М, при ремиссии соматических заболеваний. У больных с хронической М, у которых межболевые периоды были короткими или отсутствовали вовсе, также в утренние часы на фоне минимальной интенсивности головной боли.

Основу для проведения исследования составил клинический материал 133 человек, из них 114 страдали М. Подбор больных осуществлялся методом сплошной выборки среди пациентов, обратившихся на амбулаторный прием к неврологу Челябинской областной клинической больницы с жалобой на головную боль.

Критериями включения в исследование являлись: установленный согласно Международной классификации расстройств, сопровождающихся головной и лицевой болью, III-е издание, бета – версия (2013) (МКГБ III бета) диагноз М с аурой и без ауры, возраст от 18 до 60 лет, согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были: органические неврологические, психические заболевания, хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации, вирусные гепатиты, воспалительные заболевания кишечника, лица с установленным фактом злоупотребления алкоголем (употребление более 40 грамм

этанола в сутки для мужчин и 20 грамм – для женщин) (В.Т. Ивашкин, 2016), острые инфекции, беременность и лактация, травмы или оперативные вмешательства в течение последних 6 месяцев, участие в других исследованиях. ЛИГБ не являлась критерием исключения из исследования.

Группу контроля составили 19 человек. Критериями включения в контрольную группу являлись: отсутствие первичной и вторичной головной боли согласно диагностическим критериям МКГБ III бета, отсутствие заболеваний желудочно-кишечного тракта, возраст от 18 до 60 лет, согласие на участие в исследовании. Критерии исключения соответствовали критерия исключения группы больных М.

Основные характеристики больных М и лиц группы контроля представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1

#### Характеристика больных мигренью и группы контроля

Показатель	Мигрень, n=114	Форма мигрени в зависимости от наличия ауры, n=114		Форма мигрени в зависимости от частоты болевых дней, n=114		Группа контроля, n=19
		Мигрень без ауры, n=88	Мигрень с аурой, n=26	Эпизодическая мигрень, n=60	Хроническая мигрень, n=54	
Возраст, годы, Me (95%)	34 (20...55)	37,5 (20...55)	27 (18...57)	32 (19...55)	36 (20...56)	32 (19...42)
Женщины, абс. %	95 (83,3)	76 (86,4)	19 (73,1)	48 (80)	47 (87)	17 (89,5)
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> ), Me (95%)	22 (18...33,2)	22,9 (18...33,4)	20,5 (17...29) P <sub>1mw</sub> =0,020	21,9 (17,3...33)	23,2 (17,9...33,3)	22 (16,6...27,1)

Примечание:

1. Индекс массы тела рассчитывали как массу тела, измеренную в килограммах, поделенную на рост человека, оцененный в метрах в квадрате;
2. P<sub>1</sub> - значимость различий между показателями в группах больных с мигренью без ауры относительно больных мигренью с аурой; значимых различий между показателями в группах больных эпизодической и хронической мигренью и группой контроля не было.

Медиана возраста пациентов, страдающих мигренозными головными болями, составила 34 года, доля женщин преобладала. Медиана индекса массы тела была равной 22 кг/м<sup>2</sup>. Группа контроля была сопоставима по половозрастным характеристикам, а также соответствовала по индексу массы тела.



М без ауры отмечалась у 77% (n=88), 23% (n=26) имели М с аурой (n=9) или сочетание мигренозных приступов без ауры и с аурой (n=17). Эпизодические приступы М отмечались у 53% пациентов (n=60), хроническая М выявлена у 47% пациентов (n=54).

План исследования соответствовал положениям Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра (Эдинбург, Шотландия, октябрь 2000г.) и был одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО «ЮУГМУ Минздрава» от 13.11.2015 (протокол №11). От всех больных было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

## **2.2 Методы клинического, неврологического и психологического обследования больных**

### *2.2.1 Клиническое и неврологическое обследование*

Изучение жалоб, сбор анамнеза, общеклинический и неврологический осмотр больных проводились по единому плану, полученные данные вносились в первичную медицинскую документацию и карту научного наблюдения. Изучались особенности мигренозной фазы и периода между приступами М. Анализировались клинические особенности цефалгии в дебюте заболевания и изменение клинической картины в динамике. Объективное обследование было нацелено на выявление органической неврологической симптоматики и соматической патологии.

Все больные подвергались лабораторному и инструментальному обследованию с целью верификации диагноза и исключения вторичного характера боли. Для дифференциального диагноза с другими типами головных болей использовались различные параклинические и лабораторные методы (общий и биохимический анализы крови, коагулограмма, офтальмоскопия и другие методы офтальмологического обследования, компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга, церебральная ангиография). Особенностью организации исследования было широкое привлечение различных

узких специалистов, включая гастроэнтеролога, для лучшего выявления сопутствующих соматических нарушений.

Диагностика патологии органов пищеварения осуществлялась при использовании клинических рекомендаций по наиболее распространённым гастроэнтерологическим заболеваниям, подготовленным и рекомендованным Российской гастроэнтерологической ассоциацией (Гастроэнтерология: национальное руководство. Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной, 2008; Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами. В.Т. Ивашкин, 2014; Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. В.Т. Ивашкин, 2014; Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с абдоминальной болью. В.Т. Ивашкин, 2015; Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. В.Т. Ивашкин, 2016; Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. В.Т. Ивашкин, 2016; Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению жёлчнокаменной болезни. В.Т. Ивашкин, 2016; Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором. В.Т. Ивашкин, 2017; Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. В.Т. Ивашкин, 2017; Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. В.Т. Ивашкин, 2017; VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI московские соглашения). Л.Б. Лазебник, 2017; Лечение пищевода Баррета:

клинические рекомендации. В.Т. Ивашкин, 2014), Римским III рекомендациям (2006) с последующим пересмотром диагнозов ФЗЖКТ согласно Римским IV рекомендациям (2016). Среди биохимических показателей оценивалась активность амилазы сыворотки крови, липазы сыворотки крови, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, концентрации альбумина, общего и прямого билирубина. Эзофагогастродуоденоскопия выполнялась с использованием аппаратуры OLYMPUS GIF Q 150. Выполнялась хромоскопия и биопсия слизистой и патологических объектов. Рентгенологическое исследование пищевода и желудка использовалось для верификации грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Ультразвуковая визуализация органов брюшной полости проводилась с помощью ультразвукового сканера «Aplio 500» (Toshiba). Колоноскопия выполнялась при наличии показаний с использованием аппаратуры OLYMPUS CF 150, OLYMPUS CF 180 H.

### *2.2.2 Исследование качественных и количественных характеристик проявлений мигренозной фазы и периода между атаками*

Если пациенты сообщали о наличии различных вариантов головной боли, проводилась последовательная оценка каждого из таковых. Интенсивность головной боли оценивалась с использованием визуальной аналоговой шкалы, предъявляемой пациенту в виде линейки с нанесенными делениями 0 и 10. При этом за «0» принималось «отсутствие боли», а «10» характеризовало воображаемую нестерпимую боль любой локализации. Интенсивность боли на 4 и менее баллов расценивалась как легкая, от 5 до 7 соответствовала средней, и 8 и более определялась высокой интенсивностью цефалгии. Уточнялись такие характеристики, как локализация, продолжительность головной боли, зависимость развития боли относительно времени суток, время достижения головной боли своего максимума, возможность возврата цефалгии в первые сутки после ее стихания. Оценивалась частота дней с головной болью и мигренозных атак в месяц на момент исследования, а также возраст дебюта цефалгии и

длительность М. Значительное внимание уделялось способам купирования цефалгии: виду анальгетического препарата, частоты и длительности его приема.

Ассоциированная с головной болью кожная аллодиния изучалась путем устного опроса (R.V. Lipton et al., 2008): испытывает ли человек дискомфорт, неприятные и болевые ощущения при прикосновении к коже лица, в том числе при умывании, бритье, ношении очков, контактных линз; волосистой части головы, в том числе во время причесывания волос, ношения сжимающих шапок, шарфов, сережек, коле, отдыхе на подушке; туловища, в том числе, прикосновении облегающей одежды, укрывании одеялом, ношении каких-либо вещей на руках (браслеты, часы, кольца).

После детального изучения болевой фазы, оценивалось наличие продромального и постдромального периодов мигренозного пароксизма, определяемых как периоды, развивающиеся за 48 часов до начала головной боли или продолжающиеся 48 часов после стихания головной боли с оценкой сопутствующих симптомов.

Сравнительная клиничко-anamnestическая характеристика больных М в зависимости от вида цефалгии и частоты болевых дней приведена в таблице 2.2.2.1.

Таблица 2.2.2.1

Сравнительная клиничко-anamnestическая характеристика больных мигренью в зависимости от наличия ауры и частоты болевых дней

Показатель	Общее число больных, n=114	Форма мигрени в зависимости от наличия ауры, n=114		Форма мигрени в зависимости от частоты болевых дней, n=114	
		Мигрень без ауры, n=88	Мигрень с аурой, n=26	Эпизодическая мигрень, n=60	Хроническая мигрень, n=54
Курение, абс. (%)	30 (26,3)	21 (23,9)	9 (34,6)	15 (25)	15 (27,8)
Прием комбинированных оральных контрацептивов, абс. (% от женщин)	41 (43,2)	31 (40,8)	10 (52,6)	22 (36,7)	19 (35,2)
<b>Наследственный анамнез, абс. (%)</b>	<b>59 (51,8)</b>	<b>47 (41,2)</b>	<b>6 (23)</b> <b>P<sub>1F</sub>=0,007</b>	29 (48,3)	30 (55,6)
Дебют мигрени, годы, Me (95%)	15 (5...40)	16 (5...40)	13 (5...40)	15 (5...40)	14 (5...43)
Стаж мигрени, годы, Me (95%)	16 (2...38)	16 (3...39)	13 (1...46)	14 (1...40)	18 (3...39)

Наличие ремиссий, абс. (%)	15 (13,2)	10 (11,4)	5 (19,2)	11 (18,3)	4 (7,4)
<b>Количество приступов мигрени в месяц, Ме (95%)</b>	8 (1...30)	8 (1...30)	7 (1...30)	<b>3 (1...8)</b>	<b>20 (8...30)</b> <b>P<sub>2MW</sub>=0,000</b>
<b>Количество болевых дней в месяц, Ме (95%)</b>	13 (2...30)	<b>17 (2...30)</b>	<b>8 (1...30)</b> <b>P<sub>1MW</sub>=0,016</b>	<b>6 (1...14)</b>	<b>30 (15...30)</b> <b>P<sub>2MW</sub>=0,000</b>
<b>Интенсивность мигренозной головной боли, баллы, Ме (95%)</b>	10 (6...10)	9 (6...10)	10 (6...10)	<b>9 (6...10)</b>	<b>10 (7...10)</b> <b>P<sub>2MW</sub>=0,041</b>
Продолжительность атаки мигрени, часы, Ме (95%)	30 (4...72)	48 (5...72)	24 (4...72)	24 (4...72)	48 (5...72)
<b>Возврат головной боли, абс. (%)</b>	63 (55,3)	50 (56,8)	13 (50)	<b>26 (43,3)</b>	<b>37 (68,5)</b> <b>P<sub>F</sub>=0,009</b>
<b>Сопутствующая аллодиния, абс. (%)</b>	53 (46,5)	42 (47,7)	11 (42,3)	22 (36,7)	31 (57,4) P <sub>F</sub> =0,038
<b>Частота приема НПВП, дни в месяц, Ме (95%)</b>	13,5 (2...30)	<b>17 (2...30)</b>	<b>8 (2...30)</b> <b>P<sub>1MW</sub>=0,017</b>	<b>6 (1...13,5)</b>	<b>30 (16...30)</b> <b>P<sub>2MW</sub>&lt;0,001</b>
Длительность приема НПВП, годы, Ме (95%)	16 (3...38)	16,5 (3...38)	13 (1...34)	14,5 (2,5...39)	18 (3...38)
Прием НПВП, абс. (%)	114 (100)	88 (100)	26 (100)	60 (100)	54 (100)
<b>-Прием простого анальгетика, абс. (%)</b>	10 (8,8)	6 (6,8)	4 (15)	<b>2 (3)</b>	<b>8 (15)</b> <b>P<sub>F</sub>=0,045</b>
-Прием комбинированного анальгетика, абс. (%)	98 (86)	78 (89)	20 (80)	54 (90)	44 (81)
-Прием нескольких групп обезболивающих, вкл. триптаны, абс. (%)	6 (5,3)	4 (5)	2 (8)	4 (15)	2 (4)
-Прием селективного анальгетика, абс. (%)	9 (7,9)	6 (6,8)	3 (12)	2 (3)	7 (13)
<b>Лекарственно индуцированная головная боль, абс. (%)</b>	43 (37,7)	35 (39,8)	8 (30,8)	<b>0</b>	<b>43 (79,6)</b> <b>P<sub>2MW</sub>=0,000</b>
Наличие продромального периода, абс. (%)	62 (54,4)	49 (55,7)	13 (50)	30 (50)	32 (59,3)
<b>Наличие постдромального периода, абс. (%)</b>	77 (67,5)	<b>54 (61,4)</b>	<b>23 (88,5)</b> <b>P<sub>1F</sub>=0,009</b>	39 (65)	38 (70,4)
<b>Лекарственно индуцированная головная боль, абс. (%)</b>	43 (37,7)	35 (39,8)	8 (30,8)	<b>0</b>	<b>43 (79,6)</b> <b>P<sub>2MW</sub>=0,000</b>

Примечание: P<sub>MW</sub> - критерий Манна—Уитни; P<sub>F</sub> - критерий Фишера;

P<sub>1</sub> - значимость различий у пациентов с мигренью без ауры относительно группы больных мигренью с аурой;

P<sub>2</sub> - значимость различий у пациентов с хронической мигренью относительно группы больных эпизодической мигренью;

Полужирным шрифтом выделены показатели, разница по которым достигла статистической значимости (p<0,05).

Больные М без ауры в сравнении с пациентами, страдающими М с аурой имели большую частоту дней с головной болью в месяц и частоту приема НПВП. Для этой группы оказалось более характерным наличие постдромальной фазы М.

Кроме того, они чаще указывали на наличие цефалгии среди кровных родственников.

Больные хронической М в сравнении с группой пациентов с эпизодическими пароксизмами, имели более тяжелый фенотип М с выраженной интенсивностью головной боли в сочетании с ассоциированной аллодинией, у них чаще развивался рецидив головной боли в течение первых суток, существенно повышалась частота мигренозных пароксизмов и болевых дней в месяц, что приводило к увеличению частоты приема НПВП и развитию ЛИГБ.

Кроме того, тщательно оценивалось наличие гастроинтестинальных симптомов, включая тошноту, рвоту, абдоминальную боль, изжогу, отрыжку, икоту, метеоризм, жидкий стул и диарею, твердый стул и запоры, сопровождающих головную боль, а также развивающихся в продромальном и постдромальном периодах мигренозных атак. Интенсивность абдоминальной боли оценивалась по выше описанной десятибалльной визуальной аналоговой шкале. Оценка выраженности остальных симптомов проводилась по пятибалльной вербальной аналоговой шкале, согласно которой 0 соответствовал отсутствию признака, 1 балл - легкой (можно не замечать, если не думать об этом); 2 - умеренной (не удается не замечать, но не нарушает дневную активность или сон); 3 - сильной (нарушает дневную активность или сон); 4-очень сильной (значительно нарушает /временно делает невозможной дневную активность или сон). Кроме того, детализировались такие особенности развития этих симптомов, как время их появления относительно развития головной боли и достижения ее максимальной интенсивности, а также продолжительность каждого их вышеперечисленных симптомов.

Изучение наличия и выраженности гастроинтестинальных нарушений вне атаки М проводилось с помощью самозаполняемой семибалльной Шкалы оценки желудочно-кишечных симптомов (J. Svedlund et al., 1988), которая признана валидной для оценки наличия и выраженности гастроинтестинальных нарушений у пациентов. Данный опросник включает 15 вопросов, оценивающих наличие таких желудочно-кишечных расстройств, как боли или дискомфорта в верхней

части живота или области желудка, изжоги, кислотного рефлюкса, голодных болей, тошноты, урчания в животе, вздутия живота, отрыжки, метеоризма, запора, диареи, жидкого стула, твердого стула, внезапной потребности опорожнить кишечник и ощущения не полностью опорожненного кишечника, с кратким описанием характеристик каждого из них, например, «под рефлюксом подразумевается ощущение срыгивания небольших количеств кислоты или затекание кислой или горькой жидкости из желудка в горло» для стандартизации этих понятий. Кроме того, предлагается оценить выраженность данных симптомов по семибалльной шкале: не беспокоил, причинял незначительный дискомфорт, умеренный, средний, относительно сильный (но терпимый), сильный или очень сильный дискомфорт.

### *2.2.3 Исследование качества жизни больных*

Для исследования степени социально-бытовой дезадаптации больных, обусловленной М, использовалась шкала MIDAS (Migraine Disability Assessment) (W. F. Stewart et al., 2000). Данный тест включает 5 вопросов, касающихся всех головных болей пациента за последние три месяца, которые не позволяли выполнять или снижали продуктивность профессиональной, учебной, социальной и бытовой деятельности наполовину и более с последующим суммированием количества указанных дней. Нетяжелому течению М (I степень тяжести) соответствует 0-5 баллов, умеренной или выраженной тяжести головной боли с незначительными ограничениями повседневной активности (II степень тяжести) – 6-10 баллов, М с выраженным ограничением повседневной активности (III степень тяжести) – 11-20 баллов, М со значительным ограничением повседневной активности (IV степень тяжести) – 21 и более баллов.

Для оценки влияния головной боли на повседневную активность рассчитывался индекс НИТ-6 (Headache Impact Test-6) (H. E. Shin et al., 2008). Данный опросник включает 6 вопросов, оценивающих частоту («никогда», «редко», «иногда», «очень часто», «всегда») за последние 4 недели очень сильной головной боли, головной боли, ограничивающей профессиональную и социально-

бытовую повседневную деятельность, желания лечь при головной боли, чувства сильной усталости, раздражительности и ограничения способности сконцентрироваться из-за головной боли. Суммарный балл отражает степень влияния головной боли на выполнение повседневной деятельности. Минимальное влияние соответствует сумме меньшей или равной 49, баллы между 50 и 55 определяют умеренное влияние, баллы от 56 до 59 представляют существенное влияние, и оценка в 60 и более баллов указывает на тяжелое воздействие головной боли на повседневную активность больных.

Изучение качества жизни пациентов, связанного со здоровьем, проводилось с помощью вопросника MOS SF-36 («The Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey») (А. А. Новик с соавт., 2002). Под качеством жизни пациента понимается интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии (Новикова Е.А., Мудрова О.А., 2010г.). Эти характеристики отражены в 36 пунктах опросника и группируются в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье.

Количественно оцениваются следующие показатели:

1. Физическое функционирование (Physical Functioning - PF), отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (например, самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья.
2. Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning - RP) – влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей). Низкие



показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента.

3. Интенсивность боли (Bodily pain - BP) и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента.

4. Общее состояние здоровья (General Health - GH) - оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. Чем ниже бала по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья.

5. Жизненная активность (Vitality - VT) подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности.

6. Социальное функционирование (Social Functioning - SF), определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.

7. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional - RE) предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п.). Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.

8. Психическое здоровье (Mental Health - MH), характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии.

Шкалы группируются в два показателя «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья» (рисунок 2.2.3.1):

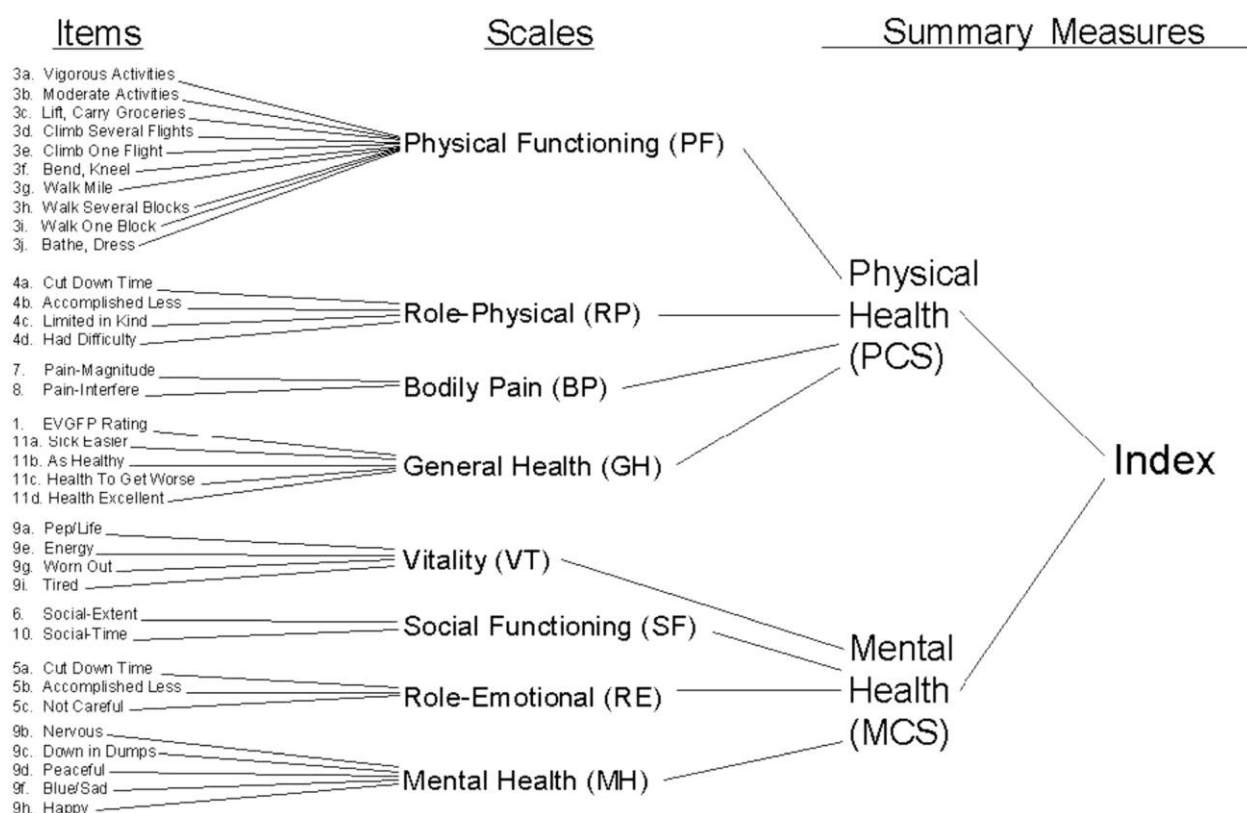


Рисунок 2.2.3.1 – Структура опросника качества жизни SF-36 (по Z. Wen et al., 2014)

Результат тестирования представляет собой профиль качества жизни, характеризующий индивидуальное восприятие респондентами своей жизни в тех ее областях, которые связаны со здоровьем и дополняющий объективную оценку тяжести заболевания, которую дает врач.

Немаловажный аспект качества жизни выражается в удовлетворенности своей жизнью, который оценивался с использованием шкалы удовлетворенности жизнью (Satisfaction with Life Scale). Данный тест состоит из пяти утверждений, которым необходимо подобрать степень согласия, выраженную по семибальной шкале: полностью не согласен, согласен в малой степени, почти наполовину, наполовину, более чем на половину, почти полностью и полностью согласен. Чем больше суммарный балл, тем удовлетворенность своей жизнью выше. Опросник валидизирован для взрослых людей в любом возрастном периоде (W. Pavot et al., 1991).

Качество жизни больных М в зависимости от формы М и частоты болевых дней представлена в таблице 2.2.3.1.

Качество жизни больных мигренью в зависимости от формы мигрени и частоты болевых дней

Показатель	Общее число больных, n=114	Форма мигрени в зависимости от наличия ауры, n=114		Форма мигрени в зависимости от частоты болевых дней, n=114	
		Мигрень без ауры, n=88	Мигрень с аурой, n=26	Эпизодическая мигрень, n=60	Хроническая мигрень, n=54
<b>Социаль-бытовая дезадаптация (балл MIDAS)</b>	30 (0...90)	30 (0...90)	29 (2...90)	<b>18 (0...51)</b>	<b>49 (0 и 90)</b> <b>P<sub>2MW</sub>&lt;0,001</b>
<b>Влияние ГБ на повседневную активность (балл НГТ-6)</b>	63 (45...70)	63 (48...70)	65 (43...74)	<b>62 (43...70)</b>	<b>65 (56...71)</b> <b>P<sub>2MW</sub>=0,001</b>
<b>Физическое функционирование (баллы)</b>	85 (30...100)	85 (29...100)	93 (29...100)	<b>90 (35...100)</b>	<b>75 (23...100)</b> <b>P<sub>2MW</sub>&lt;0,001</b>
Ролевая деятельность (баллы)	25 (0...100)	25 (0...100)	25 (0...100)	25 (0...100)	0 (0...100)
<b>Телесная боль (баллы)</b>	41 (8...74)	41 (5...74)	41 (4...91)	<b>41 (10...80)</b>	<b>32 (0...70)</b> <b>P<sub>2MW</sub>=0,034</b>
<b>Общее состояние здоровья (баллы)</b>	54 (20...88)	52 (22...85)	55 (17...99)	<b>60 (25...95)</b>	<b>47 (19...78)</b> <b>P<sub>2MW</sub>=0,001</b>
<b>Жизненная активность (баллы)</b>	45 (15...80)	43 (15...80)	48 (24...90)	<b>53 (30...85)</b>	<b>35 (14...66)</b> <b>P<sub>2MW</sub>&lt;0,001</b>
<b>Социальное функционирование (баллы)</b>	63 (22...88)	56 (13...88)	63 (29...96)	<b>63 (38...88)</b>	<b>50 (13...88)</b> <b>P<sub>2MW</sub>=0,004</b>
Эмоциональное состояние (баллы)	33 (0...100)	33 (0...100)	33 (0...100)	33 (0...100)	33 (0...100)
<b>Психическое здоровье (баллы)</b>	56 (28...84)	56 (28...82)	54 (23...84)	<b>60 (28...84)</b>	<b>52 (24...84)</b> <b>P<sub>2MW</sub>=0,002</b>
<b>Физическое благополучие (баллы)</b>	42 (27...55)	42 (27...55)	41 (27...60)	<b>44 (30...58)</b>	<b>38 (26...55)</b> <b>P<sub>2MW</sub>=0,002</b>
Душевное благополучие (баллы)	39 (24...55)	40 (23...55)	38 (25...55)	42 (26...55)	37 (21...54)
Удовлетворенность жизнью (баллы)	24 (8...33)	24 (8...33)	25 (10...35)	25 (11...32)	21 (8...33)

Примечание:

1. Для характеристики выборки представлены медиана, 5 и 95 процентиля.
2. P<sub>2</sub> - значимость различий между показателями в группах больных хронической мигренью относительно больных эпизодической мигренью (критерий Манна — Уитни). Значимых различий между показателями в группах больных мигренью без ауры относительно больных мигренью с аурой выявлено не было.
3. Полуужирным шрифтом выделены показатели, разница по которым достигла статистической значимости (p<0,05).

Качество жизни больных М без ауры и М с аурой оказалось сопоставимым. Пациенты, страдающие хронической М, имели существенно более высокую

социально-бытовую дезадаптацию, значимое влияние головной боли на повседневную активность, что отражалось худшими показателями физического и психического их благополучия в сравнении с больными эпизодической М.

#### *2.2.4 Исследование эмоционального состояния и свойств личности*

Боль является сложным субъективным феноменом, который определяется как «физическими» факторами, связанными с собственно болевой импульсацией, так и с психологическим контекстом, который окружает болевую ситуацию.

Для скрининга тревоги и оценки степени ее выраженности использовалась шкала тревоги Бека (The Beck Anxiety Inventory), состоящая из 21 симптома-клинического эквивалента тревоги, наличие каждого предлагалось оценить по четырехбалльной шкале (от 0 до 3 баллов). Сумма баллов интерпретировалась следующим образом: 0-5 баллов – «нормальная» тревога, 6-8 - лёгкая тревога, 9-18 - средняя степень тревоги, выше 19 - высокая степень тревоги.

Шкала Цунга использовалась для самооценки депрессии (Zung W. A self-rating depression scale). Данная шкала широко используется в клинической практике и разработана для дифференциальной диагностики депрессивных состояний и состояний, близких к депрессии. Тест адаптирован в отделении наркологии НИИ им. Бехтерева Г. И. Балашовой (В.В. Захаров, 2013). Испытуемый должен отметить ответы на бланке, уровень депрессии (УД) рассчитывается по формуле:  $УД = \sum пр. + \sum обр.$

Где  $\sum пр.$  – сумма зачеркнутых цифр к «прямым» высказываниям № 1, 3, 4, 7, 8, 9, 9, 10, 13, 15, 19;

$\sum обр.$  – сумма цифр, «обратных» зачеркнутым, к высказываниям № 2, 5, 6, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 20.

В результате получается УД, который колеблется от 20 до 80 баллов. Если УД не более 50 баллов, то диагностируется состояние без депрессии. Если УД более 50 и менее 59 баллов, то делается вывод о легкой депрессии ситуативного или невротического генеза. Показатель УД от 60 до 69 баллов – субдепрессивное

состояние или маскированная депрессия. Истинное депрессивное состояние диагностируется при УД более 70 баллов.

Для определения степени выраженности алекситимии использовалась предложенная в 1985 г. G. Taylor 26-пунктная Торонтская алекситимическая шкала (Toronto Alexithymia Scale). Русский вариант был адаптирован в Психоневрологическом институте им. В.М. Бехтерева. При заполнении анкеты испытуемый характеризует себя, используя для ответов шкалу Лайкерта - от «совершенно не согласен» до «совершенно согласен». При этом одна половина пунктов имеет положительный код, другая - отрицательный. Подсчет баллов осуществляется таким образом: «совершенно не согласен» - оценивается в 1 балл, «скорее не согласен» - 2, «ни то, ни другое» - 3, «скорее согласен» - 4, «совершенно согласен» - 5. Так оцениваются пункты шкалы: 2, 3, 4, 7, 8, 10, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 25, 26. «Обратно» оцениваются пункты шкалы: 1, 5, 6, 9, 11, 12, 13, 15, 21, 24. Сумма баллов, полученная в результате сложения по всем пунктам, есть итоговый показатель «алекситимичности». Результаты могут распределиться в интервале от 26 до 130 баллов. «Алекситимический» тип личности получает 74 балла и выше, оказавшихся в группе от 62 до 74 баллов, целесообразным отнести к группе риска, «неалекситимический» тип личности набирает 62 балла и ниже.

Для измерения феноменологической структуры переживаний стресса использовалась Шкала психологического стресса PSM-25 Лемура-Тесье-Филлиона (Lemyre L., Tessier R., Fillion L. Psychological Stress Measurement (PSM), 1991), адаптация русского варианта методики выполнены Н. Е. Водопьяновой. Вопросы сформулированы для популяции в возрасте от 18 до 65 лет применительно для разных профессиональных групп. Предлагалось 25 утверждений, характеризующих психическое состояние, которые необходимо оценить с помощью восьмibalльной шкалы. Подсчитывалась сумма всех ответов, отражавших интегральный показатель психической напряженности. Вопрос 14 оценивался в обратном порядке. Чем больше показатель психической напряженности, тем выше уровень психологического стресса. Если показатель

больше 155 баллов диагностировался высокий уровень стресса, свидетельствующий о состоянии дезадаптации и психического дискомфорта. Показатель в интервале 154–100 баллов указывал на средний уровень стресса. Низкий уровень стресса выставлялся при показателе меньше 100 баллов и свидетельствовал о состоянии психологической адаптированности к рабочим нагрузкам.

Копинг-тест «Опросник о способах копинга» использовался при исследовании особенностей поведения в проблемных и трудных для личности ситуациях, выявлении характерных способов преодоления стресса у испытуемых. Опросник является эффективным в выявлении факторов риска психической дезадаптации в стрессовых условиях. Тест был создан на основе первой методической разработки Folkman и Lazarus (1980) – опросника «Контрольный перечень способов копинга» (Ways of Coping Checklist) и в 2004 году методика была несколько сокращена и валидизирована на российской популяции в НИПНИ им. Бехтерева. Опросник состоит из 50 утверждений, группируемых в 8 шкал. При обработке полученных данных за каждый вариант ответа начисляются определенные баллы: вариант «никогда» - 0 баллов; «редко» - 1 балл; «иногда» - 2 балла; «часто» - 3 балла. После начисления баллов подсчитывается общая оценка по каждой шкале. Используются следующие ситуативно-специфические стратегии:

- конфронтационный копинг, который характеризуется агрессивными усилиями для изменения ситуации, предполагает определенную степень враждебности и готовности к риску – пункты 2, 3, 13, 21, 26, 37;
- поиск социальной поддержки или усилия обрести эмоциональный комфорт и информацию от других – 4, 14, 17, 24, 33, 36;
- планирование решения проблемы (произвольные проблемно-фокусированные усилия по изменению ситуации, включающие аналитический подход к решению проблемы – пункты 1, 20, 30, 39, 40, 43;
- самоконтроль или усилия по регулированию своих чувств и действий – 6, 10, 27, 34, 44, 49, 50;

- дистанцирование (когнитивные усилия отделиться от ситуации и уменьшить ее значимость) – 8, 9, 11, 16, 32, 35;
- положительная переоценка (усилия по созданию положительного значения, фокусирование на росте собственной личности, включает также религиозное измерение) – пункты 15, 18, 23, 28, 29, 45, 48;
- принятие ответственности (признание своей роли в проблеме с сопутствующей темой попыток ее решения) – 5, 19, 22, 42;
- бегство-избегание (мысленное стремление и поведенческие усилия, направленные к бегству или избеганию проблемы (а не дистанцирование от нее) – 7, 12, 25, 31, 38, 41, 46, 47.

Уровень напряжения копинга рассчитывался по адаптационной методике Т.Л. Крюковой с использованием формулы:  $X = \text{сумма баллов} / \text{max балл} * 100$ . Степень предпочтительности для испытуемого стратегии совладания со стрессом определялась на основании следующего условного правила:

- показатель меньше 40 баллов – редкое использование соответствующей стратегии;
- 40 баллов  $\leq$  показатель  $\leq$  60 баллов – умеренное использование соответствующей стратегии;
- показатель более 60 баллов – выраженное предпочтение соответствующей стратегии.

Еще одной когнитивной составляющей боли, часто определяющей ее интенсивность и степень инвалидизации, является катастрофизации боли, которая оценивалась по шкале катастрофизации боли (Pain Catastrophizing Scale, Sullivan M. et al.). Тест включает 13 утверждений, отражающих различные мысли и представления людей, связанные с болью, которые необходимо оценить от 0 (ответ «никогда») до 4 баллов (ответ «всегда»). Чем выше показатель, тем больше выражена катастрофизация.

Лидский опросник зависимости (Leeds Dependence Questionnaire, LDQ) позволяет измерить зависимость от определенных веществ и лекарственных препаратов, в том числе анальгетиков. Данный опросник содержит 10

утверждений, которые необходимо оценить по четырехбалльной шкале (от 0 баллов-никогда, до 3 баллов-всегда). При суммарном балле менее 10 определяется низкая зависимость; от средняя и более высокую зависимость человека от препаратов.

Изучение нарушений сна проводилось с помощью анкеты оценки ночного сна (А. М. Вейн и соавт., 2001) и шкалы дневной сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, M.W. Johns, 1991). Данные методики являются валидными для оценки нарушений сна. Анкета оценки ночного сна содержит 6 вопросов, которые необходимо оценить по пятибалльной шкале. При общей сумме баллов более 22 – сон не нарушен, диапазон значений 22-18 баллов указывает на легкие нарушения сна, сумма менее 18 баллов отражает существенные нарушения сна. Анкета дневной сонливости позволяет уточнить особенности дневной сонливости в 8 разных жизненных ситуациях. Каждое утверждение оценивается от 0 (нет сонливости) до 3 баллов (сильная сонливость). При сумме баллов до 6 диагностируется отсутствие признаков дневной сонливости, 7-8 –отражает пограничное состояние и 9 и более баллов указывают на выраженную дневную сонливость.

Психологические, личностные характеристики больных М и уровень нарушения сна в зависимости от формы М и частоты болевых дней представлены в таблице 2.2.4.1.

Таблица 2.2.4.1

Психологические и личностные характеристики больных мигренью в зависимости от формы мигрени и частоты болевых дней

Показатель	Больные мигренью, n=114	Форма мигрени в зависимости от наличия ауры, n=114		Форма мигрени в зависимости от частоты болевых дней, n=114	
		Мигрень без ауры, n=88	Мигрень с аурой, n=26	Эпизодическая мигрень, n=60	Хроническая мигрень, n=54
<b>Тревога (баллы)</b>	11 (1...37)	11 (1...38)	13 (2...35)	<b>9 (1...30)</b>	<b>14 (2...40)</b> <b>P2=0,001</b>
<b>Депрессия (баллы)</b>	38 (28...53)	38 (29...55)	39 (26...49)	<b>36 (27...49)</b>	<b>40 (30...56)</b> <b>P2=0,001</b>
Алекситимия (баллы)	66 (44...88)	67 (43...89)	63 (37...90)	63 (41...86)	69 (44...92)
<b>Восприятие событий, как стрессовых</b>	101 (53...150)	102 (52...154)	99 (42...140)	<b>87 (49...156)</b>	<b>112 (55...150)</b> <b>P2=0,003</b>



<b>(баллы)</b>					
Конфронтационный копинг (баллы)	44 (21...72)	44 (20...75)	44 (18...67)	44 (17...67)	44 (21...79)
Поиск социальной поддержки (баллы)	61 (33...89)	61 (33...89)	72 (31...89)	67 (33...94)	58 (32...89)
Планирование решения проблемы (баллы)	67 (33...94)	67 (33...94)	61 (41...97)	67 (39...94)	67 (33...96)
Самоконтроль (баллы)	62 (32...86)	62 (35...84)	62 (8...89)	62 (24...86)	62 (36...82)
Дистанцирование (баллы)	44 (17...74)	44 (17...75)	39 (14...76)	44 (17...72)	44 (17...78)
Положительная переоценка (баллы)	58 (32...86)	62 (31...88)	57 (28...86)	58 (29...86)	60 (31...87)
Принятие ответственности (баллы)	58 (25...92)	58 (25...92)	58 (13...92)	58 (17...92)	58 (25...92)
Бегство-избегание (баллы)	42 (13...71)	42 (14...71)	42 (10...77)	42 (13...71)	46 (23...76)
Катастрофизация (баллы)	24 (5...44)	24 (5...44)	29 (2...46)	20 (2...46)	26 (7...44)
<b>Лекарственная зависимость (баллы)</b>	7 (1...20)	7 (1...20)	7 (0...19)	<b>6 (0...16)</b>	<b>9 (1...21)</b> <b>P2=0,003</b>
<b>Ночной сон (баллы)</b>	18 (11...24)	18 (10...23)	19 (12...26)	<b>20 (13...25)</b>	<b>18 (6...23)</b> <b>P2<sub>MW</sub>&lt;0,001</b>
Дневная сонливость (баллы)	7 (3...17)	7 (3...17)	7 (0...18)	7 (1...14)	8 (3...18)

Примечание:

1. Для характеристики выборки представлены медиана, 5 и 95 перцентили.
2. P2 - значимость различий между показателями в группах больных хронической мигренью относительно больных эпизодической мигренью (критерий Манна —Уитни). Значимых различий между показателями в группах больных мигренью без ауры относительно больных мигренью с аурой выявлено не было.
3. Полужирным шрифтом выделены показатели, разница по которым достигла статистической значимости ( $p < 0,05$ ).

В целом больные М характеризовались средним уровнем тревожности и легким уровнем депрессии. Исследование алекситимических черт у пациентов с М, как фактора, не позволяющего человеку адекватно реагировать в стрессовых ситуациях, выявило пограничное значение медианы этого показателя. Медиана уровня восприятия событий, как стрессовых соответствовала состоянию психологической дезадаптированности к эмоциональным нагрузкам. Для борьбы с событиями, определяемыми стрессовыми, пациенты нашей выборки дезадаптивно использовали копинги «планирования решения проблемы» и «самоконтроля». Данные копинги свидетельствуют о чрезмерной требовательности к себе и стремлению к сверхконтролю своих действий, недостаточной эмоциональности и спонтанности в поведении. Кроме этого, была

распространена стратегия «поиска социальной поддержки», которая формировала возможность зависимой позиции или чрезмерных ожиданий по отношению к окружающим. Больные исследуемой группы имели преимущественно умеренные нарушения ночного сна с легкой дневной сонливостью.

Не было обнаружено существенных различий в психологических и личностных характеристиках пациентов с М без ауры и М с аурой. При этом профиль больных хронической М характеризовался существенным нарастанием тревоги и депрессии, большим уровнем восприятий тяжелых жизненных событий, как стрессовых, они имели худшие показатели качества ночного сна. Кроме того, уровень зависимости к анальгетикам значимо повышался среди этой категории больных.

Необходимо отметить, что выявленные личностно-психологические расстройства больных М с учетом ее хронизации, вероятно, отражают дисфункции ЛС, которые являются потенциально корригируемыми. В эксперименте было показано, что у людей, наученных эмоционально дистанцировать от себя боль, проявляется повышенная активность префронтальной коры, которая управляет функционированием ядер ствола мозга, миндалевидным телом, островком, корой поясной извилины (M. Maizels et al. (2012)). Следовательно, имеется возможность управлять рядом факторов, способствующих хронизации этой цефалгии, повышая тем самым качество жизни пациентов.

### **2.3 Лабораторные методы**

Полный объем лабораторных исследований проводился однократно после включения больного в исследование. Забор крови осуществлялся в стерильных условиях натощак в 8 часов утра из локтевой вены и в течение часа материал доставлялся в лабораторию. Общее количество образцов крови составило 88.

Для получения сыворотки и плазмы образцы крови центрифугировали 10 мин при 1500 об./мин при комнатной температуре. Далее образцы сыворотки и плазмы, предназначенные для изучения уровня серотонина, орексина А, ФНО-

альфа и дофамина замораживали при температуре не менее – 20°C и хранили до 3-6 месяцев.

Содержание серотонина в периферической крови изучалось методом иммуноферментного анализа с помощью тест системы «Serotonin ELISA», производства IBL INTERNATIONAL GMBH, Гамбург. При этом получали концентрацию серотонина в нг/мл в сыворотке.

Содержание орексина А в периферической крови изучалось методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы Orexin А производства PENINSULA laboratories, inc. CA. Концентрация орексина А измерялась в нг/мл.

Содержание дофамина в плазме изучалось методом иммуноферментного анализа с использованием тест системы «Dopamine ELISA», производства IBL INTERNATIONAL GMBH, Гамбург. Концентрация дофамина измерялась в пг/мл.

При изучении уровня цитокина ФНО-альфа в сыворотке крови была использована тест-система для иммуноферментного анализа «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», произведенные ЗАО "ВЕКТОР-БЕСТ" (г. Новосибирск). Метод определения основан на «сендвич» варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к ФНО-альфа. Результаты выражали в пг/мл.

#### **2.4. Методы статистики, используемые в исследовании**

Полученные результаты исследований обрабатывались с использованием лицензионного пакета прикладных статистических программ «Statistica for Windows» и “SPSS Statistics”, version 19. Проверку статистической гипотезы о нормальности распределения проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка. Распределение количественных признаков отличалось от нормального, поэтому были использованы непараметрические методы статистики. Количественные (интервальные) и порядковые (ординальные) данные обработаны с использованием методов дескриптивной статистики и представлены в виде

медианы и 5 и 95 перцентилей. Значимость различий по интервальным и ординальным показателям оценивали с помощью U- критерия Манна —Уитни. О достоверности различий по качественным (бинарным) параметрам судили при помощи точного критерия Фишера. Изучение взаимосвязей между отдельными показателями проводили путем расчета коэффициентов корреляции по Спирмену ( $r_s$ ). Проверка статистических гипотез осуществлялась при критическом уровне значимости 0,05. Для оценки значимости факторов формирования хронического течения цефалгий выполнялся дискриминантный анализ с расчетом нормированных и ненормированных коэффициентов канонической дискриминантной функции (С. Гланц, 1999; О.Ю. Реброва, 2000; Т.А. Ланг, 2011; А. Наследов, 2011).

## ГЛАВА 3.

### ПАТОЛОГИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ МИГРЕНИ

У всех пациентов выявлены при обследовании ЖКТ различные клинические, инструментальные и морфологические изменения. Хронический гастрит обнаружен у 100% больных, из них инфицированность *Helicobacter pylori* – у 59 (51,8%). Другая патология пищеварительной системы выявлена у 102 (89,5%) человек.

#### 3.1 Частота заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта и оценка их взаимосвязи с мигренью

##### 3.1.1. Заболевания пищевода

Среди болезней пищевода у больных М выявлены ГЭРБ и грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (таблица 3.1.1.1).

Таблица 3.1.1.1

Частота и формы заболеваний пищевода у больных мигренью

Показатель	Все больные, n=114	Форма мигрени в зависимости от наличия ауры, n=114		Форма мигрени в зависимости от частоты болевых дней, n=114	
		Мигрень без ауры, n=88	Мигрень с аурой, n=26	Эпизодическая мигрень, n=60	Хроническая мигрень, n=54
Курящие, абс. (%)	30 (26,3)	21 (23,9)	9 (34,6)	15 (25)	15 (27,8)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, абс. (%)	61 (53,5)	47 (53,4)	14 (53,9)	30 (50)	31 (57,4)
Эндоскопически негативный рефлюкс-эзофагит, абс. (%)	55 (48,3)	42 (47,7)	13 (50)	28 (46,7)	27 (50)
Рефлюкс-эзофагит:					
-эрозивная форма, абс. (%):	6 (5,3)	5 (5,7)	1 (3,9)	2 (3,33)	4 (7,4)
-степень А, абс. (%)	2 (1,8)	1 (1,1)	1 (3,9)	1 (1,7)	1 (1,9)
-степень В, абс. (%)	3 (2,6)	3 (3,4)	0	1 (1,7)	2 (3,7)
-степень С, абс. (%)	1 (0,9)	1 (1,1)	0	0	1 (1,9)
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, абс. (%)	10 (8,8)	9 (10,2)	1 (3,85)	4 (6,7)	6 (11,1)

Примечание:

Значимых различий между показателями в группах больных мигренью без ауры относительно

больных мигренью с аурой, а также в группах больных хронической мигренью относительно больных эпизодической мигренью выявлено не было.

Диагноз ГЭРБ выставлялся при наличии жалоб на изжогу, возникающую не реже 1 раза в неделю на протяжении последних 12 месяцев и/или при наличии признаков эзофагита при эзофагогастродуоденоскопии. Диагностика степени тяжести рефлюкс-эзофагита осуществлялась в соответствии с принятой на X Всемирном съезде гастроэнтерологов Лос-Анджелесской классификацией (1994): степень А выставлялась при обнаружении одного или нескольких повреждений слизистой оболочки пищевода, каждое из которых длиной было не более 5 мм, ограниченное складками слизистой оболочки; степень В: при очагах повреждения более 5 мм, не сливающихся между собой; степень С: повреждения, располагающиеся по складкам и между ними, но занимающие менее 75 % окружности пищевода; и степень D: повреждения, охватывающие 75% и более его окружности. Рентгенологическое исследование пищевода и желудка использовалось для верификации грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

На основании клинико-инструментального обследования, ГЭРБ верифицирована у 61 больного, что составило 53,51% случаев. При оценке частоты форм, неэрозивная ГЭРБ преобладала и встречалась у 55 пациентов с М (48,25% больных всей выборки). Эрозивный рефлюкс-эзофагит со степенью тяжести А, В и С был обнаружен у 2, 3 и 1 больного соответственно (1,75%, 2,63% и 0,88% случаев). Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы диагностирована у 10 больных (8,77%), во всех случаях это была скользящая грыжа 1 степени.

Следует отметить, что у 13 больных (21,3%) диагноз ГЭРБ выставлялся впервые. Важным моментом, заслуживающим упоминания, является прием ингибиторов протонной помпы: ни один пациент исследуемой выборки не принимал препараты этой группы постоянно и 23 больных (37,7%) отметили периодический прием данных лекарственных средств. Применение препаратов, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера (нитраты, блокаторы кальциевых каналов, эуфиллин) не было характерным для пациентов изучаемой выборки. К сопутствующей патологии, имеющей возможную патогенетическую

связь с гастроэзофагеальным рефлюксом, относились хронический бронхит и бронхиальная астма (n=8, 13,1%), хронический тонзиллит, фарингит, ринит и рецидивирующий синусит - у 5 пациентов (8,2%).

В целом частота и форма ГЭРБ не зависела от вида М, однако получена тенденция к нарастанию встречаемости этой патологии в группе больных с хронизацией заболевания. Подобная зависимость прослеживалась и в развитии эрозивной ГЭРБ среди пациентов с хронической М (таблица 3.1.1.2).

Таблица 3.1.1.2

## Клинические особенности мигрени у больных с сопутствующей ГЭРБ

Показатели	Больные мигренью и ГЭРБ, n=61	Больные мигренью без ГЭРБ, n=53	Значимость
Женщины, абс. (%)	47 (77,1)	48 (90,6)	$P_F=0,077$
<b>Возраст, годы, Me (95%)</b>	<b>42 (20...55)</b>	<b>27 (20...57)</b>	<b><math>P_{MW}=0,001</math></b>
<b>Индекс массы тела, кг/м<sup>2</sup>, Me (95%)</b>	<b>23,8 (18,1...33,5)</b>	<b>21 (18...27,9)</b>	<b><math>P_{MW}=0,001</math></b>
Курящие, абс. (%)	21 (34,4)	9 (17)	$P_F=0,054$
<b>Дебют мигрени, годы, Me (95%)</b>	<b>16 (5...42)</b>	<b>13 (5...30)</b>	<b><math>P_{MW}=0,019</math></b>
Длительность мигрени, годы, Me (95%)	20 (4...38)	14 (3...38)	$P_{MW}=0,065$
Наличие ремиссий, абс. (%)	6 (9,8)	9 (17)	$P_F=0,281$
Количество приступов мигрени в месяц, Me (95%)	8 (2...30)	8 (0,5...30)	$P_{MW}=0,396$
Количество болевых дней в месяц, Me (95%)	15 (2...30)	11,5 (1...30)	$P_{MW}=0,549$
Интенсивность мигренозной головной боли, баллы, Me (95%)	10 (7...10)	10 (6...10)	$P_{MW}=0,739$
Продолжительность атаки мигрени, часы, Me (95%)	24 (5...72)	36 (5...72)	$P_{MW}=0,575$
Возврат/рецидив головной боли в течение суток, абс. (%)	34 (55,7)	29 (54,7)	$P_F=1,000$
Аллодиния, абс. (%)	29 (47,5)	24 (45,3)	$P_F=0,852$
MIDAS, баллы, Me (95%)	30 (0...90)	28 (0...90)	$P_{MW}=0,186$

Примечание:  $P_{MW}$  - критерий Манна —Уитни;  $P_F$  - критерий Фишера;

Полужирным шрифтом выделены показатели, разница по которым достигла статистической значимости ( $p<0,05$ ).

Пациенты, страдающие как М, так и ГЭРБ, были существенно старше и имели более высокий индекс массы тела. В этой группе наблюдалась тенденция к увеличению курящих больных и лиц мужского пола. Доля больных хронической М в группе с сопутствующей ГЭРБ составила 50,8% против 43,4% среди пациентов без ГЭРБ, однако разница не являлась существенной. Доля пациентов с М без ауры преобладала. Медиана количества болевых дней в месяц, интенсивности головной боли, а также степени социально-бытовой дезадаптации показывали также тенденции к нарастанию в группе больных с сочетанной

патологией. Большая продолжительность и поздний дебют М характеризовал группу больных М и ГЭРБ, что вероятно, отражает нарастание распространенности ГЭРБ с возрастом в общей популяции (D.S. Bordin, 2017).

При оценке качества жизни больных, страдающих М и ГЭРБ (данные приведены на рисунке 3.1.1), медианы показателей всех шкал (за исключением шкалы телесной боли и психического здоровья) были ниже в группе больных с сочетанной патологией.

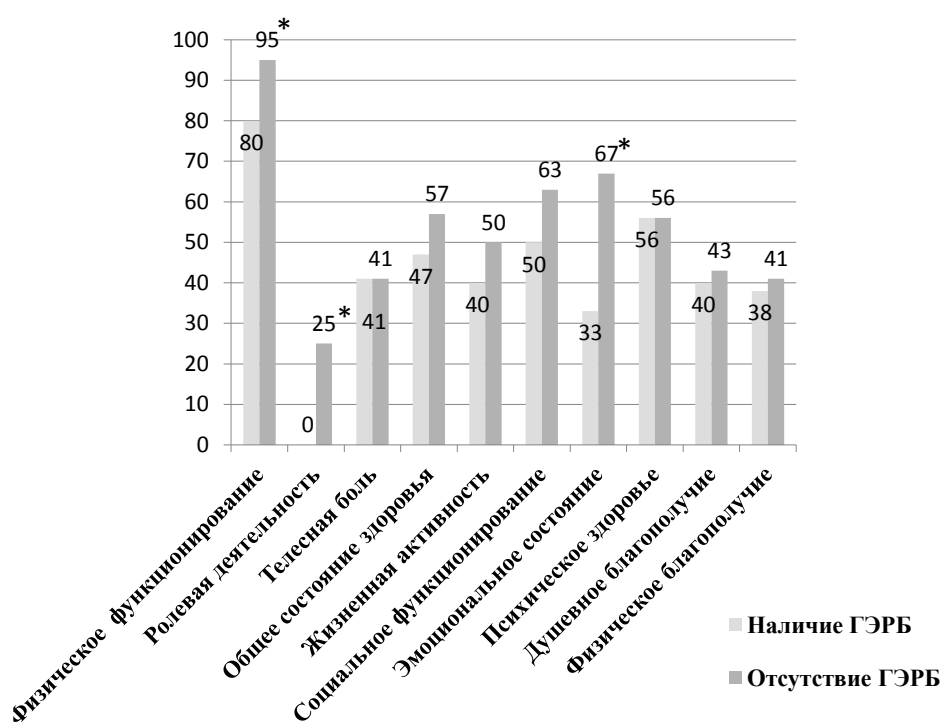


Рисунок 3.1.1 - Медианы показателей качества жизни по шкале MOS SF-36 среди пациентов мигренью в зависимости от наличия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Примечание:\* значимость различий показателей группы больных мигренью с наличием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни относительно группы пациентов, страдающих только мигренью  $p < 0,05$

Существенная разница сформировалась по шкалам физического функционирования, ролевой деятельности и эмоционального состояния. Низкие показатели первой шкалы свидетельствуют о значительном ограничении физической активности пациента, обусловленном заболеваниями. Снижение ролевого функционирования обусловлено эмоциональным состоянием, что мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая



большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества).

### 3.1.2. Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки

Частота и формы заболеваний желудка и ДПК приведены в таблице 3.1.2.1.

Таблица 3.1.2.1

Частота и формы заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у  
больных мигренью

Показатель	Все больные, n=114	Форма мигрени в зависимости от наличия ауры, n=114		Форма мигрени в зависимости от частоты болевых дней, n=114	
		Мигрень без ауры, n=88	Мигрень с аурой, n=26	Эпизодическая мигрень, n=60	Хроническая мигрень, n=54
Хронический неатрофический гастрит, абс. (%)	109 (95,6)	84 (95,5)	25 (96,2)	57 (95)	52 (96,3)
Хронический атрофический гастрит, абс. (%)	5 (4,39)	4 (4,55)	1 (3,85)	3 (5)	2 (3,7)
Инфекция <i>Helicobacter pylori</i> , абс. (%)	59 (51,8)	43 (48,9)	16 (61,5)	30 (50)	29 (53,7)
Функциональная диспепсия, абс. (%)	61 (53,5)	45 (51,1)	16 (61,5)	30 (50)	31 (57,4)
Синдром хронической тошноты, абс. (%)	4 (3,5)	4 (4,5)	0	3 (5)	1 (1,9)
Эрозивно-язвенные поражения желудка и ДПК, абс. (%):	21 (18,4)	17 (19,3)	4 (15,4)	10 (16,7)	11 (20,4)
-Эрозии желудка и ДПК, абс. (%)	17 (14,9)	14 (15,9)	3 (11,5)	9 (15)	8 (14,8)
-Язвенная болезнь, абс. (%)	13 (11,4)	10 (11,4)	3 (11,5)	4 (6,7)	9 (16,7)
<b>Язвенная болезнь желудка, абс. (%):</b>	5 (4,4)	5 (5,7)	0	<b>0</b>	<b>5 (9,3) P<sub>2F</sub> = 0,022</b>
-обострение, абс. (%)	3 (2,6)	3 (3,4)			3 (5,6)
-вне обострения, абс. (%)	2 (1,8)	2 (2,3)			2 (3,7)
Язвенная болезнь ДПК, абс. (%):	8 (7)	5 (5,7)	3 (11,5)	4 (6,7)	4 (7,4)
-обострение, абс. (%)	5 (4,4)	3 (3,4)	2 (7,7)	2 (3,3)	3 (5,6)
-вне обострения, абс. (%)	3 (2,6)	2 (2,3)	1 (3,85)	2 (3,3)	1 (1,9)
Болезнь оперированного желудка, абс. (%)	1 (0,88)	1 (1,14)	0	0	1 (1,9)
Синдром Меллори-Вейса, абс. (%)	1 (0,88)	1 (1,14)	0	0	1 (1,9)

Примечание:

1. P<sub>2</sub> - значимость различий между показателями в группах больных хронической мигренью относительно группы больных эпизодической мигренью; значимых различий между показателями в группах больных мигренью без ауры относительно больных мигренью с аурой выявлено не было;
2. Полу жирным шрифтом выделены показатели, разница по которым достигла статистической значимости (p<0,05).

При проведении морфологического исследования слизистой оболочки желудка у всех пациентов выявлены признаки хронического гастрита. Преобладал неатрофический гастрит (95,6%), при этом форма гастрита не зависела от вида М. Данные о распространенности хронического гастрита в популяции являются приблизительными, поскольку полномасштабных популяционных исследований морфологических изменений слизистой оболочки желудка не проводились и по различным исследованиям разброс составляет от 50 до 80 %. Различия показателей объясняются отсутствием специфических клинических проявлений, распространенность нарастает с возрастом (V.V. Tsukanov, 2017). Ведущим фактором развития гастрита является инфекция *Helicobacter pylori* (А.С. Сарсенбаева, 2011; Л.Б. Лазебник, 2017; В.Т. Ивашкин, 2018; P. Malfertheiner et al., 2016). Инфицированность *Helicobacter pylori* среди наших пациентов составила 51,8% с несколько большей частотой в группе М с аурой (49% vs 62%), однако различия не были достоверными. У 2% больных была ранее проведена антихеликобактерная терапия. Малое количество пролеченных больных не позволило нам оценить влияние *Helicobacter pylori*-инфекции на течение М.

Взаимосвязь патологии слизистой желудка и М у курящих пациентов отмечены в работе многих авторов (А.Н. Aamodt et al., 2008). По нашим данным среди больных с хроническим гастритом курили около 30% пациентов (26,3%, n=30). Доли курящих оказались сопоставимыми при различных формах М.

### 3.1.2.1. Эрозивно-язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки

Частота развития эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК в группе в целом составила 18,4%, и не различалась у пациентов с различными формами М (таблица 3.1.2.1). Отмечена тенденция к нарастанию частоты ЯБ желудка и ДПК у больных, страдающих хронической М, по сравнению с эпизодической М (16,7% и 6,7% соответственно). Преобладали язвы ДПК, при этом язвы желудочной локализации встречались только при хронической М ( $P_F = 0,022$ ). Активная фаза ЯБ в момент обследования выявлена у 8 больных (7%), осложненное течение – прободение язвы ДПК – у одного пациента в анамнезе (0,88%).

С целью уточнения возможной патогенетической роли сопутствующей ЯБ в формировании фенотипа М был проведен анализ тяжести ведущих симптомов ЯБ (боль, тошнота, изжога), а также основных ulcerогенных факторов, как *Helicobacter pylori*-инфекция, употребление НПВП и курение (таблица 3.1.2.1.1).

Таблица 3.1.2.1.1

Анамнестические и клинические характеристики больных мигренью в зависимости от наличия или отсутствия язвенной болезни

Показатель	Наличие язвенной болезни, n=13	Отсутствие язвенной болезни, n=101	Значимость
<b>Возраст, годы, Me (95%)</b>	<b>45 (31...57)</b>	<b>32 (20...55)</b>	<b>P<sub>MW</sub>=0,003</b>
Женщины, абс. (%)	9 (69,2)	86 (85,2)	P <sub>F</sub> =0,226
Курение, абс. (%)	5 (38,5)	25 (24,8)	P <sub>F</sub> =0,322
-Эпизодическая мигрень, абс. (%)	4 (30,8)	56 (55,4)	P <sub>F</sub> =0,139
-Хроническая мигрень, абс. (%)	9 (69,2)	45 (44,6)	
Количество атак в месяц, Me (95%)	12 (2...30)	8 (1...30)	P <sub>MW</sub> =0,153
<b>Количество дней с головной болью в месяц, Me (95%)</b>	<b>30 (4...30)</b>	<b>12 (2...30)</b>	<b>P<sub>MW</sub>=0,027</b>
Интенсивность головной боли, баллы ВАШ, Me (95%)	10 (7...10)	9 (6...10)	P <sub>MW</sub> =0,189
Продолжительность головной боли, часы, Me (95%)	72 (5...72)	24 (5...72)	P <sub>MW</sub> =0,218
<b>Возврат/рецидив головной боли в течение суток, абс. (%)</b>	<b>11 (84,6)</b>	<b>52 (51,5)</b>	<b>P<sub>F</sub>=0,036</b>
Аллодиния, абс. (%)	7 (53,9)	46 (45,6)	P <sub>F</sub> =0,769
Наличие инфекции Нр, абс. (%)	9 (69,2)	50 (49,5)	P <sub>F</sub> =0,242
Прием НПВП, абс. (%)	13 (100)	101 (100)	P <sub>F</sub> =1,000
-Прием простого анальгетика, абс. (%)	2 (15,4)	8 (7,9)	P <sub>F</sub> =0,319
-Прием комбинированного анальгетика, абс. (%)	9 (69,2)	89 (88,1)	P <sub>F</sub> =0,085
-Прием нескольких групп обезболивающих, вкл. триптаны, абс. (%)	2 (15,4)	4 (3,9)	P <sub>F</sub> =0,139
-Прием селективного анальгетика, абс. (%)	2 (15,4)	7 (6,9)	P <sub>F</sub> =0,273
<b>Число дней с приемом анальгетика(ов) в месяц, Me (95%)</b>	<b>30 (4...30)</b>	<b>12 (2...30)</b>	<b>P<sub>MW</sub>=0,027</b>
<b>Число дней с приемом НПВП в неделю:</b>			
1 и более дней, абс. (%)	13 (100)	89 (88,1)	P <sub>F</sub> =0,355
2 и более дней, абс. (%)	11 (84,6)	67 (66,3)	P <sub>F</sub> =0,222
3 и более дней, абс. (%)	10 (76,9)	53 (52,5)	P <sub>F</sub> =0,139
4 и более дней, абс. (%)	9 (69,2)	45 (44,6)	P <sub>F</sub> =0,139
<b>5 и более дней, абс. (%)</b>	<b>9 (69,2)</b>	<b>38 (37,6)</b>	<b>P<sub>F</sub>=0,038</b>
Длительность обезболивающей терапии, годы, Me (95%)	22 (5...45)	15 (3...35)	P <sub>MW</sub> =0,098
<b>Лекарственно-индуцированная головная боль, абс. (%)</b>	<b>11 (84,6)</b>	<b>36 (35,6)</b>	<b>P<sub>F</sub>=0,002</b>

MIDAS, баллы, Me (95%)	35 (0...90)	29 (0...90)	$P_{Mw}=0,218$
Уровень восприятия событий как стрессовых, баллы, Me (95%)	104 (37...139)	100 (57...149)	$P_{Mw}=0,834$
Боли в животе в МПП, абс. (%)	13 (100)	87 (86,1)	$P_F=0,363$
<b>Интенсивность боли в животе в МПП, баллы, Me (95%)</b>	<b>4 (2...7)</b>	<b>2 (1...6)</b>	<b><math>P_{Mw}=0,002</math></b>
Тошнота в МПП, абс. (%)	7 (53,8)	59 (58,4)	$P_F=0,773$
Интенсивность тошноты в МПП, баллы, Me (95%)	2 (1...5)	2 (1...6)	$P_{Mw}=0,830$
Изжога в МПП, абс. (%)	9 (69,2)	42 (41,6)	$P_F=0,077$
<b>Интенсивность изжоги в МПП, баллы, Me (95%)</b>	<b>2 (1 и 7)</b>	<b>1 (1 и 4)</b>	<b><math>P_{Mw}=0,017</math></b>

Примечание:

1. МПП – межприступный период, период, свободный от головной боли;
2.  $P_{Mw}$  - критерий Манна —Уитни;  $P_F$  - критерий Фишера;
3. Полуужирным шрифтом выделены показатели, разница по которым достигла статистической значимости ( $p<0,05$ ).

Больные, страдающие М и ЯБ, оказались значительно старше (минимальный возраст - 31 год). Важно заметить, что группа больных, страдающих М и ЯБ, характеризовалась более тяжелым течением М: отмечены большая частота дней с ГБ в месяц. Также в группе М и ЯБ выявлены достоверно большая частота возврата ГБ в первые сутки приступа и тенденция к более высокой интенсивности и продолжительности приступа М. Доля больных с ЛИГБ оказалась существенно выше среди больных М и ЯБ. Также несколько выше был и уровень восприятия жизненных событий, как стрессовых.

Частота инфицированности *H. pylori* и доля курящих были сопоставимы с соответствующими показателями у пациентов без ЯБ. Никто из пациентов с ЯБ регулярно не принимал препараты из группы ингибиторов протонной помпы. Пациенты обеих групп использовали как простые, так и комбинированные обезболивающие препараты, без существенной разницы по каждому из видов анальгетика. В группе М и ЯБ число дней с приемом анальгетика(ов) в месяц было значимо выше и прием НПВП 5 раз в неделю и более отмечался чаще.

Изучение клинических особенностей ЯБ желудка и ДПК выявило существенно большую интенсивность боли в животе и изжоги в группе М и ЯБ в сравнении с пациентами, страдающими другими гастроинтестинальными расстройствами, однако различий в частоте желудочно-кишечных симптомов

получено не было.

При оценке качества жизни больных, страдающих М и язвенным гастродуоденальным поражением (данные приведены на рисунке 3.1.2.1.2.), показателей всех шкал были ниже в группе больных с сочетанной патологией.

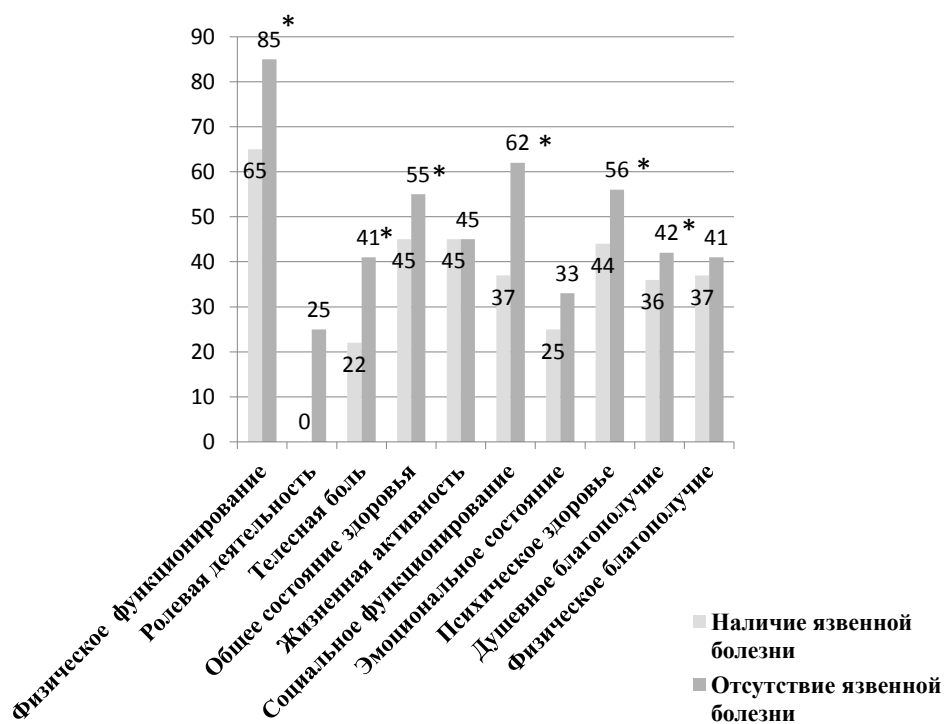


Рисунок 3.1.2.1.2 - Медианы показателей качества жизни по шкале MOS SF-36 среди пациентов мигренью в зависимости от наличия язвенной болезни

Примечание: \* значимость различий показателей группы больных мигренью с наличием язвенной болезни относительно группы пациентов, страдающих только мигренью  $p < 0,05$

Пациенты с сочетанной патологией имели существенное ограничение физического и социального функционирования. Высокая интенсивность болевого синдрома и плохое общее состояние здоровья снижало способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Ухудшение эмоционального состояния приводило к ограничению социальной активности и общения пациентов. Данная группа больных также имела низкую самооценку своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения.

### 3.1.2.2. Функциональные гастродуоденальные расстройства

Среди функциональных гастродуоденальных расстройств у больных М

выявлены функциональная диспепсия (ФД) и синдром хронической тошноты и рвоты (таблица 3.1.2.1). Известно, что ФД это состояние здоровья пациента, которое оказывает существенное влияние на его обычную деятельность и характеризуется наличием одного или более из следующих симптомов: чувство полноты после еды, быстрая насыщаемость, эпигастральная боль или эпигастральное жжение, которые необъяснимы после обычного клинического обследования. Сочетание с эндоскопически негативной ГЭРБ встречалось в 47,5% случаев (n=29), с СРК в 59% (n=36).

ФД включает пациентов с диагностическими критериями постпрандиального дистресс-синдрома, который характеризуется диспепсическими симптомами, вызванными приемом пищи, и эпигастрального болевого синдрома, который отражает эпигастральную боль или жжение. Возможно перекрытие (*overlapping*) этих синдромов, когда диспепсические симптомы провоцируются приемом пищи, а также имеется эпигастральную боль или жжение. В последние годы выделена *Helicobacter pylori*-ассоциированная диспепсия. Она диагностируется как подгруппа диспепсии, симптомы которой после эрадикации микроорганизма купируются (P. Malfertheiner et al., 2016).

Среди пациентов исследуемой выборки ФД выявлена у 61 (53,5%) больных М, и встречалась одинаково часто при любом виде данной цефалгии (данные представлены в таблице 3.1.2.1.). Все пациенты имели симптомы как постпрандиального дистресс-синдрома, так и эпигастрального болевого синдрома. Чуть более половины больных (n=34, 55,7%) оказались инфицированы *Helicobacter pylori*, однако дизайн исследования не позволил верифицировать среди них *Helicobacter pylori*-ассоциированную диспепсию.

Данные клинических особенностей формирования фенотипа М в зависимости от наличия ФД представлены в таблице 3.1.2.1.1.

Таблица 3.1.2.1.1

Клинические особенности фенотипа мигрени в зависимости от наличия функциональной диспепсии

Показатель	Наличие ФД, n=61	Отсутствие ФД, n=53	Значимость
<b>Возраст, годы, Me (95%)</b>	<b>27 (20...50)</b>	<b>39 (20...57)</b>	<b>P<sub>MW</sub>=0,001</b>
Женщины, абс. (%)	53 (86,9)	42 (79,3)	P <sub>F</sub> =0,319
Дебют мигрени, годы, Me (95%)	14 (5...35)	16 (5...43)	P <sub>MW</sub> =0,103
Длительность мигрени, годы, Me (95%)	15 (2...34)	19 (2...47)	P <sub>MW</sub> =0,073
Наличие ремиссий, абс. (%)	7 (11,5)	8 (15,1)	P <sub>F</sub> =0,591
Количество приступов мигрени в месяц, Me (95%)	8 (1...30)	8 (2...30)	P <sub>MW</sub> =0,612
Количество болевых дней в месяц, Me (95%)	16 (1...30)	12 (2...30)	P <sub>MW</sub> =0,867
Интенсивность мигренозной головной боли, баллы, Me (95%)	9 (6...10)	10 (7...10)	P <sub>MW</sub> =0,521
Продолжительность атаки мигрени, часы, Me (95%)	36 (5...72)	24 (4...72)	P <sub>MW</sub> =0,425
Возврат/рецидив головной боли в течение суток, абс. (%)	33 (54,1)	30 (56,6)	P <sub>F</sub> =0,851
Аллодиния, абс. (%)	31 (50,8)	22 (41,5)	P <sub>F</sub> =0,351
MIDAS, баллы, Me (95%)	30 (3...90)	30 (0...90)	P <sub>MW</sub> =0,272
Стрессоустойчивость, баллы, Me (95%)	101 (62...139)	99 (49...151)	P <sub>MW</sub> =0,479
Алекситимия, баллы, Me (95%)	66 (46...84)	65 (45...87)	P <sub>MW</sub> =0,964
Тревога, баллы, Me (95%)	12 (5...34)	10 (1...39)	P <sub>MW</sub> =0,127
Депрессия, баллы, Me (95%)	39 (31...51)	36 (26...54)	P <sub>MW</sub> =0,069

Примечание:

1. МПП – межприступный период, период, свободный от головной боли;
2. P<sub>MW</sub> - критерий Манна —Уитни; P<sub>F</sub> - критерий Фишера;
3. Полу жирным шрифтом выделены показатели, разница по которым достигла статистической значимости (p<0,05).

Пациенты с М в сочетании с ФД оказались достоверно моложе. Отмечались некоторые тенденции в нарастании степени восприятия событий стрессовыми, частоты алекситимического профиля личности, уровня тревоги и депрессии.

Согласно критериям Римского IV Консенсуса тошнота менее распространена, чем эпигастральная боль или симптоматика, связанная с приемом пищи. Синдром хронической тошноты и рвоты должен включать беспокоящую тошноту, возникающую не менее 1 раза в неделю или 1 или более эпизодов рвоты в неделю при отсутствии органических, системных или метаболических заболеваний, которые могли бы объяснить эти симптомы.

Частота синдрома хронической тошноты и рвоты среди наших пациентов составила 3,5% (n=4), и не зависела от вида М. Надо заметить, у 43 больных тошнота присутствовала у больных с ФД, что согласно IV Римским диагностическим критериям не противоречила диагнозу ФД. Мы встретили определенные трудности в диагностике данного функционального расстройства среди пациентов, страдающих М, особенно эпизодической М с высокой частотой

атак и хронической ее формой. С позиции Римских IV рекомендаций сложно разграничить симптом выраженной тошноты, возникающий при приступе М, с проявлением синдрома хронической тошноты и рвоты. В таком случае, диагностировался синдром хронической тошноты и рвоты, если пациент сообщал об отсутствии четкой зависимости между развитием тошноты и головной боли. Симптом рвоты, развивающийся вне мигренозного приступа, не встретился ни у одного пациента нашей выборки.

### 3.2 Частота заболеваний поджелудочной железы, желчевыводящих путей и печени и оценка их взаимосвязи с мигренью

Частота встречаемости заболеваний поджелудочной железы, желчевыводящих путей и печени приведена в таблице 3.2.1.

Таблица 3.2.1

Частота заболеваний поджелудочной железы, желчевыводящих путей и печени

Показатель	Все больные, n=114	Форма мигрени в зависимости от наличия ауры, n=114		Форма мигрени в зависимости от частоты болевых дней, n=114	
		Мигрень без ауры, n=88	Мигрень с аурой, n=26	Эпизодическая мигрень, n=60	Хроническая мигрень, n=54
Хронический панкреатит, абс. (%)	10 (8,8)	9 (10,2)	1 (3,9)	6 (10)	4 (7,4)
Желчно-каменная болезнь, абс. (%)	12 (10,5)	10 (11,4)	2 (7,7)	7 (11,7)	5 (9,3)
-Билиарный сладж, абс. (%)	4 (3,5)	4 (4,6)	0	1 (1,7)	3 (5,6)
-Хронический калькулезный холецистит, абс. (%)	1 (0,9)	0	1 (3,9)	1 (1,7)	0
-Дисфункция сфинктера Одди, абс. (%)	7 (6,2)	6 (6,8)	1 (3,9)	5 (8,3)	2 (3,7)
Хронический бескаменный холецистит, абс. (%)	6 (5,3)	5 (5,7)	1 (3,9)	3 (5)	3 (5,6)
Холестероз, абс. (%)	1 (0,9)	1 (1,1)	0	1 (1,7)	0
Функциональное расстройство желчного пузыря, абс. (%)	3 (2,6)	3 (3,4)	0	2 (3,3)	1 (1,9)
Жировая болезнь печени, абс. (%)	16 (14)	14 (15,9)	2 (7,7)	8 (13,3)	8 (14,8)
Синдром Жильбера, абс. (%)	1 (0,9)	0	1 (3,9)	1 (1,7)	0

Примечание: Значимых различий между показателями в группах больных мигренью без ауры относительно больных мигренью с аурой, а также в группах больных хронической мигренью относительно группы больных эпизодической мигренью выявлено не было.



Встречаемость хронического панкреатита составила 8,8% случаев. При этом не обнаружено разницы частоты развития данной патологии между больными различными видами М. Заболевания билиарного тракта как этиология хронического панкреатита составили 90% (9 случаев), в одном случае этиологию установить не удалось. У всех пациентов клиническим проявлением оказался болевой вариант.

При сравнительном анализе, пациенты, страдающие М и хроническим панкреатитом, оказались существенно старше и имели более длительный стаж заболевания (таблица 3.2.2).

Таблица 3.2.2

Сравнительный анализ клинических особенностей формирования фенотипа мигрени в зависимости от наличия хронического панкреатита

Показатель	Наличие панкреатита, n=10	Отсутствие панкреатита, n=104	Значимость
<b>Возраст, годы, Me (95%)</b>	<b>54 (31...58)</b>	<b>32 (20...54)</b>	<b>P<sub>MW</sub>=0,000</b>
Женщины, абс. (%)	9 (90)	86 (82,7)	P <sub>F</sub> =1,000
Дебют мигрени, годы, Me (95%)	13,5 (5...49)	15 (5...35)	P <sub>MW</sub> =0,848
<b>Длительность мигрени, годы, Me (95%)</b>	<b>28,5 (8...53)</b>	<b>15 (3...35)</b>	<b>P<sub>MW</sub>=0,019</b>
Наличие ремиссий, абс. (%)	1 (10)	14 (13,5)	P <sub>F</sub> =1,000
Количество приступов мигрени в месяц, Me (95%)	7,5 (2...30)	8 (1...30)	P <sub>MW</sub> =0,557
Количество болевых дней в месяц, Me (95%)	17 (3...30)	13,5 (2...30)	P <sub>MW</sub> =0,479
Интенсивность мигренозной головной боли, баллы, Me (95%)	9,5 (6...10)	10 (6...10)	P <sub>MW</sub> =0,748
Продолжительность атаки мигрени, часы, Me (95%)	24 (4...72)	36 (5...72)	P <sub>MW</sub> =0,537
Возврат/рецидив головной боли в течение суток, абс. (%)	6 (60)	57 (54,8)	P <sub>F</sub> =1,000
Аллодиния, абс. (%)	7 (70)	46 (44,2)	P <sub>F</sub> =0,184
MIDAS, баллы, Me (95%)	9 (0...90)	30 (1...90)	P <sub>MW</sub> =0,051
Стрессоустойчивость, баллы, Me (95%)	121,5 (66...156)	100 (55...146)	P <sub>MW</sub> =0,354
Алекситимия, баллы, Me (95%)	71 (54...92)	65 (45...84)	P <sub>MW</sub> =0,111
Тревога, баллы, Me (95%)	15,5 (2...39)	11 (1...35)	P <sub>MW</sub> =0,604
Депрессия, баллы, Me (95%)	38 (26...56)	38 (29...51)	P <sub>MW</sub> =0,809
Удовлетворенность, баллы, Me (95%)	25,5 (8...31)	24 (9...33)	P <sub>MW</sub> =0,786
Катастрофизация, баллы, Me (95%)	23,5 (9...40)	24 (5...44)	P <sub>MW</sub> =0,973

Примечание:

1. P<sub>MW</sub> - критерий Манна —Уитни; P<sub>F</sub> - критерий Фишера;
2. Полужирным шрифтом выделены показатели, разница по которым достигла статистической значимости (p<0,05).

При этом степень дезадаптации среди больных М и хроническим панкреатитом оказалась значимо ниже. Хорошо известно, что у большинства пациентов при достижении определенного возраста (в среднем, около 50 лет и более) наблюдается самопроизвольное ослабевание интенсивности и частоты мигренозной головной боли, чем, вероятно, можно объяснить данный факт. Исследование психических состояний и черт личности показало тенденции к нарастанию восприятия событий стрессовыми, тревоги, алекситимических черт личности в группе больных М и хроническим панкреатитом.

Анализ качества жизни больных М при наличии хронического панкреатита представлен на рисунке 3.2.1.

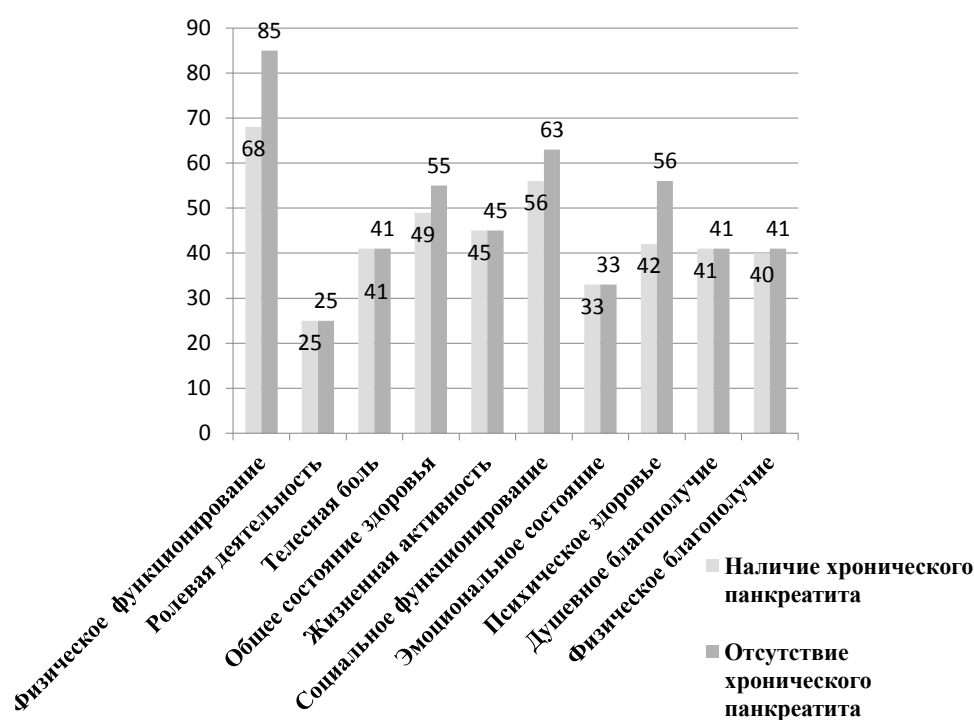


Рисунок 3.2.1 - Медианы показателей качества жизни по шкале MOS SF-36 среди пациентов мигренью в зависимости от наличия хронического панкреатита

Примечание: Значимых различий между показателями в группах больных мигренью с хроническим панкреатитом и без него выявлено не было.

Существенных различий в качестве жизни пациентов обеих групп не выявлено.

Частота встречаемости желчнокаменной болезни (ЖКБ) среди больных исследуемой выборки составила 10,5% (n=12) и не зависела от вида мигренозных приступов.

Данные сравнительного анализа клинических особенностей формирования фенотипа М в зависимости от наличия ЖКБ представлены в таблице 3.2.3.

Таблица 3.2.3

Сравнительный анализ клинических особенностей формирования фенотипа мигрени в зависимости от наличия желчнокаменной болезни

Показатель	Наличие желчнокаменной болезни, n=12	Отсутствие желчнокаменной болезни, n=102	Значимость
<b>Возраст, годы, Me (95%)</b>	<b>49,5 (30...58)</b>	<b>32 (20...55)</b>	<b>P<sub>MW</sub>=0,001</b>
Женщины, абс. (%)	11 (91,7)	84 (82,4)	P <sub>F</sub> =0,687
Дебют мигрени, годы, Me (95%)	21,5 (5...43)	14 (5...35)	P <sub>MW</sub> =0,151
Длительность мигрени, годы, Me (95%)	22 (3...53)	15,5 (3...35)	P <sub>MW</sub> =0,135
Наличие ремиссий, абс. (%)	2 (16,7)	13 (12,8)	P <sub>F</sub> =0,658
Количество приступов мигрени в месяц, Me (95%)	7 (1...30)	8 (2...30)	P <sub>MW</sub> =0,303
Количество болевых дней в месяц, Me (95%)	9 (2...30)	14,5 (2...30)	P <sub>MW</sub> =0,424
Интенсивность мигренозной головной боли, баллы, Me (95%)	10 (6...10)	10 (6...10)	P <sub>MW</sub> =0,975
Продолжительность атаки мигрени, часы, Me (95%)	36 (4...72)	30 (5...72)	P <sub>MW</sub> =0,774
Возврат/рецидив головной боли в течение суток, абс. (%)	9 (75)	54 (52,9)	P <sub>F</sub> =0,221
Аллодиния, абс. (%)	8 (66,7)	45 (44,1)	P <sub>F</sub> =0,221
<b>MIDAS, баллы, Me (95%)</b>	<b>13,5 (0...90)</b>	<b>30 (0...90)</b>	<b>P<sub>MW</sub>=0,048</b>
Стрессоустойчивость, баллы, Me (95%)	115 (72...165)	100 (55...142)	P <sub>MW</sub> =0,249
Алекситимия, баллы, Me (95%)	64,5 (53...81)	66 (45...87)	P <sub>MW</sub> =0,672
Тревога, баллы, Me (95%)	16 (2...26)	11 (1...36)	P <sub>MW</sub> =0,468
Депрессия, баллы, Me (95%)	40,5 (26...46)	38 (29...53)	P <sub>MW</sub> =0,845
Удовлетворенность, баллы, Me (95%)	27 (11...34)	23 (8...33)	P <sub>MW</sub> =0,151
Катастрофизация, баллы, Me (95%)	23 (9...46)	24 (5...43)	P <sub>MW</sub> =0,924

Примечание:

1. P<sub>MW</sub> - критерий Манна —Уитни; P<sub>F</sub> - критерий Фишера;

2. Полужирным шрифтом выделены показатели, разница по которым достигла статистической значимости (p<0,05).

Медиана возраста данной подгруппы больных составила 49,5 лет и оказалась существенно выше медианы возраста пациентов без ЖКБ. Гендерных особенностей в распределении пациентов между этими подгруппами обнаружено не было. Степень дезадаптации, обусловленная головной болью, оказалась ниже

среди больных М в сочетании с ЖКБ. При этом наблюдалась недостоверная тенденция к нарастанию доли ассоциированной аллодинии и частоте возврата головной боли в первые сутки болевой фазы мигренозных приступов.

Анализ качества жизни больных М при наличие ЖКБ не выявил существенных различий и представлен на рисунке 3.2.2

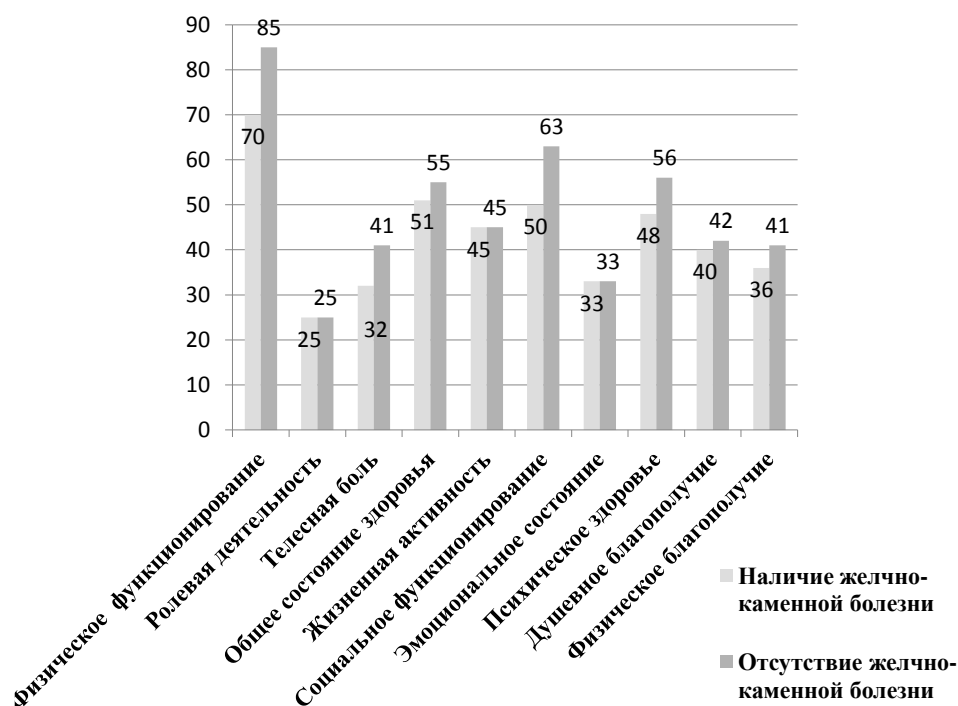


Рисунок 3.2.5 - Медианы показателей качества жизни по шкале MOS SF-36 среди пациентов мигренью в зависимости от наличия желчнокаменной болезни

Примечание: Значимых различий между показателями в группах больных мигренью с желчнокаменной болезнью и без нее выявлено не было.

Частота развития хронического бескаменного холецистита у больных М составила 6 случаев (5,3%) и не зависела от вида цефалгии.

Частота встречаемости функционального расстройства желчного пузыря среди пациентов с М оказалась невысокой (2,6%, n=3) и не зависела от вида М. Дисфункция сфинктера Одди выявлена у 6,2% больных.

Поскольку вирусные гепатиты были критерием невключения в исследование и при сборе анамнеза ни один из пациентов не отметил употребление дозы алкоголя более 20 г этинола в сутки среди женщин и 40 г среди мужчин, среди заболеваний печени диагностировалась неалкогольная жировая болезнь печени

(НАЖБП). Частота выявления НАЖБП в Российской Федерации составила около 37% (В.Т. Ивашкин, 2016г.). Частота встречаемости НАЖБП в исследованной группе составила 16 случаев (14%), при этом частота развития не достоверно нарастала среди больных М без ауры и не зависела от частоты болевых дней. Встретился единичный случай генетически подтвержденного синдрома Жильбера.

Данные сравнительного анализа клинических особенностей формирования фенотипа М в зависимости от наличия жировой болезни печени представлены в таблице 3.2.4.

Таблица 3.2.4

Сравнительный анализ клинических особенностей формирования фенотипа мигрени в зависимости от наличия жировой болезни печени

Показатель	Наличие жировой болезни печени, n=16	Отсутствие жировой болезни печени, n=98	Значимость
<b>Возраст, годы, Me (95%)</b>	<b>48 (23...58)</b>	<b>32 (20...55)</b>	<b>P<sub>MW</sub>=0,001</b>
Женщины, абс. (%)	13 (81,3)	82 (83,7)	P <sub>F</sub> =0,729
<b>Индекс массы тела, кг/м<sup>2</sup>, Me (95%)</b>	<b>27 (19,7...39,6)</b>	<b>21,9 (17,6...30,5)</b>	<b>P<sub>MW</sub>=0,000</b>
Дебют мигрени, годы, Me (95%)	19,5 (5...44)	14 (5...35)	P <sub>MW</sub> =0,079
Длительность мигрени, годы, Me (95%)	19 (2...53)	15,5 (3...38)	P <sub>MW</sub> =0,267
Наличие ремиссий, абс. (%)	4 (25)	11 (11,2)	P <sub>F</sub> =0,222
Количество приступов мигрени в месяц, Me (95%)	8 (1...30)	8 (1...30)	P <sub>MW</sub> =0,662
Количество болевых дней в месяц, Me (95%)	14 (3...30)	13,5 (2...30)	P <sub>MW</sub> =0,435
Интенсивность мигренозной головной боли, баллы, Me (95%)	9 (6...10)	10 (6...10)	P <sub>MW</sub> =0,516
Продолжительность атаки мигрени, часы, Me (95%)	60 (4...72)	24 (5...72)	P <sub>MW</sub> =0,125
Возврат/рецидив головной боли в течение суток, абс. (%)	10 (62,5)	53 (54,1)	P <sub>F</sub> =0,596
Аллодиния, абс. (%)	9 (56,3)	44 (44,9)	P <sub>F</sub> =0,429
MIDAS, баллы, Me (95%)	30 (0...90)	29,5 (0...90)	P <sub>MW</sub> =0,741
Стрессоустойчивость, баллы, Me (95%)	115,5 (62...136)	99,5 (49...151)	P <sub>MW</sub> =0,278
Алекситимия, баллы, Me (95%)	69 (53...86)	65 (41...90)	P <sub>MW</sub> =0,205
Тревога, баллы, Me (95%)	13,5 (2...39)	11 (1...35)	P <sub>MW</sub> =0,293
Депрессия, баллы, Me (95%)	40 (29...48)	37,5 (28...54)	P <sub>MW</sub> =0,559
Удовлетворенность, баллы, Me (95%)	25 (8...31)	23 (9...34)	P <sub>MW</sub> =0,842
Катастрофизация, баллы, Me (95%)	21 (5...40)	24,5 (4...45)	P <sub>MW</sub> =0,475

Примечание:

1. P<sub>MW</sub> - критерий Манна —Уитни; P<sub>F</sub> - критерий Фишера;
2. Полужирным шрифтом выделены показатели, разница по которым достигла статистической значимости (p<0,05).

Пациенты с диагностированной НАЖБП оказались старше и имели больший индекс массы тела. Среди таких больных с сочетанной патологией не достоверно нарастала продолжительность болевой фазы приступа М, пациенты чаще испытывали возврат головной боли в первые сутки атаки и большую частоту развития ассоциированной аллодинии.

Данные сравнительного анализа показателей качества жизни больных М при наличии НАЖБП представлены на рисунке 3.2.3.

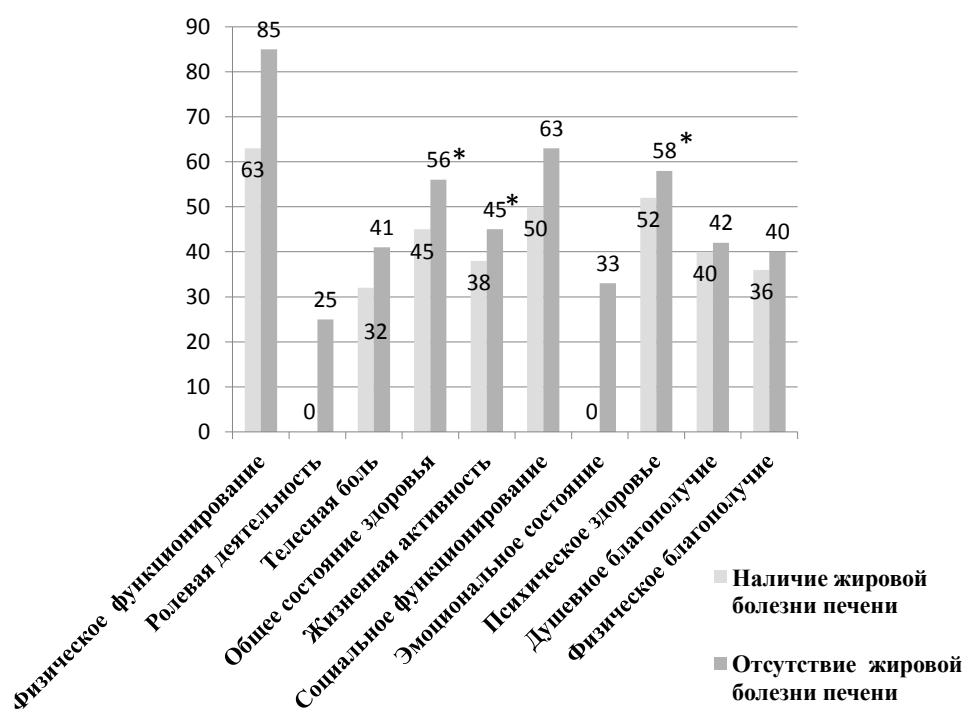


Рисунок 3.2.3 - Медианы показателей качества жизни по шкале MOS SF-36 среди пациентов мигренью в зависимости от наличия жировой болезни печени

Примечание:\* значимость различий показателей группы больных мигренью с наличием жировой болезни печени относительно группы пациентов, страдающих только мигренью  $p < 0,05$

Медианы показателей всех шкал качества жизни больных, обусловленного заболеванием, оказались ниже среди больных с НАЖБП. Существенная разница сформировалась по шкалам общего состояния здоровья, жизненной активности и психического здоровья.

### 3.3 Частота заболеваний тонкой и толстой кишки и оценка их взаимосвязи с мигренью

Частота и формы заболеваний тонкой и толстой кишки приведена в таблице 3.3.1.

Таблица 3.3.1

## Частота заболеваний тонкой и толстой кишки у больных мигренью

Показатель	Все больные, n=114	Форма мигрени в зависимости от наличия ауры, n=114		Форма мигрени в зависимости от частоты болевых дней, n=114	
		Мигрень без ауры, n=88	Мигрень с аурой, n=26	Эпизодическая мигрень, n= 60	Хроническая мигрень, n=54
Синдром раздраженного кишечника, абс. (%):	40 (35,1)	31 (35,2)	9 (34,6)	18 (30)	22 (40,7)
-СРК с преобладанием диареи, абс. (%)	10 (8,8)	7 (7,95)	3 (11,5)	5 (8,3)	5 (9,3)
-СРК с преобладанием запора, абс. (%)	21 (18,4)	17 (19,3)	4 (15,4)	9 (15)	12 (22,2)
-СРК, смешанного вида, абс. (%)	9 (7,9)	7 (7,95)	2 (7,7)	4 (6,7)	5 (9,3)
Гиперпластический полип толстой кишки, абс. (%)	5 (4,4)	5 (5,7)	0	2 (3,3)	3 (5,6)
Дивертикулярная болезнь кишечника, абс. (%)	2 (1,8)	2 (2,3)	0	2 (3,3)	0
-дивертикулы без дивертикулита, абс. (%)	1 (0,9)	1 (1,13)		1 (1,67)	
- клинически выраженный дивертикулит, абс. (%)	1 (0,9)	1 (1,13)		1 (1,67)	

Примечание: Значимых различий между показателями в группах больных мигренью без ауры относительно больных мигренью с аурой, а также в группах больных хронической мигренью относительно группы больных эпизодической мигренью выявлено не было.

СРК является расстройством кишечника, при котором рецидивирующая абдоминальная боль ассоциирована с дефекацией или изменением стула. Преобладающие нарушения кишечника основаны на форме стула, определенной в те дни, когда имелось по крайней мере одно опорожнение кишечника. Частота встречаемости данного расстройства среди больных М изучаемой выборки составила 40 случаев (35,1%), преобладал СРК с запором. Существенной разницы в частоте различных вариантов СРК в зависимости от вида М выявлено не было. Сочетание СРК с ГЭРБ составило 57,5% (n=23), с ФД -90% (n=36).

Данные сравнительного анализа клинических особенностей формирования фенотипа М в зависимости от наличия СРК представлены в таблице 3.3.2.

Таблица 3.3.2

Сравнительный анализ клинических особенностей формирования фенотипа

## мигрени в зависимости от наличия синдрома раздраженного кишечника

Показатель	Наличие синдрома раздраженного кишечника, n=40	Отсутствие синдрома раздраженного кишечника, n=74	Значимость
Возраст, годы, Me (95%)	31 (20...50)	35 (19...57)	$P_{Mw}=0,316$
Женщины, абс. (%)	35 (87,5)	60 (81,1)	$P_F=0,441$
Дебют мигрени, годы, Me (95%)	14 (5...35)	15 (5...42)	$P_{Mw}=0,255$
Длительность мигрени, годы, Me (95%)	16,5 (4...35)	15 (2...41)	$P_{Mw}=0,719$
Наличие ремиссий, абс. (%)	2 (5)	13 (17,6)	$P_F=0,081$
Количество приступов мигрени в месяц, Me (95%)	9 (1...30)	8 (2...30)	$P_{Mw}=0,213$
Количество болевых дней в месяц, Me (95%)	17 (1...30)	12 (2...30)	$P_{Mw}=0,559$
Интенсивность мигренозной головной боли, баллы, Me (95%)	9 (0,5...30)	8 (2...30)	$P_{Mw}=0,301$
Продолжительность атаки мигрени, часы, Me (95%)	17 (0,5...30)	12 (3...30)	$P_{Mw}=0,841$
Возврат/рецидив головной боли в течение суток, абс. (%)	22 (55)	41 (55,4)	$P_{Mw}=1,000$
Аллодиния, абс. (%)	18 (45)	35 (47,3)	$P_F=0,846$
MIDAS, баллы, Me (95%)	37,5 (1,5...90)	29,5 (0...90)	$P_{Mw}=0,245$
<b>Стрессоустойчивость, баллы, Me (95%)</b>	<b>110 (58,5...151)</b>	<b>95 (49...149)</b>	<b><math>P_{Mw}=0,046</math></b>
Алекситимия, баллы, Me (95%)	66 (43,5...88)	65 (45...87)	$P_{Mw}=0,899$
<b>Тревога, баллы, Me (95%)</b>	<b>13,5 (4...37,5)</b>	<b>10 (1...35)</b>	<b><math>P_{Mw}=0,017</math></b>
<b>Депрессия, баллы, Me (95%)</b>	<b>40,5 (31,5...57)</b>	<b>37 (28...50)</b>	<b><math>P_{Mw}=0,021</math></b>
Удовлетворенность, баллы, Me (95%)	23 (10,5...33)	24,5 (8...34)	$P_{Mw}=0,376$

Примечание:

1.  $P_{Mw}$  - критерий Манна —Уитни;  $P_F$  - критерий Фишера;
2. Полужирным шрифтом выделены показатели, разница по которым достигла статистической значимости ( $p<0,05$ ).

Пациенты, страдающие М и СРК, обнаружили тенденции к утяжелению социально-бытовой дезадаптации и учащению атак и болевых дней в месяц. Данная подгруппа также отличалась снижением частоты развития «самопроизвольных» ремиссий в течение М. Однако существенных различий по всем показателям выявлено не было. Больные М и СРК отличались значимо более высоким уровнем депрессии, тревоги, имели большее восприятие жизненных событий стрессовыми.

В связи с этим были изучены поведенческие реакции и адаптивный потенциал личности среди пациентов этой группы (рисунок 3.3.1).



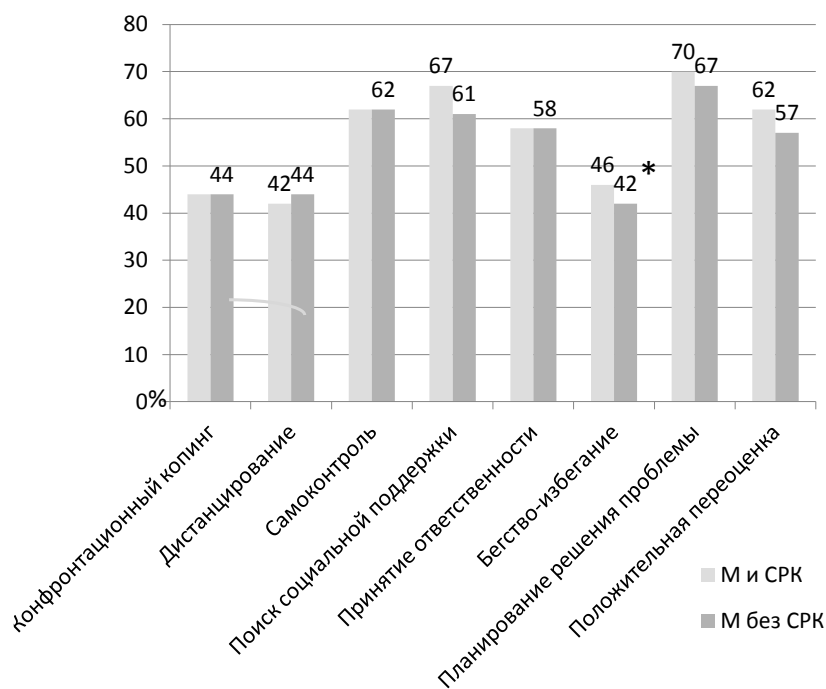


Рисунок 3.3.1 - Медианы напряженности стратегий совладания с тяжелыми жизненными событиями и стрессом среди пациентов с мигренью и синдромом раздраженного кишечника

Примечание: \* значимость различий показателей группы больных мигренью с наличием синдрома раздраженного кишечника относительно группы пациентов, страдающих только мигренью  $p < 0,05$

Существенная разница сформировалась по использованию стратегии «бегство-избегание», подразумевающей стремление и поведенческие усилия, направленные к избеганию проблемы. Деадаптивным являлось использование копингов самоконтроля, поиска социальной поддержки и планирования решения проблемы и положительной переоценки ситуации, однако без значимой разницы относительно пациентов без СРК.

Анализ качества жизни больных М и СРК приведен на рисунке 3.3.2.

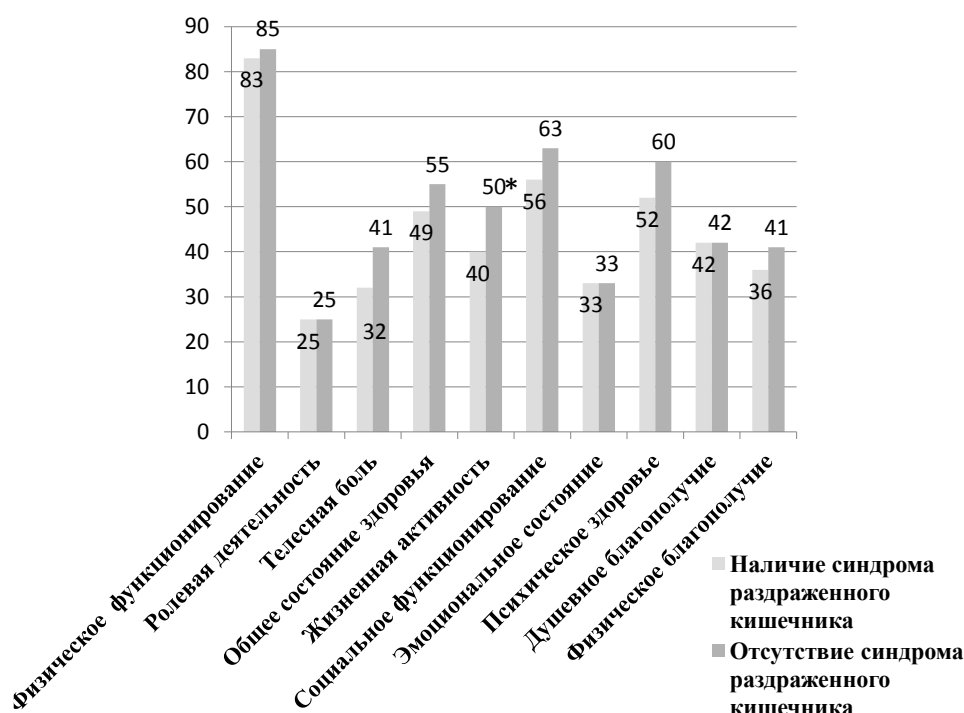


Рисунок 3.3.2 - Медианы показателей качества жизни по шкале MOS SF-36 среди пациентов мигренью в зависимости от наличия синдрома раздраженного кишечника

Примечание: \* значимость различий показателей группы больных мигренью с наличием синдрома раздраженного кишечника относительно группы пациентов, страдающих только мигренью  $p < 0,05$

Показатели качества жизни в различных сферах имели тенденции к ухудшению среди больных с М и СРК, существенное снижение обнаружено по шкале жизненной активности, подразумевающей ощущение себя обессиленным, утомленными.

Известно, что различные ФЗ ЖКТ часто сочетаются у одного и того же человека с формированием «overlap»-синдрома, что обусловлено общностью их патогенетических механизмов.

Сочетание различных ФЗ ЖКТ у больных М представлено на рисунке 3.3.3.

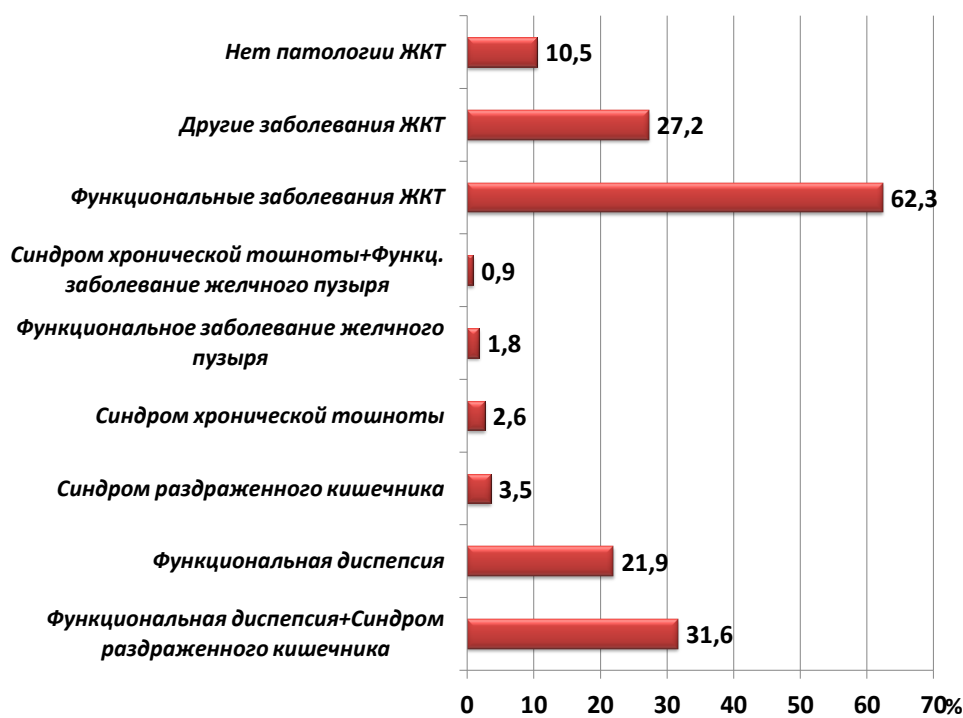


Рисунок 3.3.3 – Частота заболеваний пищеварительной системы у больных мигренью

Существенную долю заболеваний ЖКТ составили функциональные расстройства. При этом наиболее часто встречалось сочетание ФД и СРК (n=36, 31,6%). Общность патофизиологических механизмов формирования болевого синдрома, лежащего в основе М, ФД и СРК, вероятно, обуславливает такое широкое перекрытие данных заболеваний.

Среди других заболеваний кишечника выявлен гиперпластический вариант полипов толстой кишки (n=5), при этом множественные полипы встретились у 1 больного (0,88%). Дивертикулярная болезнь кишечника встретилась у 1,8% пациентов.

Таким образом, обнаружена высокая частота и разнообразие желудочно-кишечной патологии, встречаемой при М, с тенденцией к нарастанию некоторых нозологий при хронизации этой первичной цефалгии. Худшее качество жизни больных сочетанной патологией, а также взаимная аггравация М и ряда заболеваний ЖКТ, показанные в исследовании, требуют более пристального внимания к данной категории больных.

## ГЛАВА 4.

### ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ СИМПТОМЫ, РАЗВИВАЮЩИЕСЯ ПРИ МИГРЕНОЗНОМ ПРИСТУПЕ И ВНЕ АТАКИ МИГРЕНИ

Практически все желудочно-кишечные симптомы, встречаемые во внеприступном периоде, развивались и в период атаки М (данные представлены на рисунке 4.1).

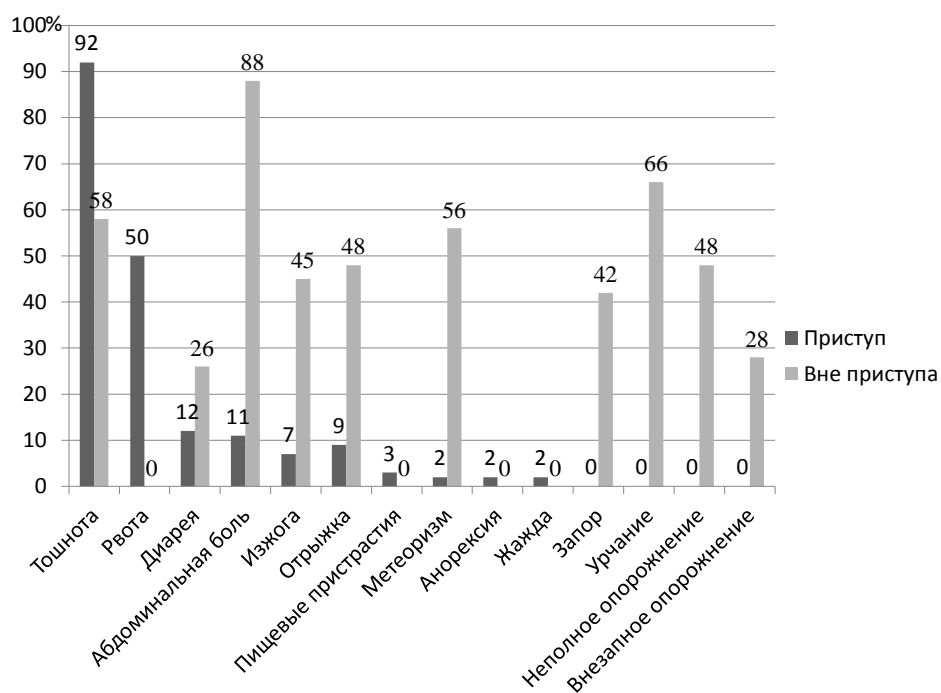


Рисунок 4.1 – Встречаемость желудочно-кишечных симптомов при приступе мигрени и во внеприступном периоде

Проведенный анализ частоты желудочно-кишечных симптомов, развивающихся при мигренозном приступе и во внеприступном периоде, в зависимости от вида М представлен в таблицах 4.1 и 4.2 соответственно.

Таблица 4.1

Желудочно-кишечные симптомы при мигренозном приступе в зависимости от вида мигрени

Показатель	Все больные, n=114	Вид мигрени в зависимости от наличия ауры, n=114	Вид мигрени в зависимости от частоты приступов и болевых дней, n=114

		Мигрень без ауры, n=88	Мигрень с аурой, n=26	Эпизодическая мигрень, n=60	Хроническая мигрень, n=54
Тошнота, абс. (%)	105 (92,1)	80 (90,9)	25 (96,2)	53 (88,3)	52 (96,3)
<b>Рвота, абс. (%)</b>	<b>57 (50)</b>	<b>39 (44,3)</b>	<b>18 (69,2)</b> <b>P<sub>1F</sub>=0,043</b>	33 (55)	24 (44,4)
Абдоминальная боль, абс. (%)	13 (11,4)	11 (12,5)	2 (7,7)	7 (11,7)	6 (11,1)
Изжога, абс. (%)	8 (7)	6 (6,8)	2 (7,7)	2 (3,3)	6 (11,1)
Отрыжка, абс. (%)	10 (8,8)	9 (10,2)	1 (3,8)	4 (6,7)	6 (11,1)
Диарея, абс. (%)	14 (12,3)	8 (9,1)	6 (23,1)	6 (10)	8 (14,8)
Метеоризм, абс. (%)	2 (1,8)	2 (2,3)	0	1 (1,7)	1 (1,9)
Боль за грудиной, абс. (%)	2 (1,8)	2 (2,3)	0	1 (1,7)	1 (1,9)

Примечание:

1. P1 значимость различий между показателями в группах больных мигренью без ауры относительно группы больных мигренью с аурой; значимых различий между показателями в группах больных хронической мигренью относительно группы больных эпизодической мигренью не было;

2. Полу жирным шрифтом выделены показатели, разница по которым достигла статистической значимости ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4.2

Желудочно-кишечные симптомы во внеприступном периоде в зависимости от вида мигрени

Показатель	Вся выборка, n=114	Вид мигрени в зависимости от наличия ауры, n=114		Вид мигрени в зависимости от частоты приступов и болевых дней, n=114	
		Мигрень без ауры, n=88	Мигрень с аурой, n=26	Эпизодическая мигрень, n=60	Хроническая мигрень, n=54
<b>Тошнота</b> -наличие, абс. (%) <b>-интенсивность, баллы, Me (95%)</b>	66 (57,9) 2 (1...6)	52 (59,1) 2 (1...5)	14 (53,9) 2 (1...6)	30 (50) <b>1,5 (1...5,5)</b>	36 (66,7) <b>2 (1...6)</b> <b>P<sub>2MW</sub>=0,032</b>
<b>Абдоминальная боль</b> -наличие, абс. (%) <b>-интенсивность, баллы, Me (95%)</b>	100 (87,7) 2 (1...6)	77 (87,5) <b>2 (1...6)</b>	23 (88,5) <b>2 (1...5)</b> <b>P<sub>1MW</sub>=0,039</b>	<b>48 (80)</b> 2 (1...6)	<b>52 (96,3)</b> 3 (1...6) <b>P<sub>2F</sub>=0,009</b>
Изжога: -наличие, абс. (%) -интенсивность, баллы, Me (95%)	51 (44,7) 1 (1...5)	42 (47,7) 1,5 (1...6)	9 (34,6) 1 (1...4)	24 (40) 1 (1...4,5)	27 (50) 2 (1...6)
Отрыжка: -наличие, абс. (%) -интенсивность, баллы, Me (95%)	55 (48,2) 1 (1...5)	42 (47,7) 1 (1...6)	13 (50) 1,5 (1...3)	25 (41,7) 1 (1...5,5)	30 (55,6) 2 (1...4)
Диарея: -наличие, абс. (%) -интенсивность, баллы, Me (95%)	30 (26,3) 1 (1...4)	22 (25) 1 (1...4)	8 (30,8) 1 (1...3)	18 (30) 1 (1...4)	12 (22,2) 1 (1...4)
Запор: -наличие, абс.					

(%)	48 (42,1)	38 (43,2)	10 (38,5)	22 (36,7)	26 (48,1)
Урчание: -наличие, абс. (%)	75 (65,8)	59 (67)	16 (61,5)	35 (58,3)	40 (74,1)
Метеоризм: -наличие, абс. (%)	64 (56,1)	49 (55,7)	15 (57,7)	32 (53,3)	32 (59,3)
Неполное опорожнение: -наличие, абс. (%)	55 (48,2)	41 (46,6)	14 (53,8)	29 (48,3)	26 (48,1)
Внезапное опорожнение: -наличие, абс. (%)	32 (28,1)	26 (29,5)	6 (23,1)	15 (25)	17 (31,5)

Примечание:

1. P1 значимость различий между показателями в группах больных с мигренью без ауры относительно группы больных мигренью с аурой;
2. P2 - значимость различий между показателями в группах больных с хронической мигренью относительно группы больных эпизодической мигренью;
3. Полу жирным шрифтом выделены показатели, разница по которым достигла статистической значимости ( $p < 0,05$ ).

Наиболее часто с мигренозной атакой ассоциировались тошнота, рвота, абдоминальная боль, изжога, отрыжка и диарея, в связи с чем был предпринят анализ особенностей фенотипа М в зависимости от наличия данных желудочно-кишечных симптомов.

## 4.1. Тошнота и рвота

### 4.1.1. Тошнота и рвота при приступе мигрени

Клинические особенности тошноты и рвоты, развивающихся во время приступа М, приведены в таблице 4.1.1.1.

Таблица 4.1.1.1

Клинические особенности тошноты и рвоты, развивающихся во время приступа мигрени

Показатель	Вся выборка, n=114	Вид мигрени в зависимости от наличия ауры, n=114		Вид мигрени в зависимости от частоты приступов и болевых дней, n=114	
		Мигрень без ауры, n=88	Мигрень с аурой, n=26	Эпизодическая мигрень, n=60	Хроническая мигрень, n=54
Тошнота в болевую фазу, абс. (%)	105 (92)	80 (90,9)	25 (96,2)	53 (88,3)	52 (96,3)
Интенсивность тошноты:					
-легкая, абс. (%)	31 (27,2)	26 (29,6)	5 (19,2)	14 (23,3)	17 (31,5)
-умеренная, абс. (%)	29 (25,4)	21 (23,9)	8 (30,8)	12 (20)	17 (31,5)

-сильная, абс. (%)	16 (14)	10 (11,4)	6 (23,1)	8 (13,3)	8 (14,8)
-очень сильная, абс. (%)	29 (25,4)	23 (26,1)	6 (23,1)	19 (31,7)	10 (18,5)
Интенсивность тошноты, баллы, Me (95%)	2 (1...4)	2 (1...4)	2 (1...4)	2 (1...4)	2 (1...4)
Время развития тошноты относительно ГБ:					
-до максимума, абс. (%)	58 (50,9)	44 (50)	14 (53,9)	28 (46,7)	30 (55,6)
-совпадает с максимумом, абс. (%)	40 (35,1)	32 (36,4)	8 (30,8)	22 (40,7)	18 (33,3)
-после максимума, абс. (%)	7 (6,1)	4 (4,6)	3 (11,5)	3 (5)	4 (7,4)
Длительность тошноты, часы, Me (95%)	24 (1...72)	<b>24 (1...72)</b>	<b>8 (2...66)</b> <b>P1<sub>MW</sub>=0,029</b>	<b>12 (0,5...72)</b>	<b>24 (1...72)</b> <b>P2<sub>MW</sub>=0,001</b>
Тошнота в продроме, абс. (%)	16 (14)	<b>16 (18,2)</b>	<b>0</b> <b>P1<sub>F</sub>=0,021</b>	<b>4 (6,7)</b>	<b>12 (22,2)</b> <b>P2<sub>F</sub>=0,029</b>
Тошнота в постдроме, абс. (%)	2 (1,8)	2 (2,3)	0	0	2 (3,7)
Наличие рвоты, абс. (%)	57 (50)	<b>39 (44,3)</b>	<b>18 (69,2)</b> <b>P1<sub>F</sub>=0,043</b>	33 (55)	24 (44,4)

Примечание:

1. P1 значимость различий между показателями в группах больных с мигренью без ауры относительно группы больных мигренью с аурой;
2. P2 - значимость различий между показателями в группах больных с хронической мигренью относительно группы больных эпизодической мигренью;
3. Полужирным шрифтом выделены показатели, разница по которым достигла статистической значимости ( $p < 0,05$ ).

Тошноту, ассоциированную с головной болью, отметили 92% пациента. При этом легкую тошноту испытывали 27,2% больных, умеренная беспокоила 25,4% человек, сильную интенсивность тошноты описали 14%, и очень сильную выраженность отметили 25,4% пациентов. Появление тошноты до достижения максимальной интенсивности головной боли выявлено в 50,9% случаях. О развитии тошноты в продромальную фазу сообщили 14% человек, а завершала приступ тошнота только у 1,8% больных. Медиана продолжительности тошноты во время головной боли оказалась равной 12 часам. Длительность тошноты при приступе положительно коррелировала с длительностью М ( $r_s=0,266$ ,  $p=0,004$ ,  $N=114$ ), с частотой мигренозных атак ( $r_s=0,296$ ,  $p=0,001$ ,  $N=114$ ) и количеством болевых дней ( $r_s=0,292$ ,  $p=0,002$ ,  $N=114$ ), а также с продолжительностью атаки М ( $r_s=0,491$ ,  $p=0,000$ ,  $N=114$ ).

Рвота возникала у 50%, всегда на фоне интенсивной головной боли,

многократная рвота имелась у 6 (5,3%) больных.

При М без ауры продолжительность тошноты ( $P_{MW}=0,029$ ) и частота ее развития в продромальную фазу ( $P_F=0,021$ ) оказались значимо выше по сравнению с М с аурой, однако рвота чаще встречалась при М с аурой ( $P_F=0,043$ ).

При хронической М в сравнении с эпизодической были существенно выше частота ее развития в продромальную фазу ( $P_F=0,029$ ) и продолжительность тошноты ( $P_{MW}=0,001$ ).

Для анализа влияния тошноты на тяжесть атаки М и степень социально-бытовой дезадаптации больных, сравнили клинические особенности больных, объединив тех, кто испытывал выраженную (соответствующую 2, 3 и 4 баллам) тошноту во время мигренозной атаки, и больных с легкой тошнотой, и без таковой (данные приведены в таблице 4.1.1.2).

Таблица 4.1.1.2

Клиническая характеристика мигрени в зависимости от выраженности  
сопутствующей тошноты

Показатель	Выраженная тошнота при приступе мигрени, n=74	Легкая тошнота при приступе и без нее, n=40	Значимость
Женщины, абс. (%)	65 (87,8)	30 (75)	$P_F=0,113$
Возраст, годы, Me (95%)	37,5 (20...56)	31 (20...55)	$P_{MW}=0,403$
Дебют мигрени, годы, Me (95%)	14 (5...35)	18 (6...41)	$P_{MW}=0,217$
<b>Длительность мигрени, годы, Me (95%)</b>	<b>18,5 (5...40)</b>	<b>13 (1,5...36,5)</b>	<b><math>P_{MW}=0,037</math></b>
MIDAS, баллы, Me (95%)	32 (0...90)	22 (0...85)	$P_{MW}=0,156$
Частота мигренозных атак в месяц, Me (95%)	8 (1...30)	8 (1,5...30)	$P_{MW}=0,806$
Количество болевых дней в месяц, Me (95%)	11 (1...30)	16 (3...30)	$P_{MW}=0,552$
Интенсивность мигренозной головной боли, баллы, Me (95%)	10 (7...10)	9 (6...10)	$P_{MW}=0,257$
Возврат головной боли, абс. (%)	43 (58,1)	20 (50)	$P_F=0,435$
Наличие аллодинии, абс. (%)	34 (45,9)	19 (47,5)	$P_F=1,000$
Наличие продромы, абс. (%)	40 (54,1)	22 (55)	$P_F=1,000$
Тошнота в продроме, абс. (%)	11 (14,9)	5 (12,5)	$P_F=0,786$
Наличие тошноты вне мигренозного приступа, абс. (%)	48 (64,9)	18 (45)	$P_F=0,048$
<b>Интенсивность тошноты вне мигренозного приступа, баллы, Me (95%)</b>	<b>2 (1...6)</b>	<b>1 (1...4,5)</b>	<b><math>P_{MW}=0,011</math></b>
ГЭРБ, абс. (%)	39 (52,7)	22 (55)	$P_F=0,846$
ФД, абс. (%)	41 (55,4)	20 (50)	$P_F=0,694$
Синдром хронической тошноты и рвоты, абс. (%)	2 (2,7)	2 (5)	$P_F=0,611$
Язвенная болезнь, абс. (%)	10 (13,5)	3 (7,5)	$P_F=0,538$
Хронический панкреатит, абс. (%)	5 (6,8)	5 (12,5)	$P_F=0,317$
<b>Желчнокаменная болезнь, абс. (%)</b>	<b>4 (5,4)</b>	<b>8 (20)</b>	<b><math>P_F=0,024</math></b>
Хронический бескаменный холецистит, абс. (%)	4 (5,4)	2 (5)	$P_F=1,000$



Показатель	Выраженная тошнота при приступе мигрени, n=74	Легкая тошнота при приступе и без нее, n=40	Значимость
СРК, абс. (%)	28 (37,8)	12 (30)	$P_F=0,421$
Функциональное заболевание желчного пузыря, абс. (%)	2 (2,7)	1 (2,5)	$P_F=1,000$

Примечание:

1.  $P_{MW}$  - критерий Манна —Уитни;  $P_F$  - критерий Фишера;
2. Полуужирным шрифтом выделены показатели, разница по которым достигла статистической значимости ( $p<0,05$ ).

Интенсивность головной боли, возможность ее возврата в первые сутки, частота болевых дней и степень дезадаптации больных, испытывающих выраженную тошноту, имели тенденцию к нарастанию. При этом сопутствующая выраженная тошнота значимо ассоциировалась с большей продолжительностью заболевания ( $P_{MW}=0,037$ ). Среди данной группы пациентов значимо чаще развивалась тошнота вне мигренозного приступа ( $P_F=0,048$ ), интенсивность ее также нарастала ( $P_{MW}=0,011$ ).

Для оценки влияния тошноты, развивающейся уже в продроме, был проведен сравнительный анализ клинических особенностей М, сопоставив больных, испытывающих тошноту в продроме, и больных без таковой (таблица 4.1.1.3).

Таблица 4.1.1.3

#### Клинические особенности мигрени в зависимости от наличия тошноты в продромальную фазу

Показатель	Наличие тошноты в продроме, n= 16	Отсутствие тошноты в продроме, n=98	Значимость
Возраст, годы, Me (95%)	41 (20...57)	33,5 (20...55)	$P_{MW}=0,402$
Дебют мигрени, годы, Me (95%)	15,5 (2...49)	15 (5...38)	$P_{MW}=0,701$
Продолжительность мигрени, годы, Me (95%)	19,5 (1...40)	15,5 (3...38)	$P_{MW}=0,479$
<b>MIDAS, баллы, Me (95%)</b>	<b>48,5 (4...90)</b>	<b>27 (0...90)</b>	<b><math>P_{MW}=0,009</math></b>
Количество атак мигрени в месяц, Me (95%)	11 (2...30)	8 (1...30)	$P_{MW}=0,066$
<b>Количество болевых дней в месяц, Me (95%)</b>	<b>22 (3...30)</b>	<b>12 (2...30)</b>	<b><math>P_{MW}=0,047</math></b>
Интенсивность мигренозной головной боли, баллы, Me (95%)	8,5 (6...10)	10 (6...10)	$P_{MW}=0,459$
Длительность болевой фазы атаки мигрени, часы, Me (95%)	48 (5...72)	24 (4...72)	$P_{MW}=0,265$
<b>Наличие аллодинии, абс. (%)</b>	<b>12 (75)</b>	<b>41 (41,8)</b>	<b><math>P_F=0,016</math></b>
Наличие тошноты в болевую фазу, абс. (%)	16 (100)	89 (90,8)	$P_F=0,355$
Интенсивность тошноты в болевую фазу, баллы	2 (1...4)	2 (0...4)	$P_{MW}=0,642$

Me (95%)			
<b>Длительность тошноты в болевую фазу, часы, Me (95%)</b>	<b>48 (1...96)</b>	<b>12 (1...72)</b>	<b><math>P_{MW}=0,023</math></b>
ГЭРБ, абс. (%)	9 (56,3)	52 (53,1)	$P_F=1,000$
ФД, абс. (%)	11 (68,8)	50 (51)	$P_F=0,279$
Синдром хронической тошноты и рвоты, абс. (%)	1 (6,3)	3 (3,1)	$P_F=0,459$
Язвенная болезнь, абс. (%)	3 (18,8)	10 (10,2)	$P_F=0,389$
Хронический панкреатит, абс. (%)	1 (6,3)	9 (9,2)	$P_F=1,000$
Желчнокаменная болезнь, абс. (%)	1 (6,3)	11 (11,2)	$P_F=1,000$
Хронический бескаменный холецистит, абс. (%)	1 (6,3)	5 (5,1)	$P_F=1,000$
СРК, абс. (%)	5 (31,3)	35 (35,7)	$P_F=0,786$
Функциональное заболевание желчного пузыря, абс. (%)	1 (6,3)	2 (2,1)	$P_F=0,367$

Примечание:

1.  $P_{MW}$  - критерий Манна — Уитни;  $P_F$  - критерий Фишера;

2. Полужирным шрифтом выделены показатели, разница по которым достигла статистической значимости ( $p < 0,05$ ).

Выявлено, что раннее развитие тошноты ассоциировано с более продолжительной тошнотой в болевую фазу ( $P_{MW}=0,023$ ), высокой частотой болевых дней в месяц ( $P_{MW}=0,047$ ), значительной дезадаптацией пациентов ( $P_{MW}=0,009$ ). Кроме того, у этих больных существенно чаще (в 2 раза) имелась аллодиния ( $P_F=0,016$ ). Частота сопутствующих заболеваний ЖКТ не различалась у больных, испытывающих тошноту в продроме и у пациентов без данного симптома.

#### 4.1.2. Тошнота вне приступа мигрени

Во внеприступный период тошнота беспокоила 57,9% больных, и ее интенсивность повышалась ( $P_{MW}=0,032$ ) при хронической М (данные приведены в таблице 4.2).

Сравнительная характеристика течения М в зависимости от наличия тошноты вне приступа М приведена в таблице 4.1.2.1.

Таблица 4.1.2.1

Сравнительная характеристика течения мигрени в зависимости от наличия тошноты вне приступа мигрени

Показатель	Наличие тошноты вне атаки мигрени, n=66	Отсутствие тошноты вне атаки мигрени, n=48	Значимость
Возраст, годы, Me (95%)	35 (20...56)	32 (19...53)	$P_{MW}=0,425$
Женщины, абс. (%)	58 (87,9)	37 (77,1)	$P_F=0,137$

Дебют мигрени, годы, Me (95%)	14,5 (5...40)	15 (5...35)	$P_{MW}=0,654$
Продолжительность мигрени, годы, Me (95%)	16 (5...38)	14 (1...38)	$P_{MW}=0,355$
<b>MIDAS, баллы, Me (95%)</b>	<b>31 (2...90)</b>	<b>21,5 (0...90)</b>	<b><math>P_{MW}=0,033</math></b>
Наличие ремиссий, абс. (%)	5 (7,6)	10 (20,8)	$P_F=0,051$
Возврат головной боли, абс. (%)	38 (57,6)	25 (52,1)	$P_F=0,573$
Количество атак мигрени в месяц, Me (95%)	8 (2...30)	7,5 (1...30)	$P_{MW}=0,073$
Количество болевых дней в месяц, Me (95%)	16 (2...30)	8,5 (2...30)	$P_{MW}=0,100$
Интенсивность мигренозной головной боли, баллы, Me (95%)	9,5 (6...10)	10 (7...10)	$P_{MW}=0,889$
Длительность болевой фазы атаки, часы, Me (95%)	36 (5...72)	24 (4...72)	$P_{MW}=0,759$
Аллодиния, абс. (%)	32 (48,5)	21 (43,8)	$P_F=0,705$
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, абс. (%)	34 (51,5)	27 (56,3)	$P_F=0,705$
<b>Функциональная диспепсия, абс. (%)</b>	<b>46 (69,7)</b>	<b>15 (31,3)</b>	<b><math>P_F=0,000</math></b>
Синдром хронической тошноты и рвоты, абс. (%)	4 (6,1)	0	$P_F=0,137$
Язвенная болезнь, абс. (%)	7 (10,6)	6 (12,5)	$P_F=0,773$
Хронический панкреатит, абс. (%)	7 (10,6)	3 (6,3)	$P_F=0,515$
Желчнокаменная болезнь, абс. (%)	5 (7,6)	7 (14,6)	$P_F=0,354$
Хронический бескаменный холецистит, абс. (%)	5 (7,6)	1 (2,1)	$P_F=0,398$
<b>Синдром раздраженного кишечника, абс. (%)</b>	<b>29 (43,9)</b>	<b>11 (22,9)</b>	<b><math>P_F=0,028</math></b>
Функциональное заболевание желчного пузыря, абс. (%)	3 (4,5)	0	$P_F=0,262$
Алекситимия, баллы, Me (95%)	65 (41 и 86)	66 (45 и 87)	$P_{MW}=1,000$
Тревога, баллы, Me (95%)	13 (4 и 34)	11 (1 и 39)	$P_{MW}=0,174$
<b>Депрессия, баллы, Me (95%)</b>	<b>40 (31 и 53)</b>	<b>36,5 (26 и 50)</b>	<b><math>P_{MW}=0,009</math></b>
Уровень восприятия событий стрессовыми, баллы, Me (95%)	100,5 (58 и 142)	101 (45 и 149)	$P_{MW}=0,911$

Примечание:

1.  $P_{MW}$  - критерий Манна — Уитни;  $P_F$  - критерий Фишера;
2. Полужирным шрифтом выделены показатели, разница по которым достигла статистической значимости ( $p < 0,05$ ).

Частота развития тошноты ассоциировалась с большей степенью дезадаптации пациентов ( $P_{MW}=0,033$ ). Внеприступная тошнота была расценена как симптом сопутствующих заболеваний ЖКТ, среди которых чаще встречалась ФД ( $P_F=0,000$ ). Обнаружены положительные корреляционные связи между интенсивностью тошноты в межприступный период и частотой атак М ( $r_s=0,237$ ,  $p=0,011$ ,  $N=114$ ), числом болевых дней в месяц ( $r_s=0,217$ ,  $p=0,021$ ,  $N=114$ ), а также с тяжестью социально-бытовой адаптации больных по MIDAS ( $r_s=0,253$ ,  $p=0,007$ ,  $N=114$ ). Кроме того, прослеживалась взаимозависимость между интенсивностью тошноты в межприступный период М и уровнем депрессии ( $r_s=0,317$ ,  $p=0,001$ ,  $N=114$ ), тревоги ( $r_s=0,209$ ,  $p=0,026$ ,  $N=114$ ).

## 4.2. Абдоминальная боль

### 4.2.1. Абдоминальная боль при приступе мигрени

Клинические особенности абдоминальной боли, развивающейся во время приступа М, приведены в таблице 4.2.1.1.

Таблица 4.2.1.1

Клинические особенности абдоминальной боли, развивающейся во время приступа мигрени

Показатель	Вся выборка, n=114	Вид мигрени в зависимости от наличия ауры, n=114		Вид мигрени в зависимости от частоты приступов и болевых дней, n=114	
		Мигрень без ауры, n=88	Мигрень с аурой, n=26	Эпизодическая мигрень, n=60	Хроническая мигрень, n=54
Абдоминальная боль в болевую фазу, абс. (%)	13 (11,4)	11 (12,5)	2 (7,7)	7 (11,7)	6 (11,1)
Интенсивность абдоминальной боли, баллы, Me (95%)	3 (1...10)	4 (1...10)	2,5 (2...3)	3 (1...8)	5,5 (2...10)
Время развития боли в животе относительно головной боли:					
-до максимума, абс. (%)	1 (0,9)	1 (1,1)	0	0	1 (1,9)
-совпадает с максимумом, абс. (%)	10 (8,8)	8 (9,1)	2 (7,7)	5 (8,3)	5 (9,3)
-после максимума, абс. (%)	1 (0,9)	1 (1,1)	0	1 (1,7)	0
-неизвестно, абс. (%)	1 (0,9)	1 (1,1)		1 (1,7)	
Длительность абдоминальной боли, мин, Me (95%)	1440 (60...5760)	1440 (60...5760)	1470 (60...2880)	720 (60...4320)	1440 (60...5760)
Абдоминальная боль в продроме, абс. (%)	0				
Абдоминальная боль в постдроме, абс. (%)	1 (0,9)	1 (1,1)	0	0	1 (1,9)

Примечание: значимых различий между показателями в группах больных в группах больных мигренью без ауры относительно группы больных мигренью с аурой, а также группы больных хронической мигренью относительно группы больных эпизодической мигренью не было

Развитие абдоминальной боли в болевой фазе М отметили 11,4% пациентов. Медиана интенсивности ассоциированной боли в животе составила 3 балла. Медиана продолжительности абдоминальной боли оказалась равной 24 часам. В

большинстве случаев развитие этого симптома наблюдалось при достижении мигренозной головной боли своего максимума (8,8% больных всей выборки и 77% среди пациентов, испытывающих ассоциированные абдоминальные боли), развитие абдоминальной боли до развития головной боли не зарегистрировано ни в одном случае. Наличие абдоминальной боли оказалось также малохарактерным для постдромальной фазы (0,9%). Выявлена положительная взаимосвязь между интенсивностью абдоминальной боли в болевую фазу и межприступный период ( $r_s = 0,686$ ,  $p = 0,010$ ).

Обнаружена тенденция к нарастанию интенсивности абдоминальной боли среди больных М без ауры и при хронизации заболевания, также как и максимальная продолжительность боли в животе зарегистрирована среди больных этих групп, и составила 96 часов (включая постдрому).

Анализ клинических особенностей больных в зависимости от наличия абдоминальной боли в болевой фазе приступа приведена в таблице 4.2.1.2.

Таблица 4.2.1.2

Сравнительная характеристика клинических особенностей больных в зависимости от наличия абдоминальной боли в болевой фазе мигрени

Показатель	Наличие абдоминальной боли при атаке мигрени, n=13	Отсутствие абдоминальной боли при атаке мигрени, n=101	Значимость
<b>Возраст, годы, Me (95%)</b>	<b>46 (21...57)</b>	<b>32 (20...55)</b>	<b><math>P_{MW} = 0,019</math></b>
Женщины, абс. (%)	13 (100)	82 (81,2)	$P_F = 0,121$
MIDAS, баллы, Me (95%)	36 (1...90)	29 (0...90)	$P_{MW} = 0,621$
Дебют заболевания, годы, Me (95%)	15 (4...43)	15 (5...38)	$P_{MW} = 0,615$
<b>Продолжительность заболевания, годы, Me (95%)</b>	<b>24 (13...51)</b>	<b>14 (3...35)</b>	<b><math>P_{MW} = 0,004</math></b>
Наличие ремиссий, абс. (%)	0	15 (14,9)	$P_F = 0,211$
Частота атак мигрени в месяц, Me (95%)	7 (0,5...30)	8 (2...30)	$P_{MW} = 0,469$
Частота болевых дней в месяц, Me (95%)	20 (0,5...30)	13 (2...30)	$P_{MW} = 0,692$
Интенсивность головной боли, баллы, Me (95%)	10 (6...10)	9 (6...10)	$P_{MW} = 0,331$
Длительность болевой фазы, часы, Me (95%)	36 (8...72)	24 (5...72)	$P_{MW} = 0,923$
Возврат головной боли, абс. (%)	10 (76,9)	53 (52,5)	$P_F = 0,139$
Аллодиния, абс. (%)	9 (69,2)	44 (43,6)	$P_F = 0,138$
Провокация атаки мигрени определенной пищей, абс. (%)	5 (38,5)	14 (13,9)	$P_F = 0,041$
Провокация атаки мигрени нарушенным распорядком приема пищи, абс. (%)	8 (61,5)	46 (45,5)	$P_F = 0,378$
Абдоминальная боль вне атаки, абс. (%)	13 (100)	87 (86,4)	$P_F = 0,363$
<b>Интенсивность абдоминальной боли вне атаки,</b>	<b>4 (1...7)</b>	<b>2 (1...6)</b>	<b><math>P_{MW} = 0,022</math></b>

<b>баллы, Me (95%)</b>			
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, абс. (%)	8 (61,5)	53 (52,5)	$P_F=0,571$
Функциональная диспепсия, абс. (%)	7 (53,9)	54 (53,5)	$P_F=1,000$
Синдром хронической тошноты и рвоты, абс. (%)	0	4 (4)	$P_F=1,000$
Язвенная болезнь, абс. (%)	2 (15,4)	11 (10,9)	$P_F=0,642$
Хронический панкреатит, абс. (%)	2 (15,4)	8 (7,9)	$P_F=0,319$
Желчнокаменная болезнь, абс. (%)	2 (15,4)	10 (9,9)	$P_F=0,626$
Хронический бескаменный холецистит, абс. (%)	2 (15,4)	4 (3,9)	$P_F=0,139$
Синдром раздраженного кишечника, абс. (%)	6 (46,2)	34 (33,7)	$P_F=0,374$
Функциональное заболевание желчного пузыря, абс. (%)	0	3 (3)	$P_F=1,000$
Алекситимия, баллы, Me (95%)	68 (41...92)	65 (45...86)	$P_{MW}=0,103$
Тревога, баллы, Me (95%)	15 (5...39)	11 (1...34)	$P_{MW}=0,242$
Депрессия, баллы, Me (95%)	42 (31...71)	38 (28...51)	$P_{MW}=0,076$
Уровень восприятия событий стрессовыми, баллы, Me (95%)	107 (70...165)	100 (55...142)	$P_{MW}=0,309$

Примечание:

1.  $P_{MW}$  - критерий Манна —Уитни;  $P_F$  - критерий Фишера;
2. Полужирным шрифтом выделены показатели, разница по которым достигла статистической значимости ( $p<0,05$ ).

Больные М, страдающие ассоциированной абдоминальной болью, оказались существенно старше и имели большую длительность заболевания. Среди этой группы пациентов не встретилось ни одного случая развития самопроизвольной ремиссии в течение заболевания. Наблюдалась тенденция к увеличению продолжительности болевой фазы приступов и частоте развития сопутствующей аллодинии. Интересным фактом явилась высокая значимость определенных пищевых продуктов в качестве провокаторов мигренозного приступа (рисунок 4.2.1).

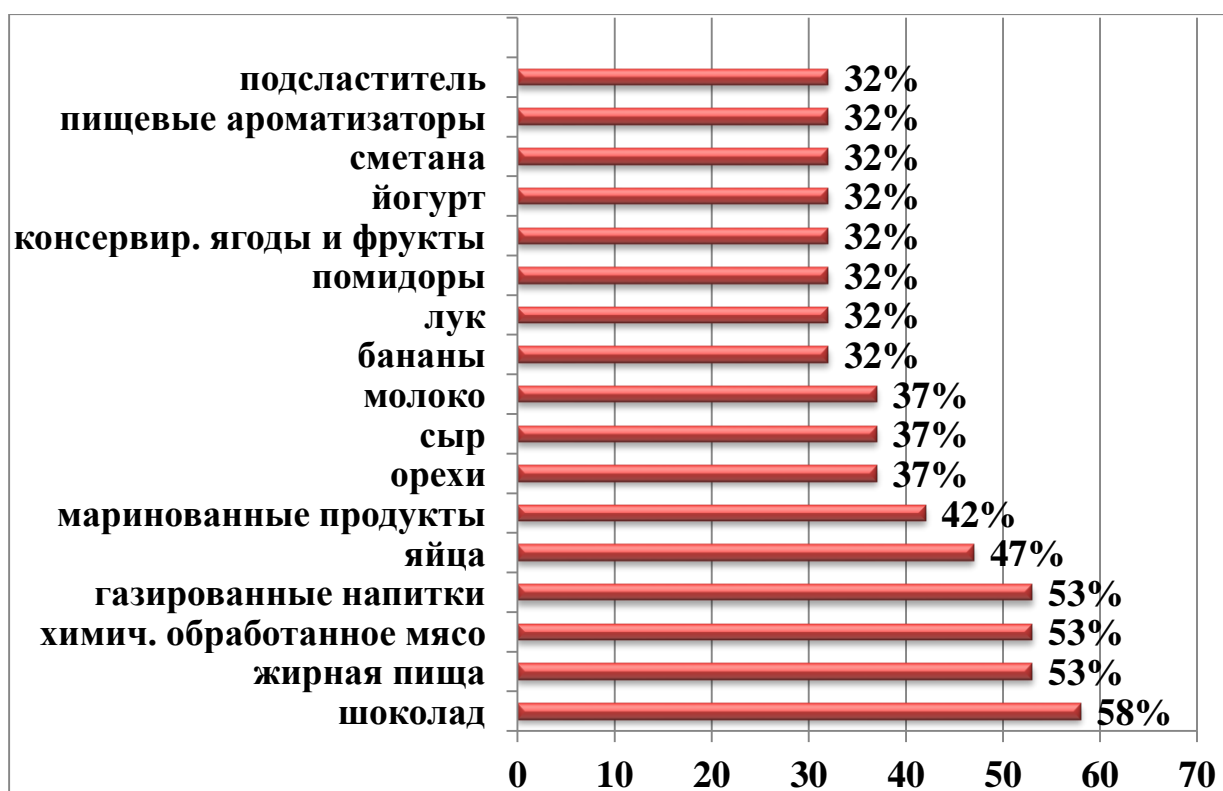


Рисунок 4.2.1 - Пищевые триггеры приступа мигрени

У всех больных, испытывающих абдоминальные боли в течение мигренозной атаки, этот симптом развивался и в периоде между приступами. Интенсивность межприступной абдоминальной боли оказалась выше в группе больных, страдающих абдоминальной болью в период болевой фазы М. При анализе частоты встречаемости заболеваний ЖКТ, не было получено значимых различий между пациентами обеих групп.

#### 4.2.2. Абдоминальная боль вне приступа мигрени

Абдоминальную боль между атаками М отметили 87,7%. Сравнительная характеристика клинических особенностей больных М в зависимости от наличия абдоминальной боли в межприступном периоде приведена в таблице 4.2.2.1.

Таблица 4.2.2.1

Сравнительная характеристика клинических особенностей больных мигренью в зависимости от наличия абдоминальной боли между атаками мигрени

Показатель	Наличие абдоминальной	Отсутствие абдоминальной боли	Значимость
------------	-----------------------	-------------------------------	------------

	боли вне атаки мигрени, n=100	вне атаки мигрени, n=14	
Возраст, годы, Me (95%)	35 (20...55)	26 (19...58)	$P_{MW}=0,149$
Женщины, абс. (%)	86 (86)	9 (64,3)	$P_F=0,056$
<b>MIDAS, баллы, Me (95%)</b>	<b>31 (0,5...90)</b>	<b>14 (0...40)</b>	<b><math>P_{MW}=0,001</math></b>
Дебют заболевания, годы, Me (95%)	14,5 (5...40)	15,5 (7...33)	$P_{MW}=0,666$
Длительность заболевания, годы, Me (95%)	16 (3...39)	8,5 (0,5...38)	$P_{MW}=0,076$
Наличие ремиссий, абс. (%)	13 (13)	2 (14,3)	$P_F=1,000$
<b>Частота атак мигрени в месяц, Me (95%)</b>	<b>8 (1...30)</b>	<b>4 (2...15)</b>	<b><math>P_{MW}=0,023</math></b>
<b>Частота болевых дней в месяц, Me (95%)</b>	<b>16 (2...30)</b>	<b>6,5 (2...30)</b>	<b><math>P_{MW}=0,039</math></b>
Интенсивность головной боли, баллы, Me (95%)	10 (6...10)	8 (7...10)	$P_{MW}=0,139$
Длительность болевой фазы, часы, Me (95%)	36 (5...72)	24 (4...72)	$P_{MW}=0,348$
Возврат головной боли, абс. (%)	56 (56)	7 (50)	$P_F=0,777$
<b>Аллодиния, абс. (%)</b>	<b>51 (51)</b>	<b>2 (14,3)</b>	<b><math>P_F=0,011</math></b>
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, абс. (%)	56 (56)	5 (35,7)	$P_F=0,168$
<b>Функциональная диспепсия, абс. (%)</b>	<b>61 (61)</b>	<b>0</b>	<b><math>P_F=0,000</math></b>
Синдром хронической тошноты и рвоты, абс. (%)	2 (2)	2 (14,3)	$P_F=0,073$
Язвенная болезнь, абс. (%)	13 (13)	0	$P_F=0,363$
Хронический панкреатит, абс. (%)	10 (10)	0	$P_F=0,609$
Желчнокаменная болезнь, абс. (%)	12 (12)	0	$P_F=0,356$
Хронический бескаменный холецистит, абс. (%)	6 (6)	0	$P_F=1,000$
<b>Синдром раздраженного кишечника, абс. (%)</b>	<b>40 (40)</b>	<b>0</b>	<b><math>P_F=0,002</math></b>
Функциональное расстройство желчного пузыря, абс. (%)	3 (3)	0	$P_F=1,000$
Алекситимия, баллы, Me (95%)	65,5 (43...88)	65,5 (45...87)	$P_{MW}=0,524$
<b>Тревога, баллы, Me (95%)</b>	<b>12,5 (2,5...37,5)</b>	<b>3,5 (0...18)</b>	<b><math>P_{MW}=0,000</math></b>
<b>Депрессия, баллы, Me (95%)</b>	<b>39 (29,5...53,5)</b>	<b>32,5 (27...49)</b>	<b><math>P_{MW}=0,005</math></b>
<b>Уровень восприятия событий стрессовыми, баллы, Me (95%)</b>	<b>103 (58,5...150)</b>	<b>79,5 (31...132)</b>	<b><math>P_{MW}=0,013</math></b>

Примечание:

1.  $P_{MW}$  - критерий Манна — Уитни;  $P_F$  - критерий Фишера;
2. Полужирным шрифтом выделены показатели, разница по которым достигла статистической значимости ( $p<0,05$ ).

Больные, страдающие внеприступной абдоминальной болью, показали значимо более высокую степень социально-бытовой дезадаптации, частоту атак и болевых дней в месяц. Развитие ассоциированной аллодинии обнаружено также чаще у пациентов, испытывающих абдоминальную боль между атаками М. Наблюдались положительные взаимосвязи между интенсивностью абдоминальной боли вне приступа с возрастом ( $r_s=0,336$ ,  $p=0,000$ ) и продолжительностью М ( $r_s=0,206$ ,  $p=0,028$ ). Частота внеприступной боли в животе была выше среди больных хронической М ( $P_F=0,009$ ), а ее интенсивность оказалась выше при М без ауры, чем при М с аурой ( $P_{MW}=0,039$ ) (данные представлены в таблице 4.2). В большинстве случаев абдоминальная боль была



связана с ФЗ ЖКТ, такими как ФД и СРК. Особенно четко прослеживалась связь этого симптома с психологическими проблемами: тревогой, депрессией, уровнем восприятия событий стрессовыми. Так, выявлены положительные взаимосвязи связи между уровнем интенсивности межприступной абдоминальной боли и уровнем алекситимии ( $r_s=0,209$ ,  $p=0,025$ ), тревоги ( $r_s=0,323$ ,  $p=0,000$ ), депрессии ( $r_s=0,214$ ,  $p=0,022$ ), восприятием событий стрессовыми ( $r_s=0,255$ ,  $p=0,006$ ).

### 4.3. Диарея

#### 4.3.1. Диарея при приступе мигрени

Клинические особенности диареи, развивающейся во время приступа М, приведены в таблице 4.3.1.1.

Таблица 4.3.1.1

#### Клинические особенности диареи, развивающейся во время приступа мигрени

Показатель	Вся выборка, n=114	Вид мигрени в зависимости от наличия ауры, n=114		Вид мигрени в зависимости от частоты приступов и болевых дней, n=114	
		Мигрень без ауры, n=88	Мигрень с аурой, n=26	Эпизодическая мигрень, n=60	Хроническая мигрень, n=54
Диарея в болевую фазу, абс. (%)	14 (12,3)	8 (9,1)	6 (23,1)	6 (10)	8 (14,8)
Интенсивность диареи, баллы, Me (95%)	3 (1...10)	2 (1...10)	3 (1...10)	3 (1...10)	2 (1...10)
Длительность диареи, часы, Me (95%)	102 (102...4320)	102,5 (102...4320)	102 (102...720)	102 (102...720)	102,5 (102...4320)
Диарея в продроме, абс. (%)	1 (0,9)	1 (1,1)	0	0	1 (1,9)
Диарея в постдроме, абс. (%)	2 (1,8)	1 (1,1)	1 (3,9)	1 (1,7)	1 (1,9)

Примечание: значимых различий между показателями в группах больных в группах больных мигренью без ауры относительно группы больных мигренью с аурой, а также группы больных хронической мигренью относительно группы больных эпизодической мигренью не было

Развитие диареи во время атаки М отметили 12,3% пациентов, у 57% из них число дефекаций превысило 3 раза. Развитие диареи до появления цефалгии наблюдалось у одного пациента и сохранение ее по окончании головной боли в

двух случаях. Обнаружены положительные взаимосвязи между развитием диареи при приступе и ее появлением в продромальной фазе ( $r_s=0,292$ ,  $p=0,021$ ), с наличием диарейного синдрома вне атаки М ( $r_s=0,323$ ,  $p=0,000$ ), а также его интенсивностью ( $r_s=0,326$ ,  $p=0,000$ ). Интенсивность ассоциированной диареи также оказалась взаимосвязана с развитием абдоминальной боли при приступе М ( $r_s=0,296$ ,  $p=0,001$ ), с наличием внеприступной диареи ( $R_s=0,331$ ,  $p=0,000$ ) и ее интенсивностью ( $r_s=0,326$ ,  $p=0,000$ ). Кроме того, развитие диареи в болевой фазе приступа и ее частота были ассоциированы с тревогой ( $r_s=0,236$ ,  $p=0,012$ ).

Значимых различий развития диареи при приступе М в зависимости от вида мигренозных пароксизмов и их частоты получено не было.

Анализ фенотипа М по наличию диареи, развивающейся в болевой фазе приступа, приведен в таблице 4.3.1.2.

Таблица 4.3.1.2

Клиническая характеристика мигрени в зависимости от наличия сопутствующей диареи

Показатель	Наличие диареи при приступе мигрени, n=14	Отсутствие диареи при приступе, n=100	Значимость
Женщины, абс. (%)	13 (92,9)	82 (82)	$P_F=0,459$
Возраст, годы, Me (95%)	42,5 (19...58)	33 (20...55)	$P_{MW}=0,206$
Дебют мигрени, годы, Me (95%)	12 (4...44)	15 (5 и 37)	$P_{MW}=0,058$
Продолжительность мигрени, годы, Me (95%)	16,5 (9...53)	15,5 (2,5...35)	$P_{MW}=0,069$
MIDAS, баллы, Me (95%)	34,5 (7...90)	29,5 (0...90)	$P_{MW}=0,710$
Частота мигренозных атак в месяц, Me (95%)	16 (0,5...30)	8 (1,5...30)	$P_{MW}=0,076$
Количество болевых дней в месяц, Me (95%)	20 (0,5...30)	12,5 (2...30)	$P_{MW}=0,454$
Наличие ремиссий, абс. (%)	1 (7,1)	14 (14)	$P_F=0,690$
Интенсивность мигренозной головной боли, баллы, Me (95%)	10 (6...10)	9,5 (6...10)	$P_{MW}=0,218$
Продолжительность головной боли, часы, Me (95%)	36 (5...72)	30 (4,5...72)	$P_{MW}=0,898$
Возврат головной боли, абс. (%)	10 (71,4)	53 (53)	$P_F=0,256$
Наличие аллодинии, абс. (%)	9 (64,3)	44 (44)	$P_F=0,168$
Диарея в продрому, абс. (%)	1 (7,1)	0	$P_F=0,161$
Диарея в постдрому, абс. (%)	1 (7,1)	1 (1)	$P_F=0,289$
<b>Наличие диареи вне мигренозного приступа, абс. (%)</b>	<b>9 (64,3)</b>	<b>21 (21)</b>	<b><math>P_F=0,002</math></b>
<b>Интенсивность диареи вне мигренозного приступа, баллы, Me (95%)</b>	<b>2 (1...6)</b>	<b>1 (1...3,5)</b>	<b><math>P_{MW}=0,001</math></b>
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, абс. (%)	6 (42,9)	55 (55)	$P_F=0,410$
Функциональная диспепсия, абс. (%)	7 (50)	54 (54)	$P_F=0,784$
Синдром хронической тошноты и рвоты, абс. (%)	0	4 (4)	$P_F=1,000$
Язвенная болезнь, абс. (%)	3 (21,4)	10 (10)	$P_F=0,199$
Хронический панкреатит, абс. (%)	2 (14,3)	8 (8)	$P_F=0,354$
Желчнокаменная болезнь, абс. (%)	2 (14,3)	10 (10)	$P_F=0,641$

Показатель	Наличие диареи при приступе мигрени, n=14	Отсутствие диареи при приступе, n=100	Значимость
Хронический бескаменный холецистит, абс. (%)	0	6 (6)	$P_F=1,000$
Синдром раздраженного кишечника, абс. (%)	7 (50)	33 (33)	$P_F=0,240$
Синдром раздраженного кишечника с диареей, абс. (%)	4 (28,6)	6 (6)	$P_F=0,052$
Функциональное заболевание желчного пузыря, абс. (%)	0	3 (3)	$P_F=1,000$
Алекситимия, баллы, Me (95%)	68,5 (33...80)	65 (45...88,5)	$P_F=0,409$
<b>Тревога, баллы, Me (95%)</b>	<b>14,5 (9...32)</b>	<b>10,5 (1...37,5)</b>	<b><math>P_F=0,012</math></b>
Депрессия, баллы, Me (95%)	39,5 (33...71)	37,5 (28...52)	$P_F=0,210$
Катастрофизация, баллы, Me (95%)	31 (3...46)	22 (5...42,5)	$P_F=0,057$
Восприятие событий стрессовыми, баллы, Me (95%)	113 (81...136)	100 (52...150)	$P_F=0,191$

Примечание:

1.  $P_{MW}$  - критерий Манна — Уитни;  $P_F$  - критерий Фишера;
2. Полужирным шрифтом выделены показатели, разница по которым достигла статистической значимости ( $p < 0,05$ ).

Группа пациентов, страдающих от диареи в болевой фазе, имели тенденции к увеличению частоты мигренозных атак и болевых дней в месяц, нарастанию продолжительности болевой фазы и возврату головной боли в первые сутки приступа, а также частоте развития аллодинии. Больные с диареей при мигренозном приступе характеризовались более частотой и выраженной диареей в межприступном периоде.

#### 4.3.2. Диарея вне приступа мигрени

Развитие диареи в межприступный период сообщили 26 % пациентов (таблица 4.2). Сравнительная характеристика фенотипа М в зависимости от наличия внеприступной диареи приведена в таблице 4.3.2.

Таблица 4.3.2

Сравнительная характеристика фенотипа мигрени в зависимости от наличия диареи вне приступа

Показатель	Наличие диареи вне атаки мигрени, n=30	Отсутствие диареи вне атаки мигрени, n=84	Значимость
Возраст, годы, Me (95%)	37,5 (20...57)	33 (20...55)	$P_{MW}=0,551$
Женщины, абс. (%)	26 (86,7)	69 (82,1)	$P_F=0,777$
Дебют мигрени, годы, Me (95%)	12 (5...42)	15 (5...36)	$P_{MW}=0,218$
Стаж мигрени, годы, Me (95%)	16 (4...51)	15 (3...35)	$P_{MW}=0,385$
<b>MIDAS, баллы, Me (95%)</b>	<b>15,5 (0...90)</b>	<b>33,5 (0...90)</b>	<b><math>P_{MW}=0,013</math></b>
Наличие ремиссий, абс. (%)	4 (13,3)	11 (13,1)	$P_F=1,000$
Возврат головной боли, абс. (%)	16 (53,3)	47 (56)	$P_F=0,833$

Показатель	Наличие диареи вне атаки мигрени, n=30	Отсутствие диареи вне атаки мигрени, n=84	Значимость
Количество атак мигрени в месяц, Me (95%)	8 (0,5...30)	8 (2...30)	$P_{MW}=0,319$
Количество болевых дней в месяц, Me (95%)	8 (0,5...30)	15,5 (2...30)	$P_{MW}=0,119$
Интенсивность мигренозной головной боли, баллы, Me (95%)	9,5 (6...10)	10 (6...10)	$P_{MW}=0,911$
Длительность болевой фазы атаки, часы, Me (95%)	36 (8...72)	30 (4...72)	$P_{MW}=0,921$
Наличие аллодинии, абс. (%)	15 (50)	38 (45,2)	$P_F=0,675$
Диарея в продроме, абс. (%)	1 (5,6)	0	$P_F=0,290$
Диарея в постдроме, абс. (%)	2 (8,7)	0	$P_F=0,086$
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, абс. (%)	18 (60)	43 (51,2)	$P_F=0,523$
Функциональная диспепсия, абс. (%)	20 (66,7)	41 (48,8)	$P_F=0,135$
Синдром хронической тошноты и рвоты, абс. (%)	1 (3,3)	3 (3,6)	$P_F=1,000$
Язвенная болезнь, абс. (%)	3 (10)	10 (11,9)	$P_F=1,000$
Хронический панкреатит, абс. (%)	4 (13,3)	6 (7,1)	$P_F=0,451$
Желчнокаменная болезнь, абс. (%)	5 (16,7)	7 (8,3)	$P_F=0,296$
Хронический бескаменный холецистит, абс. (%)	0	6 (7,5)	$P_F=0,336$
<b>Синдром раздраженного кишечника, абс. (%)</b>	<b>18 (60)</b>	<b>22 (26,2)</b>	<b><math>P_F=0,002</math></b>
Функциональное заболевание желчного пузыря, абс. (%)	1 (3,3)	2 (2,4)	$P_F=1,000$
Дивертикулярная болезнь, абс. (%)	1 (5,6)	1 (1,2)	$P_F=0,459$
Жировая болезнь печени, абс. (%)	7 (23,3)	9 (10,8)	$P_F=0,125$
Алекситимия, баллы, Me (95%)	63,5 (39...76)	66,5 (45...90)	$P_{MW}=0,130$
<b>Тревога, баллы, Me (95%)</b>	<b>18,5 (2...39)</b>	<b>10,5 (1...35)</b>	<b><math>P_{MW}=0,022</math></b>
Депрессия, баллы, Me (95%)	40 (30...53)	37 (28...51)	$P_{MW}=0,205$
Уровень восприятия событий стрессовыми, баллы, Me (95%)	100,5 (58...156)	100,5 (55...146)	$P_{MW}=0,537$
Катастрофизация, баллы, Me (95%)	18 (3...43)	25 (5...44)	$P_{MW}=0,168$

Примечание:

1.  $P_{MW}$  - критерий Манна —Уитни;  $P_F$  - критерий Фишера;

2. Полу жирным шрифтом выделены показатели, разница по которым достигла статистической значимости ( $p<0,05$ ).

Пациенты, страдающие диареей в межприступном периоде, показали значимо более высокую степень тревожности, но менее тяжелую социально-бытовую дезадаптацию (по баллу MIDAS). Других существенных различий в фенотипе М обнаружено не было.

#### 4.4 Изжога и отрыжка

##### 4.4.1. Изжога и отрыжка при приступе мигрени

Клинические особенности изжоги и отрыжки, развивающихся во время приступа М представлены в таблице 4.1.1.1.

Таблица 4.4.1.1

Клинические особенности изжоги и отрывки, развивающихся во время приступа мигрени

Показатель	Вся выборка, n=114	Вид мигрени в зависимости от наличия ауры, n=114		Вид мигрени в зависимости от частоты приступов и болевых дней, n=114	
		Мигрень без ауры, n=88	Мигрень с аурой, n=26	Эпизодическая мигрень, n=60	Хроническая мигрень, n=54
Изжога в болевую фазу, абс. (%)	8 (7)	6 (6,8)	2 (7,7)	2 (3,3)	6 (11,1)
Интенсивность изжоги, баллы, Me (95%)	2 (1...3)	2 (1...3)	2 (2...2)	1,5 (1...2)	2 (1...3)
Длительность изжоги, часы, Me (95%)	390 (120...4320)	390 (120...4320)	2220 (120...4320)	360 (120...600)	810 (120...4320)
Развитие изжоги относительно максимума ГБ: - совпадает	5 (4,4)	4 (4,6)	1 (3,9)	1 (1,7)	4 (7,4)
-до максимума, абс. (%)	2 (1,8)	2 (2,3)	0	1 (1,7)	1 (1,9)
-после максимума, абс. (%)	1 (0,9)	0	1 (3,9)	0	1 (1,9)
Отрывка в болевую фазу, абс. (%)	10 (8,8)	9 (10,2)	1 (3,9)	4 (6,7)	6 (11,1)
Интенсивность отрывки, баллы, Me (95%)	2 (1...3)	2 (1...3)	3 (3...3)	2,5 (2...3)	2 (1...3)
Длительность отрывки, минуты, Me (95%)	540 (10...4320)	480 (10...4320)	540 (540...540)	630 (240...2880)	120 (10...4320)
Отрывка относительно максимума головной боли:					
- совпадает с максимумом, абс. (%)	6 (5,3)	5 (5,7)	1 (3,9)	3 (5)	3 (5,6)
- до максимума, абс. (%)	2 (1,8)	2 (2,3)	0	1 (1,7)	1 (1,9)
- после максимума, абс. (%)	0	0	0	0	0
- неизвестно, абс. (%)	1 (0,9)	1 (1,1)	0	0	1 (1,9)

Примечание: значимых различий между показателями в группах больных в группах больных мигренью без ауры относительно группы больных мигренью с аурой, а также группы больных хронической мигренью относительно группы больных эпизодической мигренью не было

Развитие изжоги в болевую фазу отметили 7% пациентов, при этом медиана ее интенсивности соответствовала умеренной выраженности и в одном случае она была охарактеризована как сильная. Медиана длительности изжоги составила 6,5 часов, в двух случаях она продолжалась 72 часа. В 62,5% изжога развивалась одновременно с интенсивной головной болью, в четверти случаев изжога предшествовала достижению максимальной степени выраженности цефалгии.

Отрыжка зафиксирована у 8,8% пациентов, медиана ее интенсивности также оказалась умеренной, и продолжительности – 9 часов. Развитие изжоги и отрыжки оказалось связаны исключительно с болевой фазой приступа и не зарегистрировано ни одного случая развития этих симптомов в про- и постдромальном периодах. Отмечалась тенденция к учащению развития изжоги среди пациентов, страдающих хронической М.

Анализ фенотипа М в зависимости от развития изжоги при приступе приведен в таблице 4.4.1.2.

Таблица 4.4.1.2

Клиническая характеристика мигрени в зависимости от наличия сопутствующей  
изжоги

Показатель	Наличие изжоги при приступе мигрени, n=8	Отсутствие изжоги при приступе, n=106	Значимость
Женщины, абс. (%)	7 (87,5)	88 (83)	$P_F=1,000$
Возраст, годы, Me (95%)	30,5 (21...46)	34,5 (20...55)	$P_{MW}=0,629$
Дебют мигрени, годы, Me (95%)	13,5 (5...26)	15 (5...40)	$P_{MW}=0,466$
Длительность мигрени, годы, Me (95%)	20 (1...33)	15 (3...38)	$P_{MW}=0,723$
MIDAS, баллы, Me (95%)	52 (4...90)	29,5 (0...90)	$P_{MW}=0,188$
Частота мигренозных атак в месяц, Me (95%)	9 (2...30)	8 (1...30)	$P_{MW}=0,638$
Количество болевых дней в месяц, Me (95%)	24 (2...30)	12 (2...30)	$P_{MW}=0,386$
Наличие ремиссий, абс. (%)	1 (12,5)	14 (13,2)	$P_F=1,000$
Интенсивность мигренозной головной боли, баллы, Me (95%)	9 (6...10)	10 (6...10)	$P_{MW}=0,691$
Продолжительность головной боли, часы, Me (95%)	48 (7...72)	30 (5...72)	$P_{MW}=0,543$
Возврат головной боли, абс. (%)	5 (62,5)	58 (54,7)	$P_F=0,729$
Наличие аллодинии, абс. (%)	5 (62,5)	48 (45,3)	$P_F=0,469$
Наличие изжоги вне мигренозного приступа, абс. (%)	6 (75)	45 (42,5)	$P_F=0,137$
<b>Интенсивность изжоги вне мигренозного приступа, баллы, Me (95%)</b>	<b>3 (1...7)</b>	<b>1 (1...4)</b>	<b><math>P_{MW}=0,034</math></b>
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, абс. (%)	6 (75)	55 (51,9)	$P_F=0,281$
Неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, абс. (%)	5 (62,5)	50 (47,2)	$P_F=0,479$
Эрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, абс. (%)	1 (12,5)	5 (4,7)	$P_F=0,361$
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, абс. (%)	1 (12,5)	9 (8,5)	$P_F=0,532$
Функциональная диспепсия, абс. (%)	7 (87,5)	54 (50,9)	$P_F=0,066$
Синдром хронической тошноты и рвоты, абс. (%)	0	4 (3,8)	$P_F=1,000$
Язвенная болезнь, абс. (%)	1 (12,5)	12 (11,3)	$P_F=1,000$
Хронический панкреатит, абс. (%)	0	10 (9,4)	$P_F=1,000$
Желчнокаменная болезнь, абс. (%)	0	12 (11,3)	$P_F=0,597$
Хронический бескаменный холецистит, абс. (%)	0	6 (6)	$P_F=1,000$
Синдром раздраженного кишечника, абс. (%)	3 (37,5)	37 (34,9)	$P_F=1,000$
Функциональное заболевание желчного пузыря, абс. (%)	0	3 (2,8)	$P_F=1,000$
Дивертикулярная болезнь, абс. (%)	0	2 (1,9)	$P_F=1,000$

Алеситимия, баллы, Me (95%)	70 (49...79)	65 (45...87)	$P_{MW}=0,461$
Тревога, баллы, Me (95%)	11 (6...39)	11 (1...34)	$P_{MW}=0,389$
Депрессия, баллы, Me (95%)	40 (36...47)	37,5 (28...53)	$P_{MW}=0,279$
Катастрофизация, баллы, Me (95%)	24 (7...31)	24 (5...44)	$P_{MW}=0,669$
Восприятие событий стрессовыми, баллы, Me (95%)	108,5 (66...128)	100 (55...149)	$P_{MW}=0,760$

Примечание:

1.  $P_{MW}$  - критерий Манна —Уитни;  $P_F$  - критерий Фишера;
2. Полу жирным шрифтом выделены показатели, разница по которым достигла статистической значимости ( $p<0,05$ ).

Сравнительный анализ фенотипа М по наличию изжоги не показал существенных различий, однако получены тенденции к нарастанию числа болевых дней и продолжительности болевой фазы приступа, а также тяжести социально-бытовой дезадаптации больных, испытывающих ассоциированную изжогу.

#### 4.4.2. Изжога и отрыжка вне приступа мигрени

Встречаемость изжоги и отрыжки в межприступном периоде составила 44,7% и 48,2% соответственно. Сравнительная характеристика течения М в зависимости от наличия изжоги во внеприступном периоде приведена в таблице 4.4.2.

Таблица 4.4.2

Сравнительная характеристика течения мигрени в зависимости от наличия изжоги вне приступа мигрени

Показатель	Наличие изжоги вне атаки мигрени, n=51	Отсутствие изжоги вне атаки мигрени, n=63	Значимость
Возраст, годы, Me (95%)	43 (20...55)	28 (20...57)	$P_{MW}=0,178$
Женщины, абс. (%)	40 (78,4)	55 (87,3)	$P_F=0,219$
Дебют мигрени, годы, Me (95%)	17 (5...40)	14 (5...33)	$P_{MW}=0,387$
Продолжительность мигрени, годы, Me (95%)	20 (2...40)	14 (3...34)	$P_{MW}=0,239$
MIDAS, баллы, Me (95%)	35 (0...90)	28 (0...90)	$P_{MW}=0,106$
Наличие ремиссий, абс. (%)	5 (9,8)	10 (15,9)	$P_F=0,411$
Возврат головной боли, абс. (%)	28 (54,9)	35 (55,6)	$P_F=1,000$
Количество атак мигрени в месяц, Me (95%)	8 (2...30)	8 (1...30)	$P_{MW}=0,518$
Количество болевых дней в месяц, Me (95%)	16 (2...30)	9 (2...30)	$P_{MW}=0,383$
Интенсивность мигренозной головной боли, баллы, Me (95%)	10 (6...10)	9 (6...10)	$P_{MW}=0,823$
Длительность болевой фазы атаки, часы, Me (95%)	24 (4...72)	36 (5...72)	$P_{MW}=0,992$
Наличие аллодинии, абс. (%)	25 (49)	28 (44,4)	$P_F=0,707$

Показатель	Наличие изжоги вне атаки мигрени, n=51	Отсутствие изжоги вне атаки мигрени, n=63	Значимость
<b>Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, абс. (%)</b>	<b>51 (100)</b>	<b>10 (15,9)</b>	<b>P<sub>F</sub>=0,000</b>
<b>Неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, абс. (%)</b>	<b>47 (92,2)</b>	<b>8 (12,7)</b>	<b>P<sub>F</sub>=0,000</b>
Эрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, абс. (%)	0	2 (3,2)	P <sub>F</sub> =0,501
<b>Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, абс. (%)</b>	<b>10 (19,6)</b>	<b>0</b>	<b>P<sub>F</sub>=0,000</b>
Функциональная диспепсия, абс. (%)	27 (52,9)	34 (54)	P <sub>F</sub> =1,000
Синдром хронической тошноты и рвоты, абс. (%)	2 (3,9)	2 (3,2)	P <sub>F</sub> =1,000
Язвенная болезнь, абс. (%)	9 (17,6)	4 (6,3)	P <sub>F</sub> =0,077
Хронический панкреатит, абс. (%)	5 (9,8)	5 (7,9)	P <sub>F</sub> =0,751
Желчнокаменная болезнь, абс. (%)	8 (15,7)	4 (6,3)	P <sub>F</sub> =0,131
Хронический бескаменный холецистит, абс. (%)	2 (4,2)	4 (6,7)	P <sub>F</sub> =0,691
Синдром раздраженного кишечника, абс. (%)	20 (39,2)	20 (31,7)	P <sub>F</sub> =0,435
Функциональное заболевание желчного пузыря, абс. (%)	1 (2)	2 (3,2)	P <sub>F</sub> =1,000
Дивертикулярная болезнь, абс. (%)	1 (2)	1 (1,6)	P <sub>F</sub> =1,000
Жировая болезнь печени, абс. (%)	11 (21,6)	5 (8,1)	P <sub>F</sub> =0,057
<b>Алекситимия, баллы, Me (95%)</b>	<b>70 (45...92)</b>	<b>62 (45...80)</b>	<b>P<sub>MW</sub>=0,041</b>
<b>Тревога, баллы, Me (95%)</b>	<b>15 (2...39)</b>	<b>10 (1...24)</b>	<b>P<sub>MW</sub>=0,016</b>
Депрессия, баллы, Me (95%)	40 (29...55)	36 (28...49)	P <sub>MW</sub> =0,243
Уровень восприятия событий стрессовыми, баллы, Me (95%)	113 (59...156)	97 (55...136)	P <sub>MW</sub> =0,657
Катастрофизация, баллы, Me (95%)	24 (5...46)	25 (4...43)	P <sub>MW</sub> =0,855

Примечание:

1. P<sub>MW</sub> - критерий Манна —Уитни; P<sub>F</sub> - критерий Фишера;

2. Полужирным шрифтом выделены показатели, разница по которым достигла статистической значимости (p<0,05).

Наблюдались тенденции к учащению развития изжоги среди лиц мужского пола. Выявлена взаимосвязь между развитием ( $r_s=-0,260$ ,  $p=0,005$ ) и интенсивностью ( $r_s=0,266$ ,  $p=0,004$ ) изжоги и возрастом пациентов, а также с индексом массы тела ( $r_s=-0,374$ ,  $p=0,000$ ;  $r_s=0,415$ ,  $p=0,000$  соответственно). Степень социально-бытовой дезадаптации пациентов, испытывающих изжогу вне атаки М, оказалась не значимо выше, чем тех, кто изжогу отрицал. Внеприступная изжога была расценена как симптом ГЭРБ. Среди этих пациентов существенно нарастала встречаемость алекситимических черт личности, а также уровень тревожности.

Таким образом, анализ результатов исследования показал высокую частоту развития желудочно-кишечных симптомов, сопровождающих мигренозную атаку, способных ухудшить течение М. Наблюдаемые корреляционные взаимосвязи между гастроинтестинальными симптомами, развивающимися во время атаки М и



во внеприступном ее периоде, возможно, указывают на схожие патогенетические механизмы, закрепляя представление о коморбидности М и заболеваний ЖКТ.

#### **4.5. Вклад желудочно-кишечных симптомов и заболеваний пищеварительной системы в хронизацию мигрени**

С учетом вышеописанных данных была рассчитана математическая модель прогноза развития хронической М у взрослых больных с учетом гастроинтестинальной патологии. В этой модели у конкретного пациента с эпизодической М по уравнению, полученному при помощи дискриминантного анализа, с полным включением в анализ 15 переменных, рассчитывались дискриминантные баллы:

$$F = -2,025 - 0,900 \cdot X_1 - 0,185 \cdot X_2 + 0,022 \cdot X_3 + 0,352 \cdot X_4 - \\ 0,072 \cdot X_5 + 0,445 \cdot X_6 + 1,931 \cdot X_7 + 1,815 \cdot X_8 + 2,115 \cdot X_9 + 0,012 \cdot X_{10} + 0,122 \cdot X_{11} - \\ 0,871 \cdot X_{12} + 0,227 \cdot X_{13} - 0,062 \cdot X_{14} - 2,165 \cdot X_{15}.$$

Где F-дискриминантная функция;  $X_1$  - наличие тошноты при приступе М: 0-наличие, 1-отсутствие;  $X_2$  - интенсивность тошноты при приступе М: 0-отсутствие, 1-легкая, 2-умеренная, 3-сильная, 4-очень сильная;  $X_3$  - продолжительность тошноты при приступе: в часах;  $X_4$  -наличие рвоты при приступе: 0-наличие, 1-отсутствие;  $X_5$  - количество рвоты при приступе: количество раз в сутки;  $X_6$  - абдоминальная боль при приступе: 0-наличие, 1-отсутствие;  $X_7$  - наличие тошноты в продроме: 0-наличие, 1-отсутствие;  $X_8$  - интенсивность тошноты в продроме: 0-отсутствие, 1-легкая, 2-умеренная, 3-сильная, 4-очень сильная;  $X_9$  - интенсивность тошноты в постдроме: 0-отсутствие, 1-легкая, 2-умеренная, 3-сильная, 4-очень сильная;  $X_{10}$  - уровень восприятия событий стрессовыми: баллы шкалы PSM-25;  $X_{11}$  - наличие тошноты вне приступа М: 0-наличие, 1-отсутствие;  $X_{12}$  - наличие абдоминальной боли вне приступа М: 0-наличие, 1-отсутствие;  $X_{13}$  - интенсивность тошноты вне приступа М: 1-не беспокоит, 2-незначительный дискомфорт, 3-умеренный дискомфорт, 4-средний

дискомфорт, 5- относительно сильный, но терпимый дискомфорт, 6- сильный дискомфорт, 7-очень сильный дискомфорт;  $X_{14}$  - интенсивность абдоминальной боли вне приступа М: от 0 до 10 по визуальной аналоговой шкале;  $X_{15}$  - язвенная болезнь желудка: 0-наличие, 1-отсутствие и константа дискриминантной функции (-2,025).

Таблица ненормированных коэффициентов используется при составлении уравнения дискриминантной функции (таблица 4.5.1)

Таблица 4.5.1

Ненормированные коэффициенты канонической дискриминантной функции прогнозирования хронической мигрени

Показатель	Градация	Значение
Наличие тошноты при приступе мигрени ( $X_1$ )	0-наличие 1-отсутствие	-0,900
Интенсивность тошноты при приступе мигрени ( $X_2$ )	0-отсутствие 1-легкая 2-умеренная 3-сильная 4-очень сильная	-0,185
Продолжительность тошноты при приступе ( $X_3$ )	часы	0,022
Наличие рвоты при приступе ( $X_4$ )	0-наличие 1-отсутствие	0,352
Количество рвоты при приступе ( $X_5$ )	количество раз в сутки	-0,072
Абдоминальная боль при приступе ( $X_6$ )	0-наличие 1-отсутствие	0,445
Наличие тошноты в продроме ( $X_7$ )	0-наличие 1-отсутствие	1,931
Интенсивность тошноты в продроме ( $X_8$ )	0-отсутствие 1-легкая 2-умеренная 3-сильная 4-очень сильная	1,815
Интенсивность тошноты в постдроме ( $X_9$ )	0-отсутствие 1-легкая 2-умеренная 3-сильная 4-очень сильная	2,115
Уровень восприятия событий стрессовыми ( $X_{10}$ )	Баллы шкалы PSM- 25	0,012
Наличие тошноты вне приступа мигрени ( $X_{11}$ )	0-наличие 1-отсутствие	0,122
Наличие абдоминальной боли вне приступа мигрени ( $X_{12}$ )	0-наличие 1-отсутствие	-0,871
Интенсивность тошноты вне приступа мигрени ( $X_{13}$ )	1-не беспокоит	0,227

	2-незначительный дискомфорт 3-умеренный дискомфорт 4-средний дискомфорт 5- относительно сильный, но терпимый дискомфорт 6- сильный дискомфорт 7-очень сильный дискомфорт	
Интенсивность абдоминальной боли вне приступа мигрени ( $X_{14}$ )	От 0 до 10 по ВАШ	-0,062
Язвенная болезнь желудка ( $X_{15}$ )	0-наличие 1-отсутствие	-2,165
Константа дискриминантной функции ( $C_0$ )		-2,025

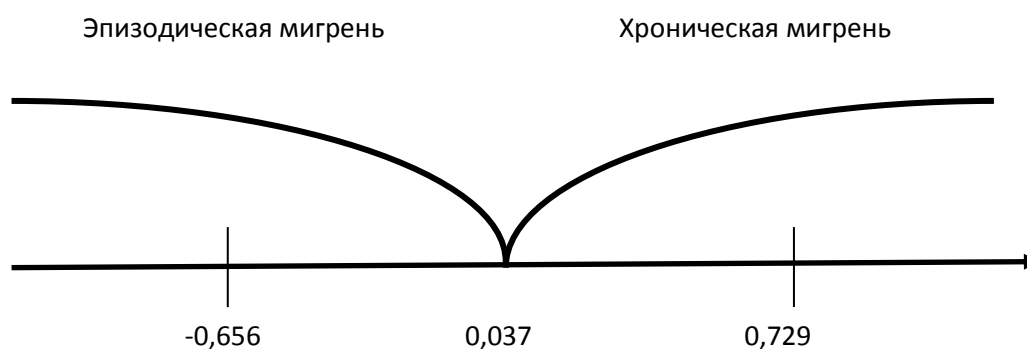
Также рассчитывались значения координат центроидов групп (центроид представляет собой значение дискриминантной функции, получаемое при подстановке в её уравнение средних значений независимых переменных), которые позволяют определить точку разделения и соответственно принадлежность к группе (данные приведены в таблице 4.5.2).

Таблица 4.5.2

#### Функция в центроидах групп

Группа	Функция 1
1 - Эпизодическая мигрень	-0,656
2 -Хроническая мигрень	0,729
	Точка разделения: 0,037

На рисунке 4.5.1 приведены значения функции в центроидах для двух групп, позволяющие рассчитать принадлежность конкретного больного к той или иной группе.



### Рисунок 4.5.1 - Расположение по числовой прямой значений в центроидах дискриминантной функции каждой группы

Примечание:

| - значения дискриминантной функции в центроидах группы

— интервал значений числовой прямой

Значение дискриминантных баллов более 0,037 позволяют прогнозировать развитие хронической М, а при значении менее 0,037 эпизодическая М не перейдет в хроническую форму.

Достаточно большое значение коэффициента канонической корреляции и низкое значение Лямбда Уилкса говорят о хорошей разделительной способности этой функции, уровень значимости  $p < 0,001$  также свидетельствует о ее состоятельности (данные приведены в таблице 4.5.3).

Таблица 4.5.3

#### Собственные значения и результаты теста Лямбда Уилкса

Функция	Собственное значение	Каноническая корреляция	Лямбда Уилкса	Хи-квадрат	Значимость
1	0,487	0,572	0,672	41,468	0,000

В таблице 4.5.4 приведены нормированные коэффициенты дискриминантной функции, позволяющие определить, какие переменные сильнее всего влияют на разделение пациентов по группам.

Таблица 4.5.4

#### Нормированные коэффициенты канонической дискриминантной функции прогнозирования хронической мигрени

Показатель	Значение
Наличие тошноты при приступе мигрени ( $X_1$ )	-0,242
Интенсивность тошноты при приступе мигрени ( $X_2$ )	-0,242
Продолжительность тошноты при приступе ( $X_3$ )	0,552
Наличие рвоты при приступе ( $X_4$ )	0,176
Количество рвоты при приступе ( $X_5$ )	-0,188
Абдоминальная боль при приступе ( $X_6$ )	0,143
Наличие тошноты в продроме ( $X_7$ )	0,659
Интенсивность тошноты в продроме ( $X_8$ )	0,778
Интенсивность тошноты в постдроме ( $X_9$ )	0,277
Уровень восприятия событий стрессовыми ( $X_{10}$ )	0,348

Наличие тошноты вне приступа мигрени ( $X_{11}$ )	0,060
Наличие абдоминальной боли вне приступа мигрени ( $X_{12}$ )	-0,279
Интенсивность тошноты вне приступа мигрени ( $X_{13}$ )	0,349
Интенсивность абдоминальной боли вне приступа мигрени ( $X_{14}$ )	-0,108
Язвенная болезнь желудка ( $X_{15}$ )	-0,436

Данные, приведенные в таблице 4.5.4, показывают, что наибольшее влияние на разделение пациентов по группам эпизодической и хронической М оказывает интенсивность тошноты в продроме и сам факт ее наличия в этот период, а также длительность тошноты, сопровождающей мигренозную головную боль. В порядке уменьшения влияния: ЯБ желудка, интенсивность внеприступной тошноты, уровень восприятия событий стрессовыми, наличие боли в животе между атаками М, интенсивность тошноты в постдроме, наличие и интенсивность приступной тошноты, количество рвоты и ее наличие, наличие боли в животе при приступе, интенсивность внеприступной абдоминальной боли и наличие тошноты вне приступа.

## ГЛАВА 5.

# СЕРОТОНИН, ДОФАМИН, ОРЕКСИН А И ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ МИГРЕНИ, ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ СИМПТОМАХ И ПАТОЛОГИИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

### 5.1. Серотонин в периферической крови

Изучение показателей уровня серотонина показало значимое снижение его содержания в период между атаками М в сравнении с контрольной группой (рисунок 5.1.1).

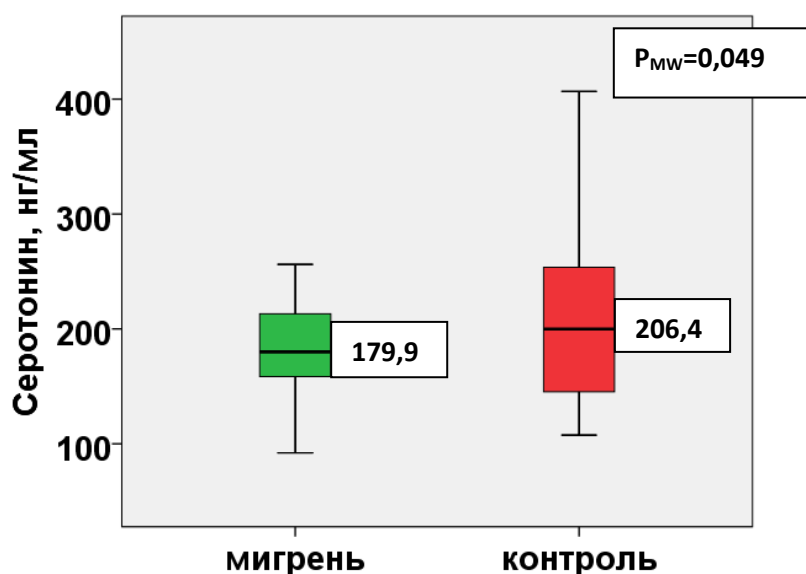


Рисунок 5.1.1 – Концентрация сывороточного серотонина у больных мигренью в межприступный период и лиц контрольной группы

Примечание: здесь и на рисунках 5.1.3-5.2.5, 5.3.1-5.3.3, 5.3.6-5.4.1, 5.4.3-5.4.4 для характеристики выборки приведены медианы

Наблюдалась некоторая тенденция к снижению концентрации серотонина среди больных хронической М, однако она не достигла статистической значимости. Сравнительный анализ уровня серотонина среди больных М в зависимости от вида и частоты мигренозных приступов приведен в таблице 5.1.1.

Сравнительный анализ уровня серотонина среди больных мигренью в зависимости от вида и частоты мигренозных приступов

Показатель	Вся выборка, n=68	Вид мигрени в зависимости от наличия ауры, n=114			Вид мигрени в зависимости от частоты приступов и болевых дней, n=114		
		Мигрень без ауры, n=50	Мигрень с аурой, n=18	Значимость	Эпизодическая мигрень, n=33	Хроническая мигрень, n=35	Значимость
Серотонин, нг/мл, Me (95%)	179,9 (98,8...248)	179 (82,6...227)	182,4 (107...256)	$P_{MW}=0,313$	184,9 (96...248,4)	178,8 (80,8...250,6)	$P_{MW}=0,878$

Примечание:

1. Для характеристики выборки представлены медиана, 5 и 95 процентиля.
2.  $P_{MW}$  - критерий Манна — Уитни.

В этом свете интересным фактом оказалась выявленная обратная взаимосвязь между уровнем сывороточного серотонина и степенью медикаментозной зависимости от анальгетических препаратов (рисунок 5.1.2), злоупотребление которыми является независимым фактором прогрессирования М.

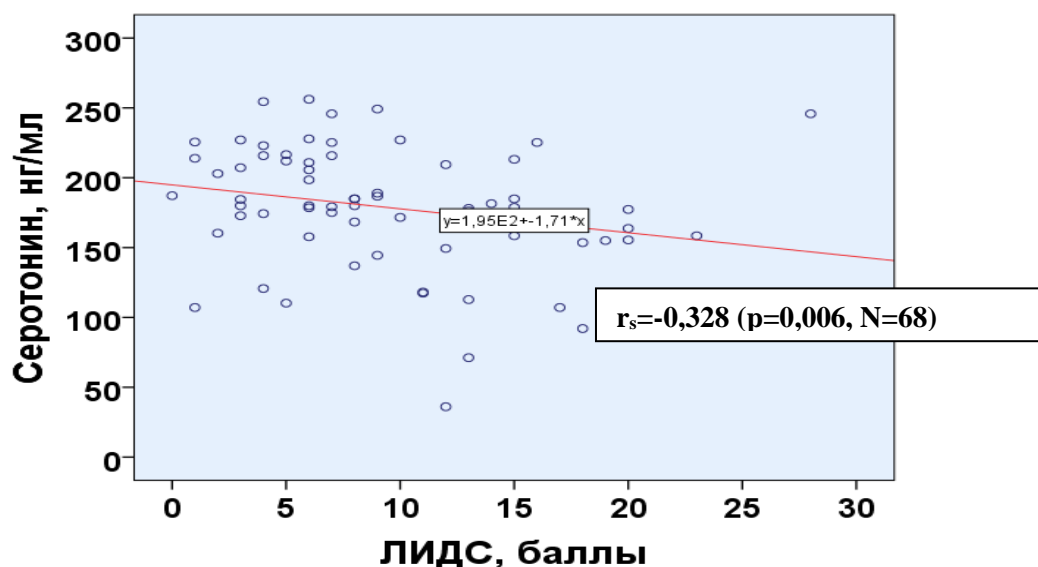


Рисунок 5.1.2 – Взаимосвязь между уровнем сывороточного серотонина и баллами шкалы медикаментозной зависимости от анальгетических препаратов ЛИДС среди больных мигренью

Как известно, брюшные блуждающие афференты могут внести свой вклад в развитие тошноты и рвоты, по крайней мере, частично за счет эффектов 5-гидрокситриптамина, выпущенного энтерохромаффинными клетками (G.

Воеckxstaens, 2016). В связи с этим были проанализированы показатели серотонина среди больных М, испытывающих тошноту и рвоту во время болевой фазы приступа. Медианы уровня серотонина среди больных М в зависимости от наличия приступной тошноты и рвоты приведены на рисунке 5.1.3 и 5.1.4 соответственно.

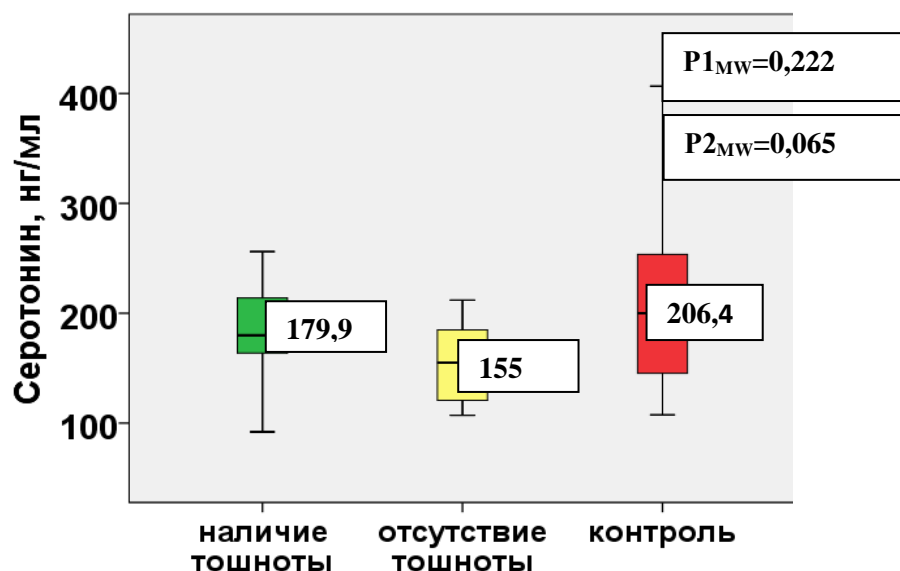


Рисунок 5.1.3 - Уровень серотонина у больных мигренью в зависимости от наличия тошноты при приступе мигрени

Примечание: P1 значимость различий между показателями в группах больных, испытывающих и не испытывающих тошноту при приступе мигрени; P2 значимость различий между показателями в группе больных, испытывающих тошноту и контрольной группе

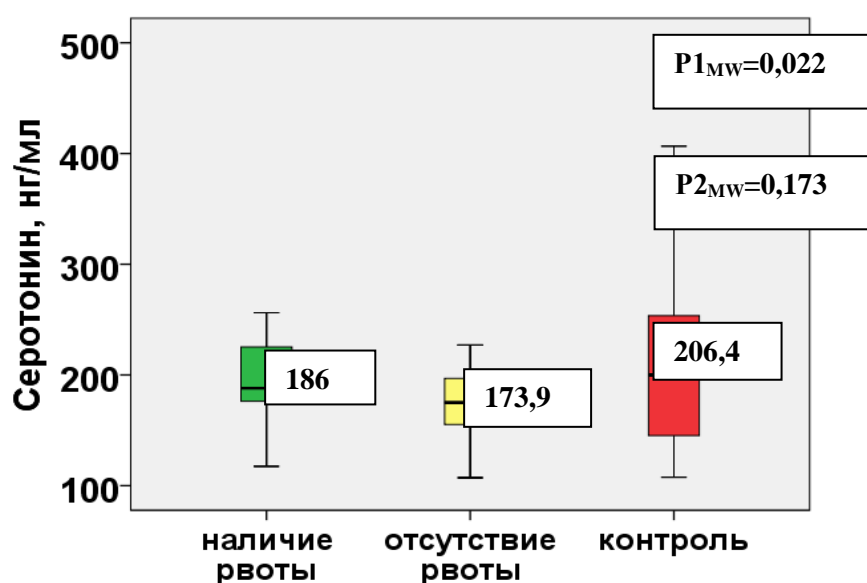


Рисунок 5.1.4 - Уровень серотонина у больных мигренью в зависимости от



наличия рвоты при приступе мигрени

Примечание: P1 значимость различий между показателями в группах больных, испытывающих и не испытывающих рвоту при приступе мигрени; P2 значимость различий между показателями в группе больных, испытывающих рвоту и контрольной группе

Несмотря на то, что концентрация серотонина среди больных М любым фенотипом оставалась низкой при сравнении с контрольными показателями, наблюдалась тенденция к повышению содержания данного нейромедиатора у больных, испытывающих тошноту и рвоту при приступе М, что, вероятно, отражает феномен гиперчувствительности рецепторов при хронической гипофункции серотонинергической системы.

Учитывая вовлечение серотонина в регуляцию сенсорных и моторных кишечных рефлекторных цепей и двунаправленных связей со структурами ЦНС, проводился анализ уровня серотонина в зависимости от наличия ФЗ ЖКТ среди больных М (данные представлены на рисунках 5.1.5 и 5.1.6).

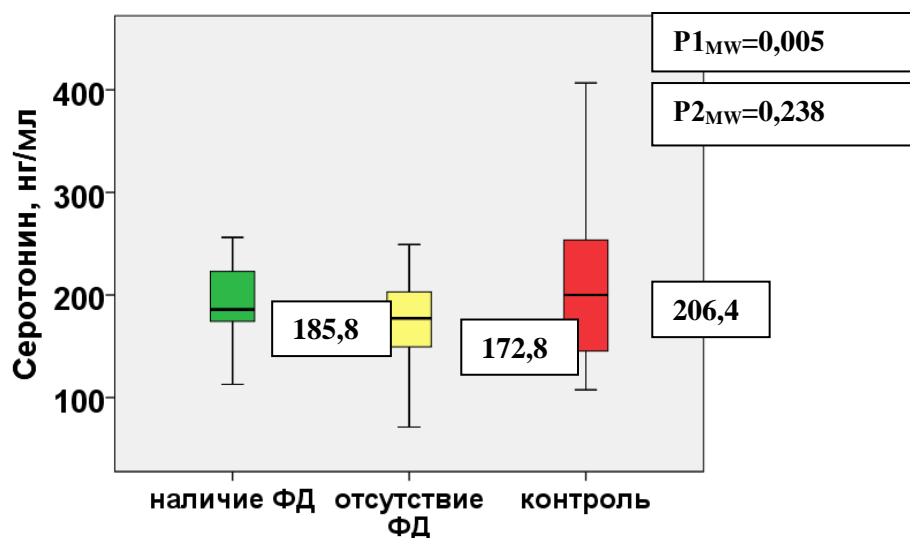


Рисунок 5.1.5 - Сравнительный анализ концентрации серотонина у больных мигренью в зависимости от наличия функциональной диспепсии

Примечание: P1 значимость различий между показателями в группах больных с ФД и без ФД; P2 значимость различий между показателями в группе больных ФД и контрольной группой

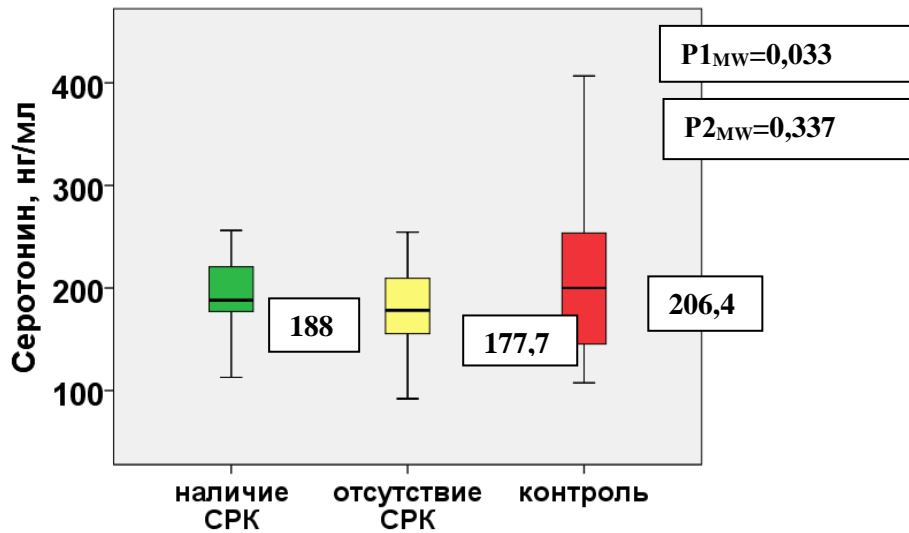


Рисунок 5.1.6 - Сравнительный анализ концентрации серотонина у больных мигренью в зависимости от наличия синдрома раздраженного кишечника

Примечание: P1 значимость различий между показателями в группах больных с СРК и без СРК; P2 значимость различий между показателями в группе больных СРК и контрольной группой

Больные, страдающие М и ФЗ ЖКТ, имели существенно более высокие уровни серотонина сыворотки крови в сравнении с пациентами с М без ФЗ ЖКТ, однако они не достигали показателей контрольной группы.

Учитывая протективные антиульцерогенные эффекты серотонина, также изучалась концентрация серотонина среди больных М в зависимости от наличия эрозивно-язвенной гастродуоденопатии (рисунки 5.1.7-5.1.9).

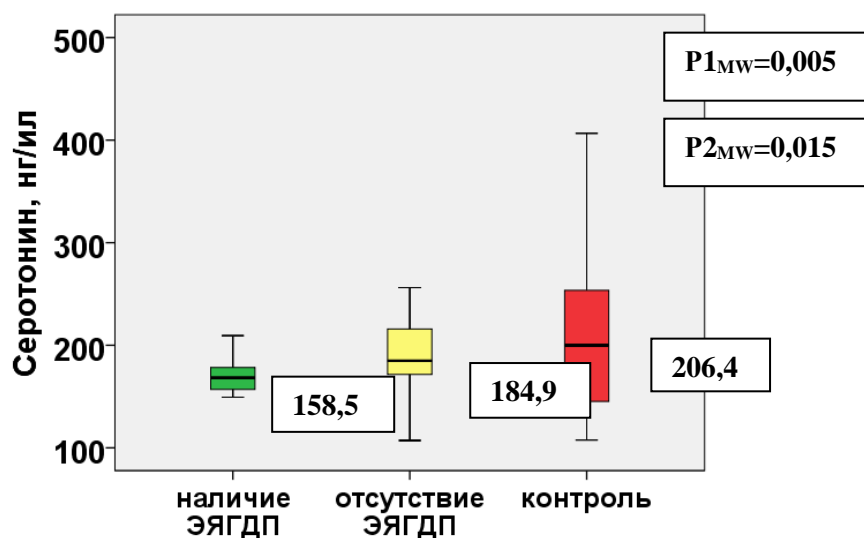


Рисунок 5.1.7 - Сравнительный анализ уровня серотонина у больных мигренью в зависимости от наличия эрозивно-язвенного поражения желудка и ДПК

Примечание: P1 значимость различий между показателями в группах больных с эрозивно-язвенной гастродуоденопатией (ЭЯГДП) и без таковой;

P2 значимость различий между показателями в группе больных ЭЯГДП и контрольной группой

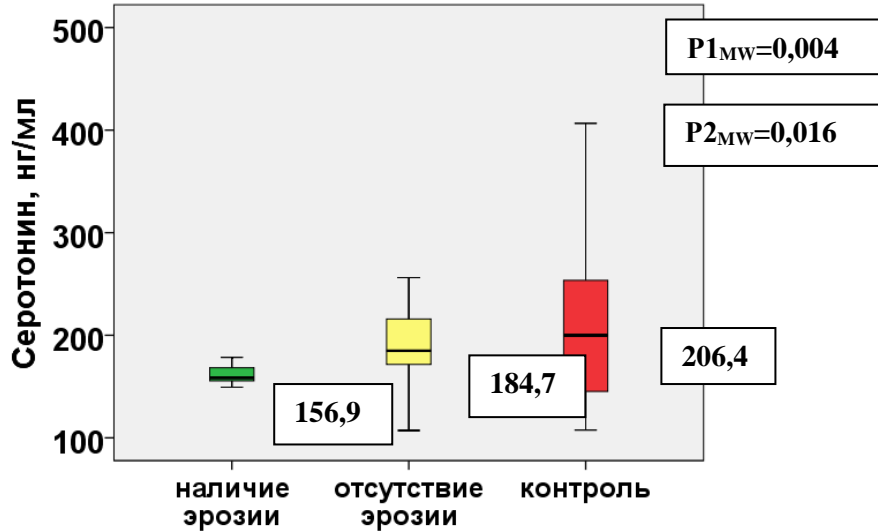


Рисунок 5.1.8 - Сравнительный анализ уровня серотонина у больных мигренью в зависимости от наличия эрозий желудка и ДПК

Примечание: P1 значимость различий между показателями в группах больных с эрозиями желудка и ДПК и без эрозий желудка ДПК; P2 значимость различий между показателями в группе больных с эрозиями желудка и ДПК и контрольной группой

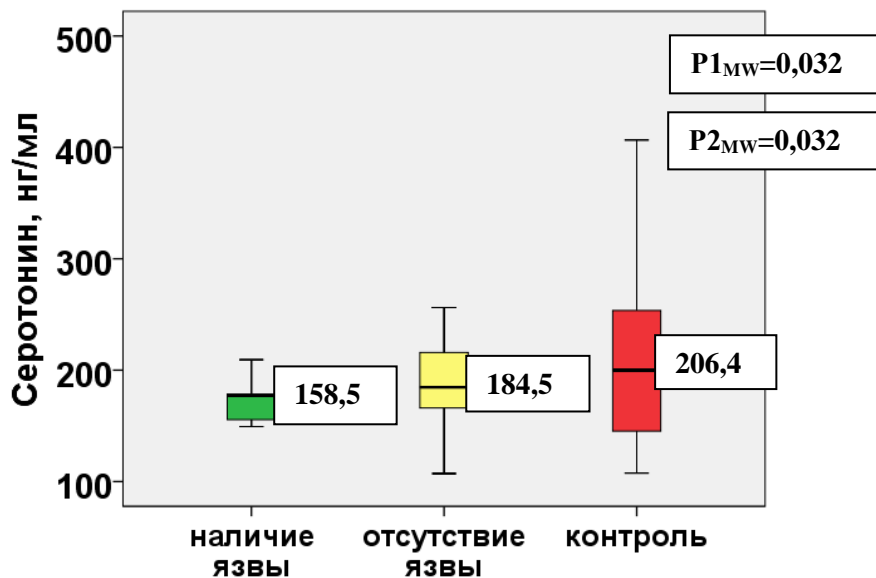


Рисунок 5.1.9 - Сравнительный анализ уровня серотонина у больных мигренью в зависимости от наличия язв желудка и ДПК

Примечание: P1 значимость различий между показателями в группах больных с язвой желудка и ДПК и без язвы желудка ДПК; P2 значимость различий между показателями в группе больных с язвой желудка и ДПК и контрольной группой

Уровни серотонина крови оказались значимо сниженными у больных, страдающих М и эрозивно-язвенной гастродуоднопатией, в сравнении с контрольной группой и пациентами с М без таковой патологии.

Таким образом, концентрация сывороточного серотонина выявлена значимо низкой в период между атаками М в сравнении с контрольной группой, что отражает хроническую гипофункцию серотонинергической системы больных М, описанную многими исследователями. Обратная корреляционная взаимосвязь между уровнем серотонина и степенью медикаментозной зависимости от анальгетиков подчеркивает вовлечение серотонинергической дисрегуляции ядер ствола головного мозга и таламуса со структурами лимбической системы и коры головного мозга, дополняя вклад данной нейромедиаторной дисфункции в прогрессирование М до хронической ее формы. Существенные альтерации концентрации сывороточного серотонина у больных, страдающих М и ФЗ ЖКТ, указывают на общность хронической серотонинергической гипофункции, лежащей в основе патогенетических механизмов эндогенной болевой модуляции и дисмоторики ЖКТ. Нарастающий дефицит серотонина на уровне его периферических транспортных систем, достигающий максимума среди пациентов с сочетанием М и эрозивно-язвенной гастродуоденнопатии, возможно, является значимым патогенетическим механизмом, предрасполагающим к коморбидности и аггравации данных заболеваний.

## **5.2. Орехсин А в периферической крови**

Изучение показателей уровня орехсина А не выявило значимых различий среди больных М в сравнении с группой контроля (рисунок 5.2.1).

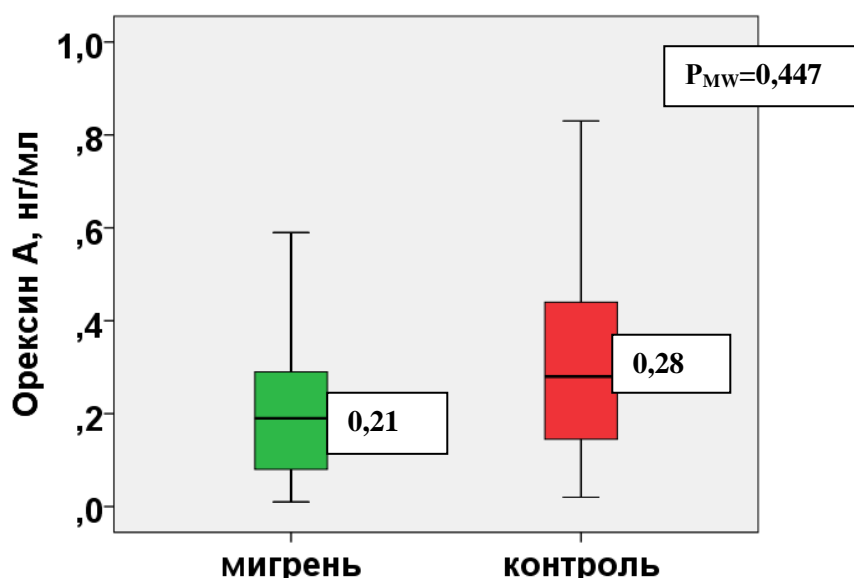


Рисунок 5.2.1- Сравнительный анализ уровня орексина А среди больных мигренью и группы контроля

Уровень орексина А в группах пациентов, разделенных по виду и частоте мигренозных приступов, также не отличался, однако наблюдалась некоторая тенденция к снижению его концентрации у больных хронической М (данные приведены в таблице 5.2.1).

Таблица 5.2.1

Сравнительный анализ уровня орексина А у больных мигренью в зависимости от вида и частоты мигренозных приступов

Показатель	Вся выборка, n=69	Вид мигрени в зависимости от наличия ауры, n=114			Вид мигрени в зависимости от частоты приступов и болевых дней, n=114		
		Мигрень без ауры, n=51	Мигрень с аурой, n=18	Значимость	Эпизодическая мигрень, n=33	Хроническая мигрень, n=36	Значимость
Орексин А, нг/мл, Me (95%)	0,21 (0,01...1,1)	0,21 (0,01...0,94)	0,2 (0,01...1,1)	$P_{Mw}=0,984$	0,21 (0,02...1,15)	0,19 (0,01...2,18)	$P_{Mw}=0,374$

Примечание:

1. Для характеристики выборки представлены медиана, 5 и 95 процентиля.
2.  $P_{Mw}$  - критерий Манна — Уитни.

Учитывая вовлечение орексина А в болевую модуляцию и секретомоторную регуляцию ЖКТ, анализировались уровни данного нейропептида у больных М, страдающих абдоминальной болью при мигренозной атаке (рисунок 5.2.2).

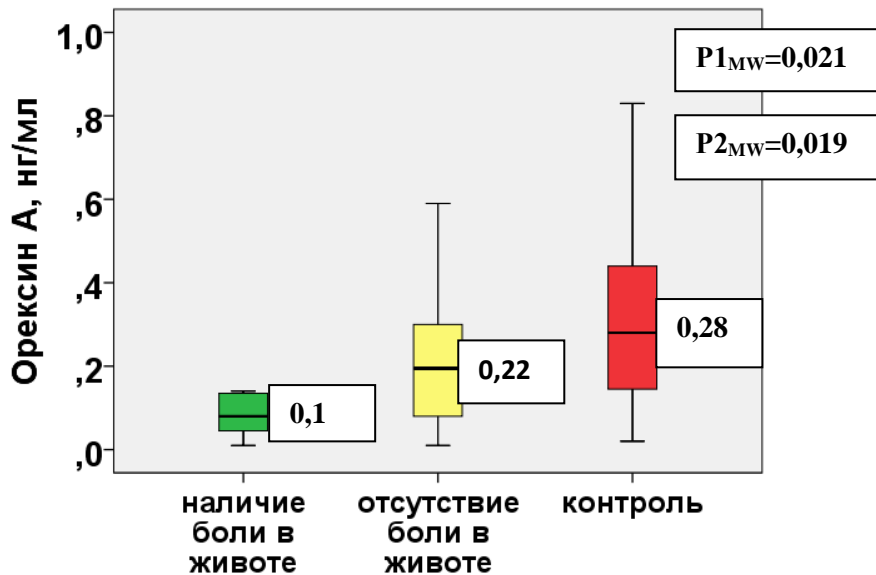


Рисунок 5.2.2 - Сравнительный анализ уровня орексина А у больных мигренью в зависимости от наличия приступной абдоминальной боли

Примечание: P1 значимость различий между показателями в группах больных с болью в животе и без боли в животе; P2 значимость различий между показателями в группе больных с болью в животе и контрольной группой

Концентрация орексина А оказалась существенно низкой у больных, испытывающих ассоциированную головной боли абдоминальную боль.

Как известно, выработка орексинов провоцируются падением глюкозы, участвуя в регуляции пищевого поведения. Пропуски приема пищи являются одним из известных провокаторов приступов М. В связи с данными фактами, был проведен анализ содержания орексина А у больных, отметивших пропуск приема пищи как провокатор их приступов (Рисунок 5.2.3).

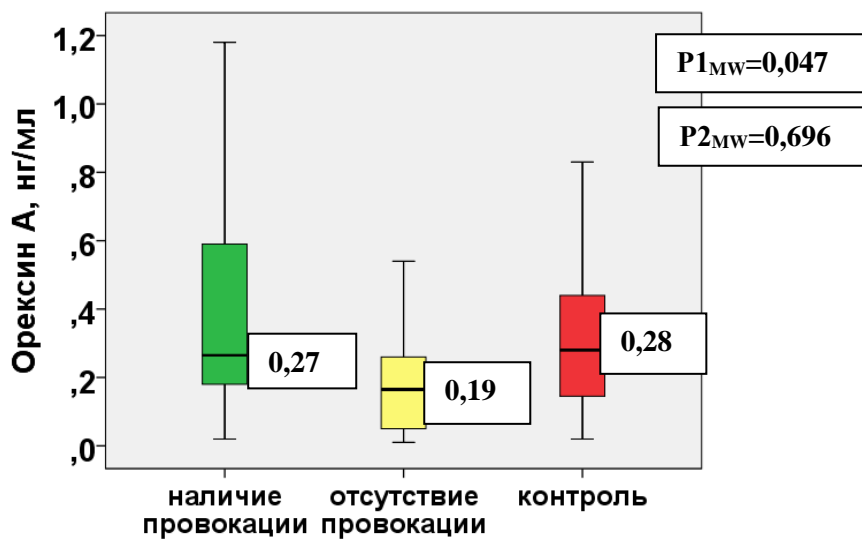


Рисунок 5.2.3- Сравнительный анализ уровня орексина А у больных мигренью в зависимости от наличия факта провокации приступов мигрени нерегулярным приемом пищи

Примечание: P1 значимость различий между показателями в группах больных с провокацией приступа мигрени нерегулярным питанием и без такой провокации; P2 значимость различий между показателями в группе больных с провокацией приступа мигрени нерегулярным питанием и контрольной группой

Пациенты, указавшие пропуски приема пищи среди триггерных факторов, имели существенно более высокие концентрации данного нейропептида, что подтверждало вовлечение альтерации орексина А в патогенетические схемы болевой модуляции в «кишечно-мозговой» оси. Аналогичные результаты были получены и при анализе такого триггерного механизма как ограничение в потреблении жидкости (р

исунок 5.2.4).

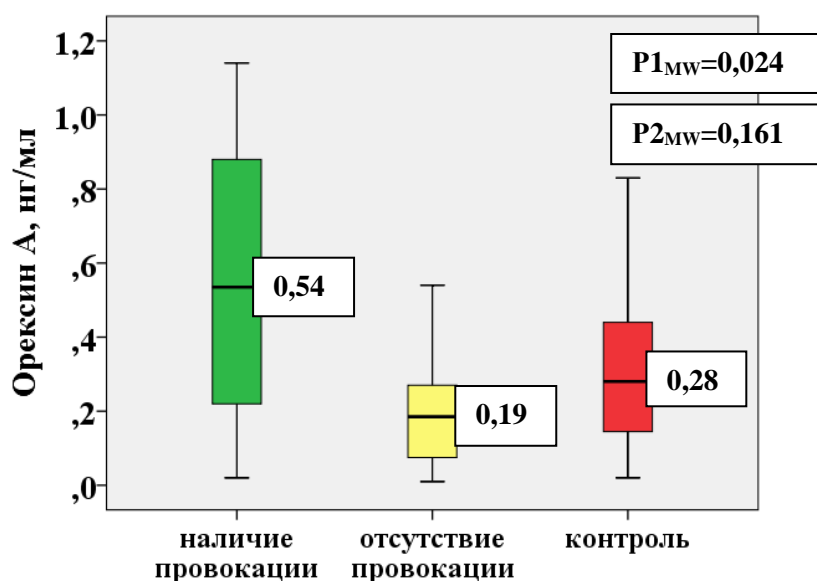


Рисунок 5.2.4- Сравнительный анализ уровня орексина А у больных мигренью в зависимости от наличия факта провокации приступа мигрени ограничением жидкости

Примечание: P1 значимость различий между показателями в группах больных с провокацией приступа мигрени ограничением жидкости и без такой провокации ; P2 значимость различий между показателями в группе больных с провокацией приступа мигрени ограничением жидкости и контрольной группой

Также уровень орексина А оказался существенно ниже у больных М,

испытывающих подавленность настроения («депрессию») в продромальном периоде, что подтверждает активацию орексинергических нейронов гипоталамуса в начальном этапе развития атаки М (рисунок 5.2.5)

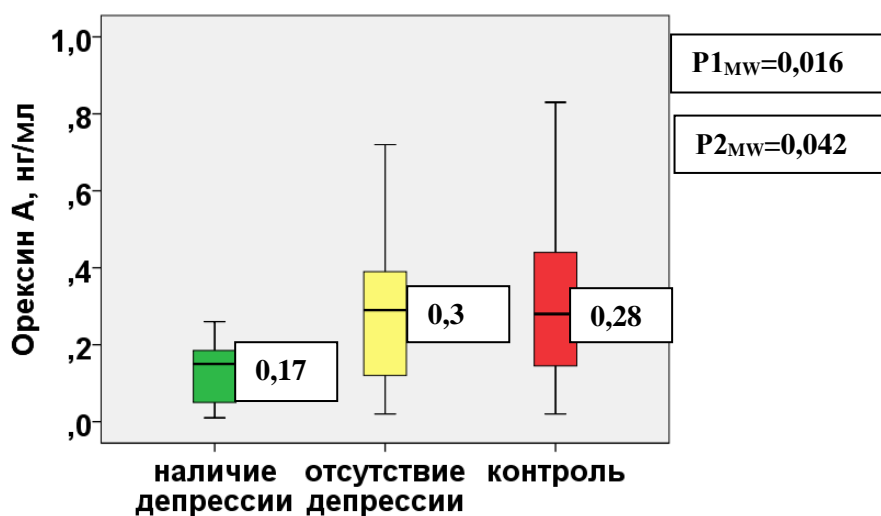


Рисунок 5.2.5 - Сравнительный анализ уровня орексина А у больных мигренью в зависимости от наличия депрессии в продроме

Примечание: P1 значимость различий между показателями в группах больных с наличием депрессии в продроме и без депрессии в продроме; P2 значимость различий между показателями в группе больных с наличием депрессии в продроме и контрольной группой

Последние годы активно обсуждается идея вовлечения орексинов в патогенез ФЗ ЖКТ с дисрегуляцией вдоль оси «мозг-кишечник», опосредованная угнетением их медиации, включая структуры ЛС, что может проявляться снижением фона настроения, а также угнетение секреторно-моторной функции кишечника. В связи с этим была оценена взаимосвязь уровня орексина А у больных М с интенсивностью внеприступного запора и твердого стула, что могло быть проявлением СРК с преобладанием запора (рисунок 5.2.6 и рисунок 5.2.7).



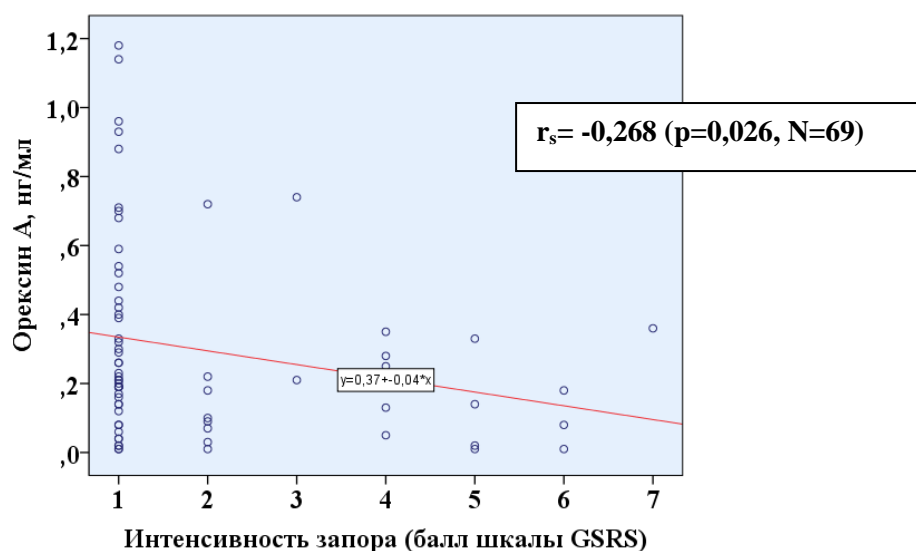


Рисунок 5.2.6 - Взаимосвязь между уровнем орексина А и интенсивностью межприступного запора у больных мигренью

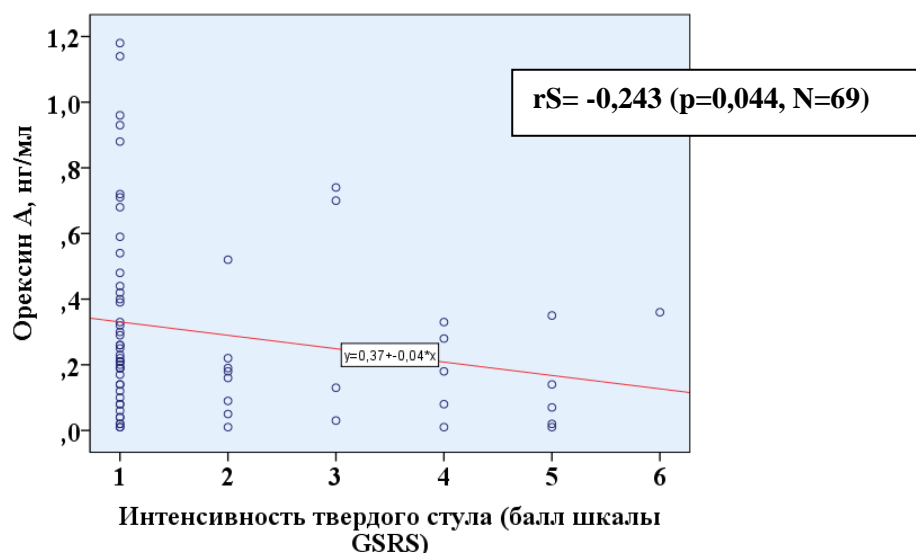


Рисунок 5.2.7 - Взаимосвязь между уровнем орексина А и интенсивностью твердого стула у больных мигренью

Обратная корреляционная связь указывала, что чем меньше был уровень орексина А, тем выше наблюдалась интенсивность этих расстройств.

Таким образом, уровень орексина А в группах пациентов в зависимости от вида и частоты мигренозных приступов, а также с группой контроля, не различался. Значимое снижение орексина А среди больных М с ассоциированной приступной абдоминальной болью относительно тех, которые абдоминальную боль не испытывали, а также группы контроля, показывает вовлечение орексина А

в болевую модуляцию. Существенное нарастание уровня орексина А в периферической крови среди больных М, у которых нерегулярный прием пищи и воды провоцировал мигренозный пароксизм (известно, что падение глюкозы стимулирует выработку орексинов), также может указывать на дисбаланс орексиновых механизмов в регулировании ноцицепции, с повышением восприимчивости нейронов к допороговым стимулам.

Кроме того, низкий уровень орексина А ассоциировался со сниженным фоном настроения, развивающимся в продромальном периоде мигренозного пароксизма, что может указывать на специфические гипоталамические механизмы в дополнение к многочисленным нейротрансмиттерам и нейромодуляторам в инициации приступов М.

Взаимосвязь уровня орексина А с интенсивностью межприступного запора и твердого стула у больных М подчеркивает возможную коморбидную связь между данной первичной цефалгией и ФЗ ЖКТ, опосредованную орексинергическими механизмами.

### **5.3 Дофамин в периферической крови**

Изучение показателей уровня дофамина показало значимое снижение его содержания в период между атаками М в сравнении с лицами контрольной группы. Однако медианы показателей в этих группах соответствовали нормальным значениям уровня дофамина в периферической крови (рисунок 5.3.1).

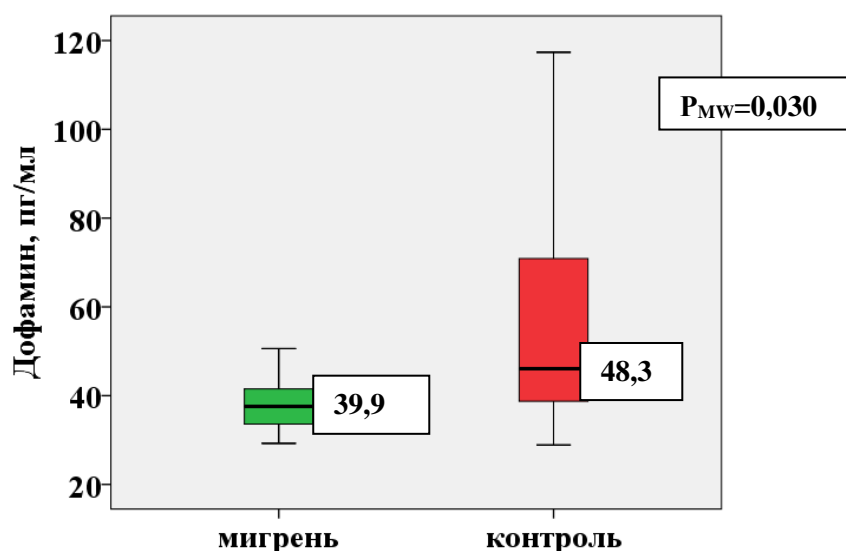


Рисунок 5.3.1 - Концентрация плазменного дофамина у больных мигренью в межприступный период и лиц контрольной группы

Уровень дофамина в группах пациентов, разделенных по виду и частоте мигренозных приступов, не отличался (данные приведены в таблице 5.3.1).

Таблица 5.3.1

Сравнительный анализ уровня дофамина среди больных мигренью в зависимости от вида и частоты мигренозных приступов

Показатель	Вся выборка, n=69	Вид мигрени в зависимости от наличия ауры, n=69			Вид мигрени в зависимости от частоты приступов и болевых дней, n=69		
		Мигрень без ауры, n=51	Мигрень с аурой, n=18	Значимость	Эпизодическая мигрень, n=33	Хроническая мигрень, n=36	Значимость
Дофамин плазмы, пг/мл, Me (95%)	39,9 (29,7...221)	39,6 (29,9...196,6)	41,5 (29,3...220,1)	$P_{Mw}=0,416$	39,6 (29,3...284,2)	41,1 (29,9...221,3)	$P_{Mw}=0,560$

Примечание:

1. Для характеристики выборки представлены медиана, 5 и 95 процентиля.
2.  $P_{Mw}$  - критерий Манна — Уитни.

В связи с вовлечением дофамина в развитие тошноты и рвоты, мы были особенно заинтересованы в изучении значений дофамина у больных М с ассоциированной приступной тошнотой, ее интенсивностью, многократной рвотой, а также при фенотипе с продромальной тошнотой (данные приведены на

рисунках 5.3.2-5.3.6).

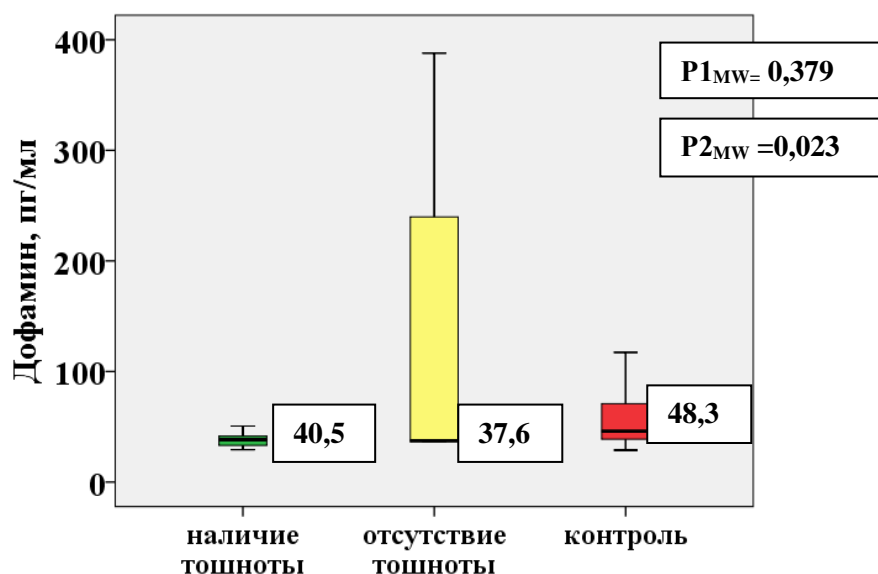


Рисунок 5.3.2 - Уровень дофамина в зависимости от наличия ассоциированной тошноты

Примечание: P1 значимость различий между показателями в группах больных с наличием приступной тошноты и без приступной тошноты; P2 значимость различий между показателями в группах больных с наличием приступной тошноты и контрольной группой

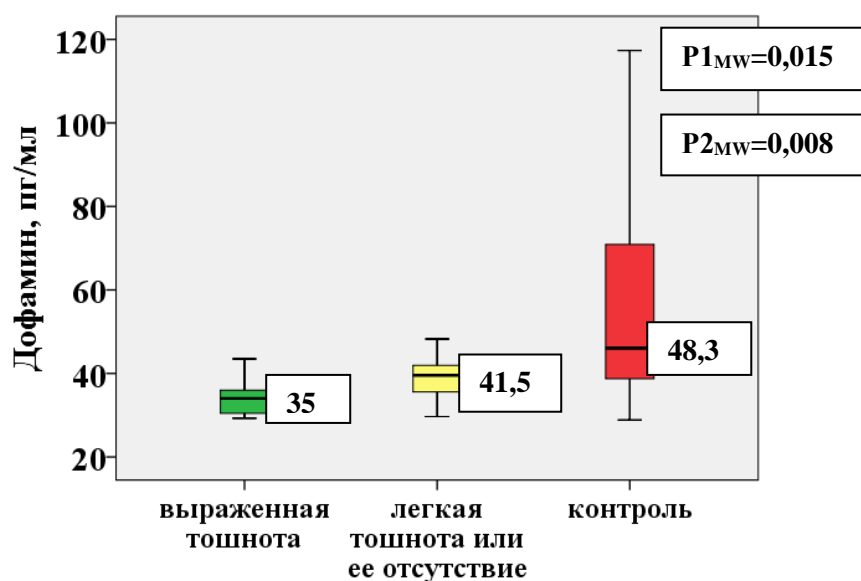


Рисунок 5.3.3 - Уровень дофамина в зависимости от интенсивности тошноты при приступе мигрени

Примечание: P1 значимость различий между показателями в группах больных с наличием интенсивной приступной тошноты и с легкой приступной тошнотой, а также ее отсутствием; P2 значимость различий между показателями в группах больных с наличием интенсивной приступной тошноты и контрольной группой

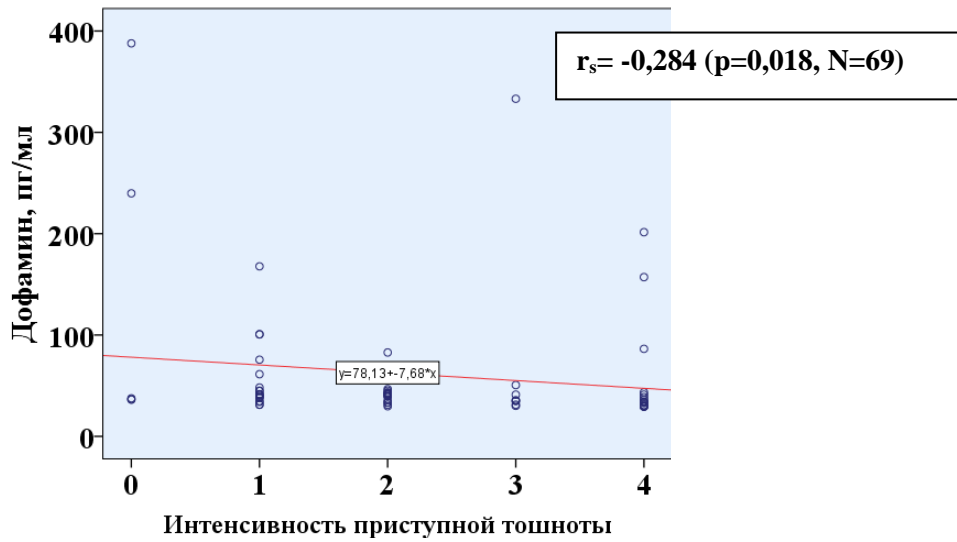


Рисунок 5.3.4 - Корреляционные связи показателей интенсивности приступной тошноты с уровнем дофамина крови у больных мигренью

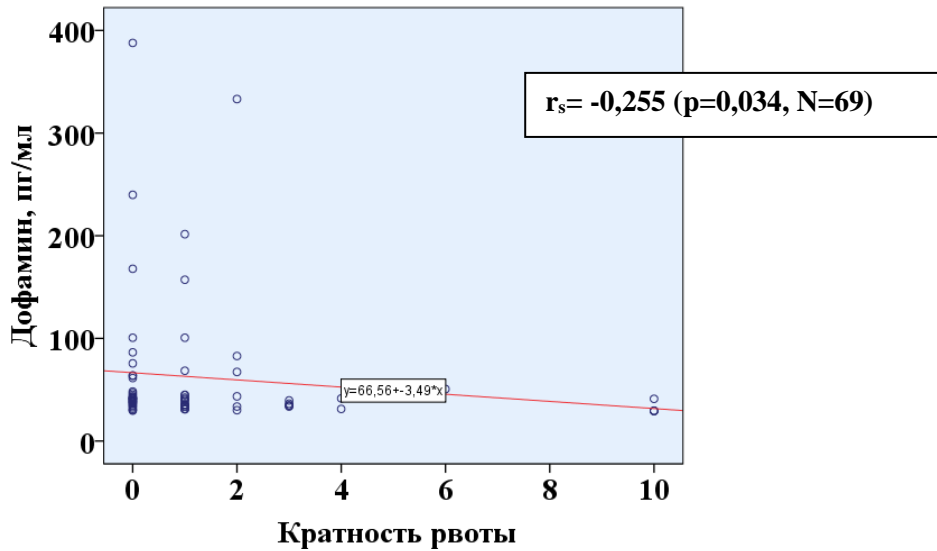


Рисунок 5.3.5 - Корреляционные связи кратности рвоты при приступе мигрени с уровнем дофамина крови

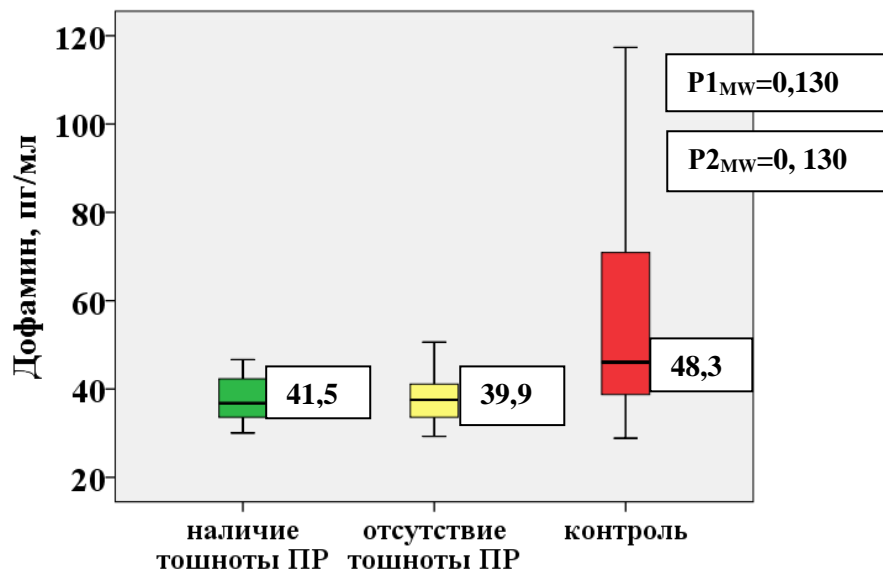


Рисунок 5.3.6 - Уровень дофамина в зависимости от наличия тошноты в продроме

Примечание: P1 значимость различий между показателями в группах больных с наличием тошноты в продроме и без таковой; P2 значимость различий между показателями в группе больных с наличием тошноты в продроме и контрольной группой

Уровень дофамина в крови среди больных М с ассоциированной тошнотой повышался не существенно, однако оставался значительно ниже лиц группы контроля. При этом у пациентов, испытывающих выраженную ассоциированную тошноту (оцененную по вербальной аналоговой шкале как сильная и очень сильная), показатели дофамина снижались значимо как относительно больных М, испытывающих легкую и умеренную ассоциированную тошноту, так и относительно контрольной группы. Анализируя корреляционные связи, была получена обратная взаимосвязь между интенсивностью тошноты, развивающейся при приступе, и кратностью приступной рвоты с уровнем дофамина в крови. Существенных различий уровня дофамина в зависимости от развития тошноты в продромальной фазе получено не было.

При изучении дофаминового обмена у больных, испытывающих ассоциированную аллодинию, наблюдались существенно более низкие показатели дофамина относительно контрольной группы. Однако в сравнении с пациентами без аллодинии разница оказалась не значимой (данные приведены на рисунке 5.3.7).

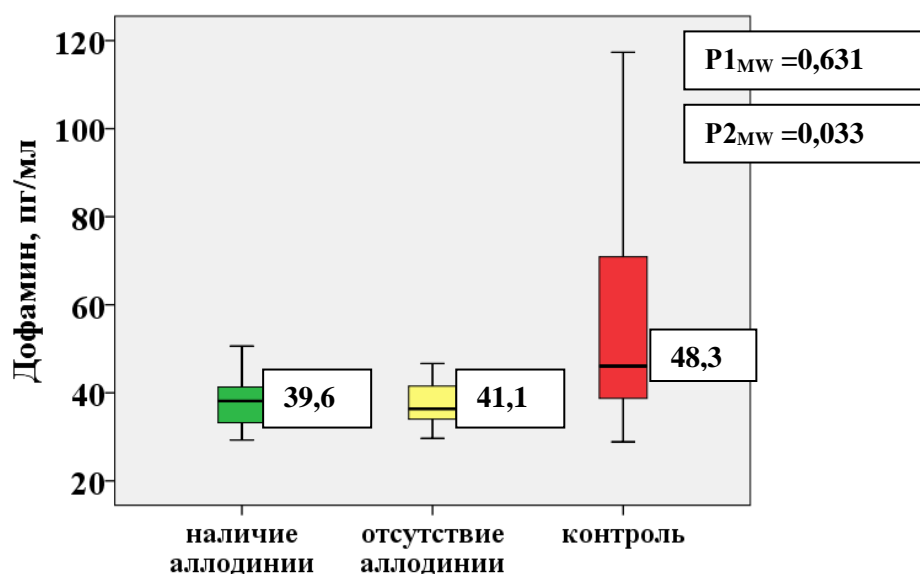


Рисунок 5.3.7 - Уровень дофамина в зависимости от наличия аллодинии при приступе

Примечание: P1 значимость различий между показателями в группах пациентов с наличием аллодинии и без таковой; P2 значимость различий между показателями в группах пациентов с наличием аллодинии и контрольной группой

Изучение уровня дофамина в зависимости от развития ЛИГБ у больных хронической М показало тенденцию к снижению содержания дофамина в крови относительно лиц группы контроля (данные приведены на рисунке 5.3.8).

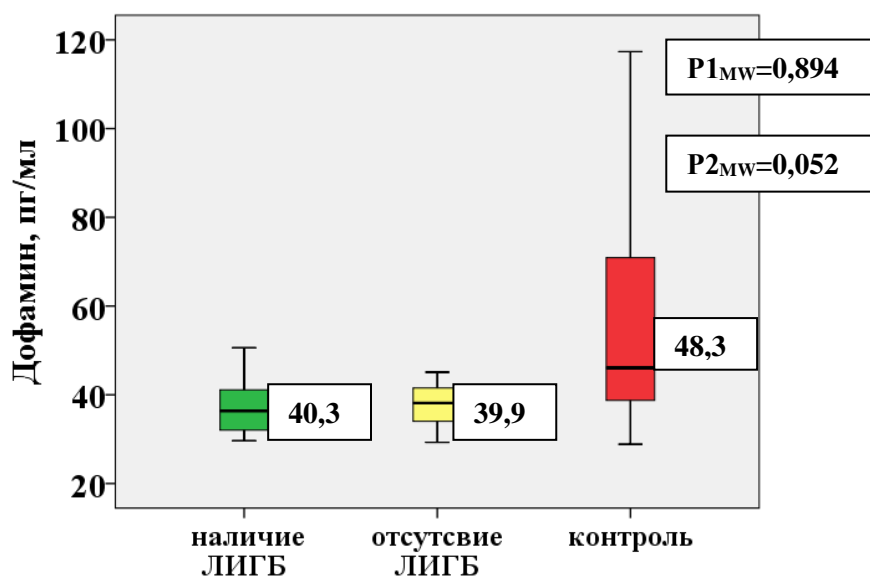


Рисунок 5.3.8 - Сравнительный анализ уровня дофамина среди пациентов в зависимости от наличия лекарственно индуцированной головной боли

Примечание: P1 значимость различий между показателями в группах пациентов с наличием ЛИГБ и без таковой; P2 значимость различий между показателями в группах пациентов с

наличием ЛИГБ и контрольной группой

Таким образом, изучение показателей уровня дофамина показало значимое снижение его содержания в период между атаками М в сравнении с лицами контрольной группы. У больных, испытывающих сильную и очень сильную ассоциированную тошноту, показатели дофамина снижались значимо как относительно больных М, испытывающих легкую и умеренную ассоциированную тошноту, так и относительно контрольной группы. Выявлена обратная взаимосвязь между интенсивностью тошноты, развивающейся при приступе, и кратности приступной рвоты с уровнем дофамина в крови. Среди больных с ассоциированной аллодинией наблюдались существенно более низкие показатели дофамина относительно контрольной группы. Таким образом, ассоциации выраженной тошноты и аллодинии с концентрацией дофамина предполагают сходную нейрохимическую природу развития этих симптомов и являются отражением центральной сенситизации.

#### **5.4 Фактор некроза опухоли альфа в периферической крови**

Изучение уровня цитокинов в сыворотке крови позволяет оценить активацию иммунной системы (М.И. Карпова, 2011). Концентрация сывороточного уровня ФНО- альфа у больных М в период между атаками существенно не различалась с лицами контрольной группы (рисунок 5.4.1).



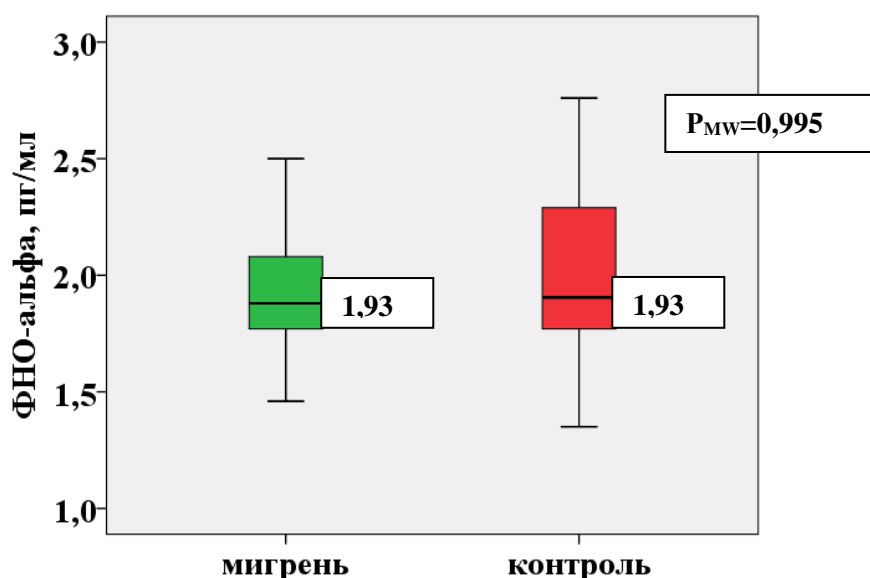


Рисунок 5.4.1 - Концентрация сывороточного уровня фактора некроза опухоли альфа у больных мигренью и группы контроля

Уровень ФНО-альфа в группах пациентов, разделенных по виду и частоте мигренозных приступов, также не отличался (данные приведены в таблице 5.4.1).

Таблица 5.4.1

Сравнительный анализ уровня ФНО-альфа среди больных мигренью в зависимости от вида и частоты мигренозных приступов

Показатель	Вся выборка, n=56	Вид мигрени в зависимости от наличия ауры, n=114			Вид мигрени в зависимости от частоты приступов и болевых дней, n=114		
		Мигрень без ауры, n=41	Мигрень с аурой, n=15	Значимость	Эпизодическая мигрень, n=26	Хроническая мигрень, n=30	Значимость
ФНО-альфа, пг/мл, Me (95%)	1,93 (1,55...3,2)	1,93 (1,52...3,16)	2,08 (1,62...3,72)	$P_{MW}=0,299$	1,91 (1,55...3,03)	1,93 (1,52...3,84)	$P_{MW}=0,548$

Примечание:

1. Для характеристики выборки представлены медиана, 5 и 95 процентиля.
2.  $P_{MW}$  - критерий Манна — Уитни.

При этом обнаружена положительная взаимосвязь между частотой атак М в месяц и уровнем ФНО-альфа (рисунок 5.4.2), что отражает участие иммунной системы в механизмах прогрессирования заболевания.

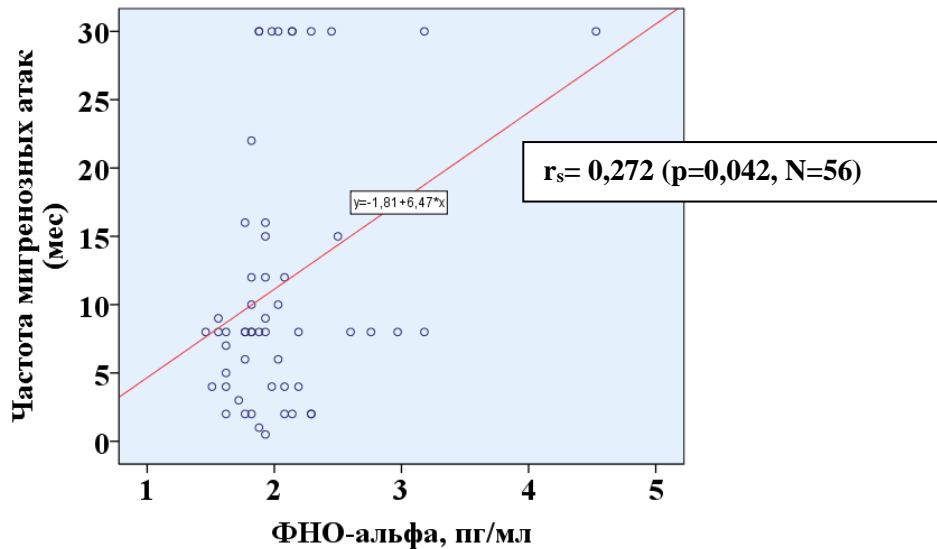


Рисунок 5.4.2 - Взаимосвязь между частотой атак мигрени в месяц и уровнем ФНО-альфа

Концентрация ФНО-альфа также значительно нарастала среди больных М, испытывающих приступную тошноту (данные приведены на рисунке 5.4.3).

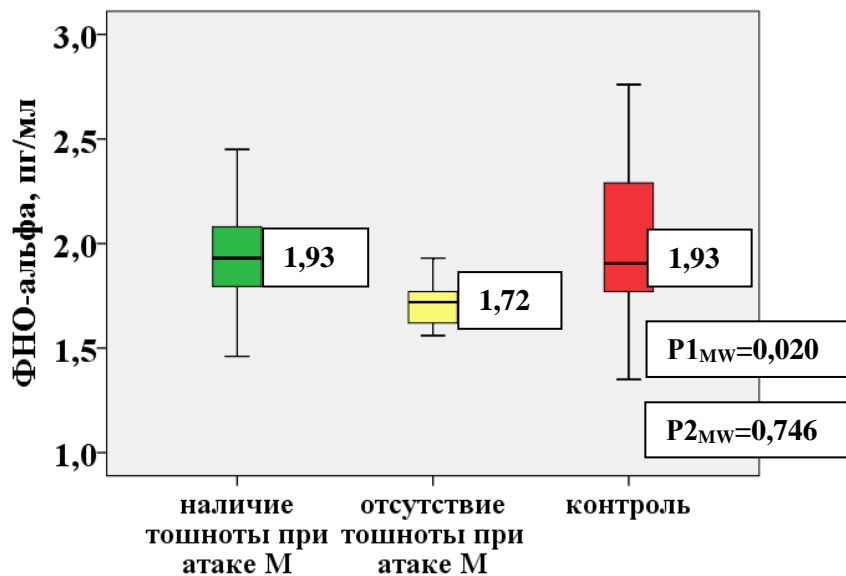


Рисунок 5.4.3 - Сравнительный анализ уровня ФНО-альфа среди больных мигренью в зависимости от наличия тошноты при атаке мигрени

Примечание: P1 значимость различий между показателями в группах пациентов с наличием тошноты при атаке М и без таковой; P2 значимость различий между показателями в группах пациентов с наличием тошноты при атаке М и контрольной группой

Уровень ФНО-альфа оказался существенно выше среди пациентов с М с сопутствующей Нр-инфекцией (Рисунок 5.4.4).

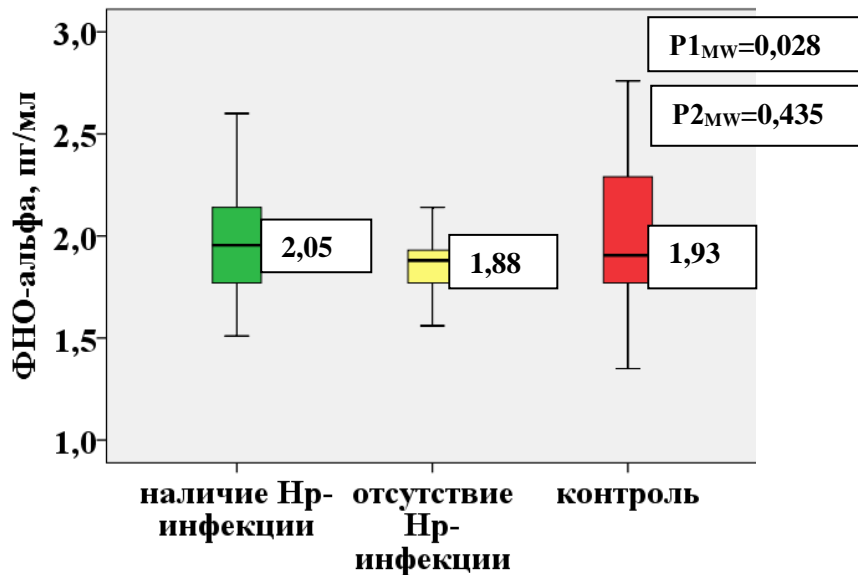


Рисунок 5.4.4- Сравнительный анализ уровня ФНО среди больных мигренью в зависимости от наличия Нр-инфекции

Примечание: P1 значимость различий между показателями в группах пациентов с наличием Нр-инфекции и без таковой; P2 значимость различий между показателями в группах пациентов с наличием Нр-инфекции и контрольной группой

Таким образом, не было обнаружено существенных различий между уровнем ФНО-альфа среди больных М в зависимости от вида и частоты болевых дней, а также в сравнении с контрольной группой. При этом его уровень положительно коррелировал с частотой мигренозных атак, что отражает его ноциогенные эффекты. Кроме того, содержание данного цитокина оказалось существенно выше среди больных с фенотипом М с ассоциированной тошнотой, что, возможно, является лабораторным коррелятом центральной сенситизации и тяжести М. Также, уровень ФНО-альфа повышался при наличии сопутствующего хеликобактерного инфицирования слизистой оболочки желудка, что может отражать системную иммунную активацию. Изменение сывороточного уровня ФНО-альфа указывает на вовлечение иммунных механизмов, возможно, лежащих в основе коморбидности М с гастроинтестинальной патологией, а также ассоциированных с нарастанием тяжести течения этой первичной цефалгии.

## ГЛАВА 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разнообразие клинической картины М во многом определяется сопутствующими болевому приступу желудочно-кишечными симптомами, в том числе симптомами пищеводной, желудочной и кишечной диспепсии. При этом корреляционные взаимосвязи большинства гастроинтестинальных симптомов, развивающихся при атаке М и в межприступном периоде, вероятно, указывают на общность механизмов развития М и патологии ЖКТ. В связи с этим изучение сопутствующих заболеваний пищеварительной системы у больных, страдающих мигренозными головными болями, позволило несколько расширить представление об особенностях формирования фенотипа М. У всех пациентов изученной выборки выявлены при обследовании ЖКТ различные клинические, инструментальные и морфологические изменения. Хронический гастрит обнаружен у 100% больных, из них инфицированность *Helicobacter pylori* – у 51,8%. Другая патология пищеварительной системы выявлена у 89,5% человек. Высокая частота и разнообразие заболеваний ЖКТ с тенденцией к нарастанию некоторых нозологий при хронизации М, худшее качество жизни больных сочетанной патологией со взаимной клинической аггравацией, показанные в исследовании, требуют более пристального внимания к данной категории пациентов.

Значительную долю патологии пищеварительной системы составили ФЗ ЖКТ при частом сочетании с неэрозивной ГЭРБ. Неэрозивная ГЭРБ встречалась у 48% пациентов, независимо от вида М. Истинная распространённость заболевания в мировой популяции неизвестна, что связано с большой вариабельностью клинических симптомов (В.Т. Ивашкин, 2016). Исследования, проведенные в Европе и США, а также российские исследования показали, что 20-25% населения страдают симптомами ГЭРБ. Следует отметить, что у 21,3% диагноз ГЭРБ выставлялся впервые. Важным моментом, заслуживающим упоминания, является прием ингибиторов протонной помпы: ни один пациент

исследуемой выборки не принимал препараты этой группы постоянно и 37,7% отметили периодический прием данных лекарственных средств. Пациенты, страдающие М и ГЭРБ, отличались существенно худшим качеством жизни. Выявленная взаимосвязь изжоги, развивающейся в межприступном периоде, с возрастом пациентов, вероятно, отражает эпидемиологические особенности ГЭРБ. У части больных повышение внутрибрюшного давления могло способствовать возникновению гастроэзофагеального рефлюкса, что нашло отражение в положительной корреляционной связи изжоги с индексом массы тела. Интенсивность внеприступной изжоги оказалась взаимосвязана с развитием изжоги при приступе М. Изжога, также как и отрыжка, ассоциировались исключительно с болевой фазой атаки М (7% пациентов). Согласно современным представлениям ключевую роль в регуляции двигательной функции верхних отделов пищеварительного тракта играют серотонин и дофамин (И.В. Маев, 2012). Дисфункция нейромедиаторных систем вдоль оси «мозг-кишечник» может лежать в основе коморбидности М и ГЭРБ с утяжелением клинических проявлений и снижением качества жизни пациентов.

Надо заметить, что пациенты, как правило, имели сочетание эндоскопически негативной ГЭРБ и ФЗ ЖКТ (n=38, 33,3% обследованных больных), с точки зрения современных подходов, называемое «overlap» синдромом, свидетельствует о единых патофизиологических механизмах развития. ФЗ ЖКТ встречались одинаково часто при любом виде М и существенно не оказывали влияние на ее течение. С наибольшей частотой встречались ФД (53,5%) и СРК (35,1%). По данным V. Stanghellini et al. (2016), от ФД страдают 10-30 % населения в мире, а распространенность СРК составляет 11,2%. При этом встречаемость ФЗ ЖКТ увеличивается практически вдвое среди женщин молодого возраста, что, возможно, является одной из возможных причин высокой частоты обнаружения данных заболеваний среди исследуемой выборки. Частота синдрома хронической тошноты и рвоты среди обследованных составила 3,5%, а функциональное расстройство желчного пузыря диагностировано 2,6%. Встречаемость этих заболеваний в России и мире неизвестна. Есть указания

некоторых авторов (V. Stanghellini et al., 2016), что частота синдрома хронической тошноты, вероятно, должна быть меньшей, чем ФД, а среди лиц, не имеющих ультразвуковых признаков ЖКБ, с сохраненным жёлчным пузырём билиарная боль отмечается у 7,6% мужчин и 20,7% женщин (В.Т. Ивашкин, 2016).

Фенотип М при сочетании с ФЗ ЖКТ отличался выраженными психосоциальными расстройствами пациентов, отражающими более высокий уровень депрессии, тревоги, восприятия жизненных событий стрессовыми, а также использованием неадаптивных стратегий совладания с тяжелыми жизненными ситуациями и стрессами, что подчеркивает универсальную биопсихосоциальную основу боли.

Особенно четко прослеживалась связь психологических проблем (тревоги, депрессии, уровня восприятия событий стрессовыми), а также алекситимии с синдромом внеприступной абдоминальной боли. Боль в животе между атаками М имели 87,7% пациентов и в большинстве случаев она была связана с ФД и СРК. Интенсивность межприступной боли в животе оказалась выше при М без ауры, чем при М с аурой. Важным фактом явилась ассоциация абдоминальной боли в межприступном периоде с более тяжелым фенотипом М: с большей частотой болевых дней и хронизацией М, наличием аллодинии и нарастанием дезадаптации больных. Также отмечалась взаимосвязь интенсивности боли в животе во время и вне приступа.

Развитие абдоминальной боли в болевой фазе М отметили 11,4% пациентов, при этом медиана интенсивности ассоциированной боли в животе составила 3 балла (из 10 возможных), а продолжительности - 24 часа. Абдоминальная боль как ассоциированный с приступом симптом была четко привязана к болевой фазе приступа. Ни в одном случае она не развивалась в продроме и, как правило, возникала при достижении головной болью своей максимальной интенсивности, лишь у 1 (0,9%) больного сохранялась в постдроме. Обнаруженная в исследовании высокая встречаемость определенных пищевых продуктов в качестве провокаторов мигренозного приступа, среди тех, кто страдает от ассоциированной абдоминальной боли, может указывать на

возможность запуска атаки М из ЖКТ.

С приступной абдоминальной болью оказалась ассоциирована также диарея, развитие которой при атаке М отметили 12,3% пациентов, в 57% случаев из них число дефекаций превысило 3 раза. Значимых различий развития диареи при приступе М в зависимости от вида мигренозных пароксизмов и их частоты получено не было. Наличие и интенсивность диареи, развивающейся в межприступном периоде, обнаружена выше среди больных с ассоциированной диареей, что, вероятно, также является отражением единых патофизиологических механизмов коморбидной связи симптомов, развивающихся при приступе М и в межприступном периоде.

Ось "мозг - кишечник" является двунаправленной системой нейрогуморальной коммуникации мозга и кишечника, которая непрерывно сигнализирует гомеостатическую информацию о физиологическом состоянии организма. В нормальных физиологических условиях, большинство interoцептивных кишечных сигналов мозг сознательно не воспринимает. Информация о просветном содержании пищеварительного тракта, процессах, регулирующих переваривание и всасывание, собирается по внутренним и внешним афферентным нервам. Сенсорные нейроны энтеральной нервной системы активируют местные реакции. Внешние афферентные нервы передают сенсорную информацию в спинной мозг или ствол головного мозга для дальнейшей обработки и интеграции через блуждающий нерв и спинальные афференты. Клеточные тела вагусных афферентов находятся в узелковой ганглии и в основном проектируются на ядро одиночного тракта. Ваговагальные рефлексы приводят к стимуляции вагальных эфферентов в дорсальном двигательном ядре блуждающего нерва. Спинальные афференты имеют клеточные тела в спинальных ганглиях задних корешков груднопоясничных и пояснично-крестцовых сегментов спинного мозга и отправляют информацию также в ствол головного мозга. В головном мозге висцеральные афферентные interoцептивные сигналы обрабатываются в гомеостатической афферентной сети (сенсорные ядра ствола головного мозга, таламус, задняя островковая доля), интегрированы с

эмоционально - возбуждаемыми регионами (голубоватое пятно, миндалина, подколенная передняя часть поясной извилины коры головного мозга), и корковыми (префронтальная кора и передняя островковая доля, перигенуальная передняя поясная кора головного мозга) нейрокругами. Основные регионы этих модулирующих цепей имеют проекции по принципу "сверху вниз" в стволовые области мозга, такие как околотоводопроводное серое вещество и ростральный вентролатеральный продолговатый мозг, которые, в свою очередь, отправляют нисходящие проекции на задние рога спинного мозга, где болевая трансмиссия модулируется (убывающая регулирующая система). Дисфункция этих эндогенных модулирующих систем, психологические процессы и дистресс могут позволить физиологическим (невредоносным) стимулам, восприниматься как болезненные (висцеральная гиперчувствительность), которые могут приводить к хронической висцеральной боли и / или дискомфорту, формирующими клиническую основу ФЗ ЖКТ. "Эмоциональная моторная система" состоит из подкорковых узлов эмоционально-возбуждающей схемы (гипоталамус, миндалина и околотоводопроводное серое вещество) и играет также ключевую роль в моторике ЖКТ. Кроме того, местно, наличие питательных веществ в пищеварительном тракте также модулирует его моторную и барьерную функцию (включая секрецию и поглощение), а также чувствительность. Реакция на еду во многом вызвана стимуляцией кишечных рецепторов и активацией нейрогуморальных путей. Некоторые кишечные рецепторы являются специфичными для питательных веществ. Как правило, пищеварительная реакция на еду также включает в себя когнитивно-эмоциональный компонент с приятным ощущением сытости и пищеварительного благополучия. Микробиота кишечника также входит в структуру двунаправленной связи с мозгом через нейронные, эндокринные и иммунные пути со значительными последствиями поведенческих расстройств, включая тревогу, депрессию и когнитивные расстройства, а также хроническую висцеральную боль (L. V. Oudenhove et al., 2016; G. Voeckxstaens et al., 2016). Подобная модель объясняет возможность влияния пролонгированной стимуляции внутрикишечными факторами (диета, микробиота) с сенситизацией первичных



афферентов на активность структур мозга. Так, обнаруженная в исследовании высокая встречаемость определенных пищевых продуктов в качестве провокаторов мигренозного приступа, может указывать на возможность запуска атаки из ЖКТ. С другой стороны, дисфункция нервных центров создает условия для повышенной восприимчивости к стимулам, исходящим из ЖКТ, а гипервозбудимость головного мозга, лежащая в основе М, может создать условия для формирования гастроинтестинальных нарушений. Нейрохимическая основа этих взаимных влияний сложна и многообразна, однако, по мнению большинства исследователей, ключевое значение в кооперации «мозг-кишка» имеет серотонинергическая система.

Концентрация сывороточного серотонина обнаружена значимо низкой в период между атаками М в сравнении с лицами контрольной группы, что отражает хроническую гипофункцию серотонинергической системы больных М, описанную многими исследователями. Кроме того, обратная корреляционная взаимозависимость между уровнем серотонина и степенью медикаментозной зависимости от анальгетиков подчеркивает серотонинергическую дисрегуляцию ядер ствола головного мозга и таламуса со структурами лимбической системы и корковыми регионами, дополняя вклад данной нейромедиаторной дисфункции в прогрессирование М до хронической ее формы. Существенные альтерации концентрации сывороточного серотонина среди больных, страдающих М и ФЗ ЖКТ, указывают на общность хронической серотонинергической гипофункции, лежащей в основе патогенетических механизмов эндогенной болевой модуляции и дисмоторики ЖКТ.

Помимо нарушенного серотонинового обмена в оси «мозг-кишечник», последнее десятилетие активно обсуждается орексинергическая система в регуляции болевой трансмиссии и желудочно-кишечной моторики.

Так значимое снижение орексина А среди больных М с ассоциированной приступной абдоминальной болью относительно тех, которые абдоминальную боль не испытывали, а также группы контроля, показало вовлечение орексина А в болевую модуляцию. Существенное нарастание уровня орексина А в

периферической крови среди больных М, у которых нерегулярный прием пищи и воды провоцировал мигренозный пароксизм, также может указывать на дисбаланс орексиновых механизмов в регулировании ноцицепции, с повышением восприимчивости нейронов к допороговым стимулам. Кроме того, низкий уровень орексина А ассоциировался со сниженным фоном настроения, развивающимся в продромальном периоде мигренозного пароксизма, что может указывать на специфические гипоталамические механизмы в инициации приступов М.

Взаимосвязь уровня орексина А с интенсивностью межприступного запора и твердого стула у больных М подчеркивает возможную коморбидную связь между данной первичной цефалгией и ФЗ ЖКТ, опосредованную орексинергическими механизмами.

Другим часто встречаемым внеприступным симптомом явилась тошнота, беспокоившая 57,9% больных, и ее интенсивность повышалась при хронической М. Частота развития межприступной тошноты также ассоциировалась с большей степенью дезадаптации пациентов. Среди сопутствующих заболеваний ЖКТ чаще встречались функциональные, такие как ФД, СРК и синдром хронической тошноты и рвоты. Надо заметить, что мы встретили определенные трудности в диагностике синдрома хронической тошноты и рвоты среди пациентов, страдающих М, особенно эпизодической М с высокой частотой атак и хронической ее формой. С позиции Римских IV рекомендаций сложно разграничить симптом выраженной тошноты, возникающий при приступе М, с проявлением синдрома хронической тошноты и рвоты. В таком случае, нам приходилось диагностировать синдром хронической тошноты и рвоты, если пациент сообщал об отсутствии четкой зависимости между развитием тошноты и головной боли. Симптом рвоты, развивающийся вне мигренозного приступа, не встретился ни у одного пациента нашей выборки. Следует также отметить, что 46,8% (n=22) пациенток принимали комбинированные оральные контрацептивы, и все больные имели опыт приема НПВП, однако временную зависимость развития тошноты от приема этих препаратов проследить не удалось. Обнаружены положительные корреляционные связи между интенсивностью тошноты в

межприступный период и частотой атак М, числом болевых дней в месяц, а также с тяжестью социально-бытовой адаптации больных по MIDAS. Кроме того, прослеживалась взаимозависимость между интенсивностью тошноты в межприступный период М и уровнем депрессии и тревоги.

Развитие тошноты при мигренозном приступе отметили 92% пациента. При этом сильную и очень сильную интенсивность тошноты описали 40% больных. Особенностью тошноты явилось ее развитие до достижения максимальной интенсивности головной боли (выявлено в 50,9% случаях), о тошноте в продроме сообщили 14% человек. Предполагается, что тошнота при М имеет нейрогенное происхождение. Группа ученых в 2014 году при исследовании головного мозга больным М с помощью позитронно-эмиссионной томографии, испытывающих тошноту в продроме (F. N. Maniyar et al., 2014), обнаружила активацию ростральной дорсальной части продолговатого мозга и околотоводопроводного серого вещества. Возможно, появление тошноты в фазу продромы и ее нарастание еще до развития максимальной головной боли указывает на возможность дополнительных механизмов инициации приступа и имеет клиническое отражение в виде аггравации М. Длительность тошноты при приступе нарастала с мигренозным стажем, с увеличением частоты атак и количества болевых дней, а также с продолжительностью приступа М. При М без ауры длительность тошноты и частота ее развития в продромальную фазу оказались значимо выше в сравнении с М с аурой, однако рвота чаще встречалась при М с аурой. При хронической М в сравнении с эпизодической были существенно выше частота развития тошноты в продромальную фазу и ее продолжительность. Выявлено, что раннее развитие тошноты ассоциировано с более продолжительной тошнотой в болевую фазу, высокой частотой болевых дней в месяц, значительной дезадаптацией пациентов. Кроме того, у этих больных значительно чаще (в 2 раза) имелась аллодиния. Одно из предположений, объясняющее подобную закономерность – развитие сенситизации не только в тригеминальном ядре, но и в других структурах ствола, в частности, в ядре одиночного пути. Надо заметить, частота сопутствующих заболеваний ЖКТ не различалась у больных, испытывающих тошноту в продроме

и у пациентов без данного симптома.

При изучении показателей уровня дофамина у больных, испытывающих сильную и очень сильную ассоциированную тошноту, медианы этого нейромедиатора снижались значимо как относительно больных М, испытывающих легкую и умеренную ассоциированную тошноту, так и относительно контрольной группы. Выявлена обратная взаимосвязь между интенсивностью тошноты, развивающейся при приступе, и частоты приступной рвоты с уровнем дофамина в крови. Также среди больных с ассоциированной аллодинией наблюдались существенно более низкие показатели дофамина относительно контрольной группы. Полученные ассоциации выраженной тошноты и аллодинии с концентрацией дофамина предполагают сходную нейрохимическую природу развития этих симптомов и являются отражением центральной сенситизации. Таким образом, тошнота имеет, вероятно, собственные патологические механизмы.

Кроме того, уровень цитокина ФНО-альфа обнаружен существенно выше среди пациентов с фенотипом М с ассоциированной тошнотой, что, возможно, также может являться лабораторным коррелятом центральной сенситизации и тяжести М. Его уровень положительно коррелировал с частотой мигренозных атак, что отражает ноциогенные эффекты данного цитокина.

Вовлечение системных иммунных механизмов может являться еще одним патогенетическим звеном, лежащим в основе коморбидности М с патологией пищеварительной системы, а также ассоциированным с нарастанием тяжести течения этой первичной цефалгии. Уровень ФНО-альфа повышался при наличии сопутствующего хеликобактерного инфицирования слизистой оболочки желудка. Инфицированность *Helicobacter pylori*, как ведущий фактор развития гастрита, среди пациентов изученной группы составила 51,8%. Малое количество пролеченных больных не позволило нам оценить влияние *Helicobacter pylori*-инфекции на течение М. Частота развития эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК среди пациентов, страдающих М, составила 18,4%. При анализе частоты основных факторов развития эрозивно-язвенных гастродуоденопатий у больных

различным видом М не выявлено различий в инфицированности *H. pylori* и курении. Отмечена закономерно большая частота приема НПВП при М без ауры и хронической М, что привлекает внимание к этой категории больных в связи с потенциальным риском развития НПВП-гастропатии. Гастродуоденопатии диагностировались с одинаковой частотой у больных различным видом М. Следует отметить, что ЯБ желудка встречалась только у больных хронической М. Клиническими особенностями больных с сочетанием первичной цефалгии и ЯБ являлись более выраженная интенсивность абдоминальной боли и изжоги. В целом больные с сочетанной патологией были значимо старше. *H. pylori*-инфекция и курение встречались с одинаковой частотой как у пациентов с ЯБ, так и без. Подробный анализ особенностей приема НПВП показал, что больные ЯБ не отличались по виду и длительности приема анальгетиков, но использовали их существенно чаще: в этой группе более трети пациентов принимали НПВП 5 и более дней в неделю. Полученные данные подтверждают важную роль НПВП в генезе эрозивно-язвенных гастропатий у больных М. Нарастающий дефицит серотонина на уровне его периферических транспортных систем, среди пациентов с сочетанием М и ЯБ, возможно, является значимым патогенетическим механизмом, предрасполагающим к коморбидности и аггравации данных заболеваний. Центральное серотонин обладает антиноцицептивными свойствами, дефицит серотонинергических механизмов ассоциирован с более тяжелым течением и учащением болевых дней при ряде цефалгий, в том числе М. На уровне ЖКТ серотонин, высвобожденный энтерохромафинными клетками, модулирует пищеварительные рефлексy, а также посылает сигналы в ЦНС через вагальные и спинальные афференты. Местно серотонин способствует синтезу простагландинов путем усиления активности циклооксигеназы, которая, в свою очередь, стимулирует местный кровоток и помогает в секреции слизи. Слизь также обеспечивает барьерную функцию для микроорганизмов и их токсинов. Кроме того, слизь способна действовать как антиоксидант и поэтому может уменьшить повреждение слизистой оболочки, опосредуемое свободными радикалами. Таким образом, серотонинергическая дисфункция может лежать в

основе нарушения «мозг-кишечник» взаимодействия.

Выявлены особенности фенотипа М при сочетании ее с ЯБ. Больные данной группы страдают более тяжелой цефалгией: у них выше количество болевых дней и частота возврата головной боли в первые сутки приступа. Доля больных с развитием вторичной ЛИГБ оказалась значимо выше среди больных М и ЯБ. Качество жизни таких пациентов снижено как в физическом, так и в социальном функционировании, в сравнении с больными М без ЯБ.

Для оценки влияния патологии ЖКТ была рассчитана математическая модель прогноза развития хронической М у взрослых больных с учетом гастроинтестинальных нарушений. Дискриминантный анализ показал, что наибольшее влияние на разделение пациентов по группам эпизодической и хронической М оказывали раннее развитие тошноты, ее интенсивность в продромальном и постдромальном периодах, а также длительность тошноты, сопровождающей мигренозную головную боль. Среди других предикторов развития тяжелого течения М выявлены наличие и интенсивность приступной тошноты, развитие рвоты и ее кратность, ассоциированная с головной болью абдоминальная боль, наличие и интенсивность тошноты и боль в животе в период между атаками М, верификация ЯБ желудка. Существенный негативный вклад вносил клинико-психологический профиль личности с высоким уровнем восприятия событий стрессовыми.

Таким образом, желудочно-кишечные симптомы и заболевания пищеварительной системы вносят существенный вклад в формирование клинической гетерогенности М и сопряжены с более тяжелым ее фенотипом. Взаимосвязи гастроинтестинальных симптомов, развивающихся при мигренозной атаке и в межприступный ее период, указывают на общность патофизиологических механизмов М и патологии ЖКТ с задействованием кишечно-мозговой оси.

## ВЫВОДЫ

1. Наличие функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта у больных мигренью сопряжено с высоким уровнем депрессии, тревоги, восприятия жизненных событий стрессовыми и использованием неадаптивных стратегий совладания с тяжелыми жизненными ситуациями и стрессами. Язвенная болезнь желудка ассоциирована с хронической мигренью и более существенным серотонинергическим дефицитом. Клинические особенности сочетания мигрени и язвенной болезни желудка включают более тяжелое течение и худшее качество жизни. Основным ulcerогенным фактором является прием нестероидных противовоспалительных препаратов 5 и более раз в неделю.

2. Раннее развитие тошноты, ее интенсивность и длительность при приступе значительно влияет на тяжесть мигрени: увеличивается частота атак и количество болевых дней, нарастает продолжительность приступа, чаще развивается аллодиния, значительно повышается социально-бытовая дезадаптация. Внеприступная абдоминальная боль и тошнота связаны с более тяжелым фенотипом мигрени: с большой частотой болевых дней и хронизацией цефалгии, наличием аллодинии и нарастанием дезадаптации больных, уровнем депрессии и тревоги.

3. Клиническая гетерогенность мигрени во многом определяется ассоциированными желудочно-кишечными симптомами и коморбидной патологией пищеварительной системы. Взаимосвязи абдоминальной боли, тошноты, изжоги с отрыжкой и диареи, развивающихся при приступе мигрени и вне ее атаки, указывают на коморбидность мигрени и заболеваний желудочно-кишечного тракта, формирующуюся при участии ряда нейромедиаторов, нейропептидов и цитокинов, в частности, серотонина, дофамина, орексина А, фактора некроза опухолей альфа.

4. Среди предикторов развития хронической мигрени важное значение имеют наличие и интенсивность тошноты в продроме, ее продолжительность и

выраженность при мигренозной атаке, кратность рвоты, развитие ассоциированной с цефалгией абдоминальной боли, наличие и интенсивность тошноты и боли в животе в период между атаками мигрени, развитие сопутствующей язвенной болезни желудка, клинико-психологические особенности личности с высоким уровнем восприятия событий стрессовыми.



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При сборе анамнестических данных у больных мигренью необходимо учитывать высокую частоту сопутствующих заболеваний пищеварительной системы, способствующих хронизации и ухудшению качества жизни таких пациентов. При сочетании с ФЗ ЖКТ следует обращать внимание на особенности психологического профиля, такие как высокий уровень депрессии, тревоги, худшее восприятие жизненных событий стрессовыми, а также использование неадаптивных стратегий совладания с тяжелыми жизненными ситуациями и стрессами, коррекция которых является необходимым компонентом комплекса лечебных мероприятий.

2. Больные хронической М, принимающие с целью купирования атак НПВП 5 раз и более в неделю, независимо от вида анальгетика и длительности его приема, имеют высокий риск развития ЯБ желудка. В то же время, развитие ЯБ желудка является предиктором хронизации М. Клиническими особенностями ЯБ у больных М являются интенсивная абдоминальная боль и изжога. Пациенты данной группы нуждаются в дополнительной лечебно-диагностической помощи гастроэнтеролога.

3. При изучении клинических особенностей мигренозного приступа необходимо обращать внимание на раннее развитие тошноты, ее интенсивность и продолжительность, а также кратность рвоты, способных самостоятельно ухудшать профессиональную и социально-бытовую дезадаптацию пациентов, и способствовать хронизации М. Развитие данных симптомов у пациента, страдающего эпизодической М, должно быть дополнительным аргументом к более активному превентивному лечению с целью снижения риска трансформации в хроническую М.

4. При развитии абдоминальной боли во время мигренозной атаки необходим тщательный анализ триггерных пищевых факторов. Высокая встречаемость определенных пищевых продуктов в качестве провокаторов мигренозного приступа, среди тех, кто страдает от ассоциированной боли в животе, может указывать на возможность запуска атаки М из ЖКТ.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Азимова, Ю.Э. Фундаментальные аспекты боли / Ю.Э. Азимова, М.И. Мещерина А.В. Сергеев и др. // Российский журнал боли. – 2011. – Т. 2, № 31. – С. 8-20.
2. Ахмадеева, Л.Р. Боль как междисциплинарная проблема от периода новорожденности до пожилого возраста / Л.Р. Ахмадеева Л.Р., Э.Н. Ахмадеева, Б.А. Вейцман и др. // Практическая медицина. – 2013. – Т. 1 (66). – С. 70-74.
3. Ахмадеева, Л.Р. Первичные цефалгии: гиподиагностика в неврологическом стационаре, на амбулаторном этапе, дефекты ведения / Л.Р. Ахмадеева, Х.П. Дервянко // Российский журнал боли. – 2017. – Т. 1, № 52. – С. 15-16.
4. Ахмадзянова, А.Р. Влияние мигрени на трудоспособность и повседневную активность / А.Р. Ахмадзянова, Э.Х. Алиева, Т.В. Байдина // Исследование различных направлений современной науки: VIII международная научно-практическая конференция. – Астрахань: Изд-во Научный центр "Олимп", 2016. - – С. 95-98.
5. Бастриков, О.Ю. Ассоциация структурно-функциональных показателей сердца и психоэмоциональных факторов у больных язвенной болезнью 12-перстной кишки / О.Ю. Бастриков, А.И. Долгушина, Н.В. Смагина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. - № 11 (111). – С. 25-29.
6. Бельская, Г.Н. Редкий вариант первичной головной боли: случай из практики / Г.Н. Бельская, С.Б. Степанова, Д.А. Сергиенко [и др.] // Российский журнал боли. – 2016. – Т. 2, № 50. – С. 23-24.
7. Боль (практическое руководство для врачей) / под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. – Москва : Изд-во РАМН, 2013. – 512 с.
8. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика: руководство для врачей / под ред. В.Л. Голубева. – Москва : ООО «Мед. информ. агенство», 2010. – 640 с.
9. Гастроэнтерология : национальное руководство / под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 704 с.

10. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. / С. Гланц. – Москва, 1999. – 459 с.
11. Данилов, А.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход / А.Б. Данилов, Ал. Б. Данилов. – Москва : АММ ПРЕСС, 2012. – 580с.
12. Захаров, В.В. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты / В.В. Захаров, Т.Г. Вознесенская. – Москва: МЕДпресс-информ, 2013. – 320 с.
13. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, И.В. Маев [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - 2014. - № 6. – С. 89-94.
14. Ивашкин, В.Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.В. Охлобыстин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - 2014. - № 4. – С. 70-97.
15. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с абдоминальной болью / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.- 2015. - № 4. – С. 71-80.
16. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - 2016. - № 2. – С. 24-42.
17. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, И.В. Маев [и др.] // Российский

- журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2016. – Т. 26, №6. – С. 40-54.
18. Ивашкин, В.Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению жёлчнокаменной болезни / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Е.К. Баранская [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2016. – № 3. – С. 64-80.
19. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.А. Шептулин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.- 2017. – Т. 27, № 3. – С. 75-83.
20. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 4. – С. 75-95.
21. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.А. Шептулин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 1. – С. 50-61.
22. Каракулова, Ю. Изучение гуморального звена серотонинергической системы при хронических болевых синдромах / Ю.В. Каракулова, А.А. Шутов // Российский журнал боли. – 2011. – Т. 2. – С. 10.
23. Каракулова, Ю.В. Серотонинергические механизмы хронификации головной боли напряжения / Ю.В. Каракулова // Российский журнал боли. – 2017. – № 1 (52). – С. 9-10.
24. Карпова, М.И. Факторы хронизации первичных головных болей / М.И. Карпова, Ю.С. Шамуров, А.В. Зуева // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 111-116.

25. Карпова, М.И. Роль иммунной системы в прогрессировании головной боли напряжения и мигрени: дис. ... д-ра мед. наук / М.И. Карпова. – Челябинск, 2011. – 317 с.
26. Карпова, М.И. Уровень серотонина в сыворотке крови у больных с различными клиническими вариантами головной боли / М.И. Карпова, Ю.С. Шамуров, А.В. Зуева [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92, № 3. – С. 341-344.
27. Карпова, М.И. IL-1 и TNFA у больных первичными головными болями / М.И. Карпова, Ю.С. Шамуров, В.В. Маркова // Российский иммунологический журнал. – 2011. – Т. 5, № 1 (14). – С. 50-55.
28. Курушина, О.В. Болевые расстройства у женщин с предменструальным синдромом / О.В. Курушина // Лечение заболеваний нервной системы. – 2014. - № 1 (13). – С. 30-35.
29. Кутлубаев, М.А. Феномен катастрофизации при болевых синдромах и патологической усталости / М.А. Кутлубаев, Л.Р. Ахмадеева // Неврологический журнал. – 2015. – Т. 20, № 5. – С. 48-54.
30. Лазебник, Л.Б. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI московские соглашения) / Л.Б. Лазебник, Е.И. Ткаченко, Д.И. Абдулганиева [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 2 (138). – С. 3-21.
31. Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. Серик; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – М. : Практическая медицина, 2011. – 480с.
32. Лечение пищевода Баррета: клинические рекомендации / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов [и др.]. – Москва, 2014. - 31 с.
33. Маев, И.В. Возможности применения домперидона в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И.В. Маев, Д.Т. Дичева, Д.Н. Андреев // Медицинский совет. – 2012. - № 2. – С. 56-60.
34. Наследов, А. SPSS 19: профессиональный статистический анализ данных / А.

- Наследов. – Спб.: Питер, 2011. – 400 с.
35. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – 2-е изд. – М. : ОЛМА Медиа Групп, 2007. – 320 с.
36. Новикова, Е.А. Оценка качества жизни больных головной болью напряжения / Е.А. Новикова, О.А. Мудрова // Пермский медицинский журнал. – 2010. - Т. 27, № 5. – С. 148-151.
37. Осипова, В.В. Коморбидность мигрени: обзор литературы и подходы к изучению / В.В. Осипова, Т.Г. Вознесенская // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – Т. 107, № 3. – С. 64-73.
38. Осипова, В.В. Первичные головные боли: диагностика, клиника, терапия: практическое руководство / В.В. Осипова, Г.Р. Табеева. – Москва: Изд-во «Мед. информ. агентство», 2014. – 336 с.
39. Осипова, В.В. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов / В.В. Осипова, Е.Г. Филатова, А.Р. Артеменко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова . – 2017. – Т. 117, № 1-2. – С. 28-42.
40. Погребняк, Д.Г. Головные боли у беременных женщин / Д.Г. Погребняк // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 1, №1. – С. 69.
41. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва: МедиаСфера, 2000. - 312 с.
42. Сарсенбаева, А.С. Оптимизация диагностики клинически латентных форм язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов состоящих на диспансерном учете / А.С. Сарсенбаева, Н.А. Захарова // Фундаментальные исследования. - 2011. - № 2. - С. 147-151.
43. Сарсенбаева, А. Синдром раздраженного кишечника: некоторые аспекты патогенеза и комплексной терапии / А. Сарсенбаева, А. Смолягина, К. Уфимцев, Е. Иванова // Врач. - 2016. - № 10. - С. 52-56.

44. Скворцова, К.Н. Эмоциональные расстройства при головных болях, осложненных лекарственным злоупотреблением / К.Н. Скворцова, Н.Л. Старикова // Российский журнал боли. – 2016. – Т. 2, № 50. – С. 38-39.
45. Старикова, Н.Л. Клинические особенности и патогенетические механизмы регуляции состояния тригеминальной ноцицептивной системы при мигрени: дис. ... д-ра мед. наук / Н.Л. Старикова. - Пермь, 2011. – с.
46. Табеева, Г.Р. Мигрень / Г.Р. Табеева, Н.Н. Яхно. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 624 с.
47. Чернин, В.В. Кальцийрегулирующая система и рецидив язвенной болезни / В.В. Чернин, Л.А. Фомина // Терапевтический архив. – 2016. – Т.88, № 2. – С. 10-15.
48. Шестаков, В.В. Качество жизни при мигрени в сопоставлении с клиническими характеристиками заболевания и личностными особенностями пациентов / В.В. Шестаков, Н.Л. Старикова // Неврологический журнал. – 2009. – Т. 14, № 3. – С. 29-32.
49. Шестаков, В.В. Патогенетические механизмы регуляции тригеминальной ноцицептивной системы при мигрени / В.В. Шестаков, Н.Л. Старикова // Уральский медицинский журнал. – 2010. – Т. 10 (57). – С. 80-82.
50. Шутов, А.А. Место серотонинергической системы в патогенезе хронических болевых синдромов / А.А. Шутов, Ю.В. Каракулова, Е.А. Батуева [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2011. – Т. 28, № 6. – С. 5-10.
51. Aamodt, A.H. Comorbidity of headache and gastrointestinal complaints / A.H. Aamodt, L.J. Stovner, K. Hagen [et al.] // Cephalalgia. – 2008. – Vol. 28. - P. 144–151.
52. Abdolahi, M. The synergistic effects of  $\omega$ -3 fatty acids and nano-curcumin supplementation on tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  gene expression and serum level in migraine patients / M. Abdolahi, A. Tafakhori, M. Togha [et al.] // Immunogenetics. – 2017. – Vol. 69 (9). – P. 371-378.
53. Akerman, S. Dopamine and migraine: biology and clinical implications / S. Akerman, P.J. Goadsby // Cephalalgia. – 2007. – Vol. 27. – P. 1308–1314.

54. Alstadhaug, K.B. Migraine and the hypothalamus / K.B. Alstadhaug // *Cephalalgia*. – 2009. – Vol. 29. – P. 809–817.
55. Areeshi, M.Y. A serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphism is associated with reduced risk of irritable bowel syndrome in american and asian population: a meta-analysis / M.Y. Areeshi, S. Haque, A.K. Panda [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8 (9). – P. e75567.
56. Ayzenberg, I. Headache yesterday in Russia: its prevalence and impact, and their application in estimating the national burden attributable to headache disorders / I. Ayzenberg, Z. Katsarava, A. Sborowski [et al.] // *The Journal of Headache and Pain*. – 2015. – Vol. 16. - P. 7.
57. Barbanti, P. Migraine patients show an increased density of dopamine D3 and D4 receptors on lymphocytes / P. Barbanti, G. Fabbrini, A. Ricci [et al.] // *Cephalalgia*. – 2000. – Vol. 20. – P. 15-19.
58. Barbanti, P. Dopaminergic symptoms in migraine / P. Barbanti, L. Fofi, C. Aurilia [et al.] // *Neurol Sci*. – 2013. – Vol. 34. – P. s67–s70. – Suppl. 1.
59. Beattie, D.T. Serotonin pharmacology in the gastrointestinal tract: a review / D.T. Beattie, J.A.M. Smith // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. – 2008. – Vol. 377. – P. 181-203.
60. Biagianti, B. Dependency-like behaviors and pain coping styles in subjects with chronic migraine and medication overuse: results from a 1-year follow-up study / B. Biagianti, L. Grazzi, S. Usai [et al.] // *BMC Neurology*. – 2014. – Vol. 14. – P. 181.
61. Bigal, M.E. Obesity and migraine: a population study / M.E. Bigal, J.N. Liberman, R.B. Lipton // *Neurology*. – 2006. – Vol. 66 (4). – P. 545-550.
62. Bigal, M.E. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache / M.E. Bigal, R.B. Lipton // *Neurology*. – 2006. – Vol. 67 (2). – P. 252-257.
63. Bigal, M.E. Body mass index and episodic headaches: a population-based study / M.E. Bigal, A. Tsang, E. Loder [et al.] // *Arch Intern Med*. – 2007. – Vol. 167 (18). – P. 1964-1970.



64. Bigal, M.E. Putative mechanisms of the relationship between obesity and migraine progression / M.E. Bigal, R.B. Lipton // *Current Pain and Headache Reports*. – 2008. – Vol. 12. – P. 207-212.
65. Boeckxstaens, G. Fundamentals of neurogastroenterology: physiology/motility – sensation / G. Boeckxstaens, M. Camilleri, D. Sifrim [et al.] // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 150. – P. 1292-1304.
66. Bordin, D.S. Gerd prevalence and treatment in primary care patients in Russia: preliminary data of the multicenter study / D.S. Bordin, R. Abdulkhakov, M. Butov [et al.] // *Gastroenterology*. - 2017. – Vol. 152, № 5. – P. S469-S470.
67. Bromberg, J. A randomized trial of a web-based intervention to improve migraine self-management and coping / J. Bromberg, M.E. Wood, R.A. Black [et al.] // *Headache*. – 2012. – Vol. 52. – P. 224–261.
68. Bunner, A.E. Nutrition intervention for migraine: a randomized crossover trial / A.E. Bunner, U. Agarwal, J.F. Gonzales [et al.] // *The Journal of Headache and Pain*. – 2014. – Vol. 15. – P. 69.
69. Cady, R.K. The Bowel and migraine: update on celiac disease and irritable bowel syndrome / R.K. Cady, K. Farmer, J. K. Dexter [et al.] // *Curr Pain Headache Rep*. – 2012. – Vol. 16. – P. 278–286.
70. Carson, L. Abdominal migraine: an under-diagnosed cause of recurrent abdominal pain in children / L. Carson, D. Lewis, M. Tsou [et al.] // *Headache*. – 2011. – Vol. 51. – P. 707-712.
71. Celikbilek, A. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with migraine / A. Celikbilek, M. Celikbilek, A. Okur [et al.] // *Neurol Sci*. – 2014. – Vol. 35. – P. 1573–1578.
72. Cervellin, G. Abdominal migraine in the differential diagnosis of acute abdominal pain / G. Cervellin, G. Lippi // *American Journal of Emergency Medicine*. – 2015. – Vol. 33. – P. 864.e3-864.e5
73. Chang, F. Irritable bowel syndrome and migraine: bystanders or partners? / F. Chang, C. Lu // *J. Neurogastroenterol Motil*. – 2013. – Vol. 19. – P. 301-311.

74. Charbit, A.R. Comparison of the effects of central and peripheral dopamine receptor activation on evoked firing in the trigeminocervical complex / A.R. Charbit, S. Akerman, P.J. Goadsby // *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*. – 2009. – Vol. 331. – P. 752-763.
75. Charles, A. The evolution of a migraine attack – a review of recent evidence / A. Charles // *Headache*. – 2013. – Vol. 53. - P. 413-419.
76. Chen, M. Tumor necrosis factor (TNF) –308G>A, nitric oxide synthase 3 (NOS3) +894G>T polymorphisms and migraine risk: a meta-analysis / M. Chen, W. Tang, L. Hou [et al.] // *PLoS ONE*. – 2015. – Vol. 10 (6). – P. e0129372.
77. Chiros, C. Acceptance, appraisals, and coping in relation to migraine headache: an evaluation of interrelationships using daily diary methods / C. Chiros, W.H. O'Brien // *J Behav Med*. – 2011. – Vol. 34. – P. 307–320.
78. Cole, J.A. Migraine, fibromyalgia, and depression among people with IBS: a prevalence study / J. A. Cole, K.J. Rothman, H.J. Cabra [et al.] // *BMC Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 6. – P. 26.
79. Colucci, R. Influence of the serotonin transporter 5HTTLPR polymorphism on symptom severity in irritable bowel syndrome / R. Colucci, D. Gambaccini, N. Ghisu [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8 (2). – P. e54831.
80. Cremon, C. Intestinal serotonin release, sensory neuron activation, and abdominal pain in irritable bowel syndrome / C. Cremon, G. Carini, B. Wang [et al.] // *Am. J. Gastroenterol*. – 2011. – Vol. 106. – P. 1290–1298.
81. D'Andrea, G. Platelet levels of dopamine are increased in migraine and cluster headache / G. D'Andrea, F. Granella, F. Perini [et al.] // *Headache*. – 2006. – Vol. 46. – P. 585-591.
82. D'Andrea, G. Pathogenesis of migraine: from neurotransmitters to neuromodulators and beyond / G. D'Andrea, A. Leon // *Neurol Sci*. – 2010. – Vol. 31. – P. s1–s7. – Suppl. 1.
83. D'Onofrio, F. Adult abdominal migraine: a new syndrome or sporadic feature of migraine headache? A case report / F. d'Onofrio, D. Cologno, M.G. Buzzi [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2006. – Vol. 13. – P. 85-88.

84. DaSilva, A.F. Dopamine D2/D3 imbalance during migraine attack and allodynia in vivo / A.F. DaSilva, T.D. Nascimento, H. Jassar [et al.] // *Neurology*. – 2017. – Vol. 88. – P. 1634-1641.
85. Deen, M. Serotonergic mechanisms in the migraine brain – a systematic review / M. Deen, C.E. Christensen, A. Hougaard [et al.] // *Cephalalgia*. – 2017. – Vol. 37 (3). – P. 251-264.
86. Demarquay, G. Brainstem changes in 5-HT<sub>1A</sub> receptor availability during migraine attack / G. Demarquay, A. Lothe, J.P. Royet [et al.] // *Cephalalgia*. – 2011. – Vol. 31. – P. 84-94.
87. Devanarayana, N.M. Abdominal migraine in children: association between gastric motility parameters and clinical characteristics / N.M. Devanarayana, S. Rajindrajith, M.A. Benninga // *BMC Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 16. – P. 26.
88. Dignan, F. The prognosis of childhood abdominal migraine / F. Dignan, I. Abu-Arafeh, G. Russell // *Arch Dis Child*. – 2001. – Vol. 84. – P. 415–418.
89. Durham, P. Biomarkers associated with migraine and their potential role in migraine management / P. Durham, S. Papapetropoulos // *Headache*. – 2013. – Vol. 53. – P. 1262-1277.
90. El-Salhy, M. Low densities of serotonin and peptide YY cells in the colon of patients with irritable bowel syndrome / M. El-Salhy, D. Gundersen, H. Østgaard [et al.] // *Dig. Dis. Sci*. – 2012. – Vol. 57. – P. 873–878.
91. Eskin, M. Social problem-solving, perceived stress, depression and life-satisfaction in patients suffering from tension type and migraine headaches / M. Eskin, A. Akyol, E.Y. Çelik [et al.] // *Scandinavian Journal of Psychology*. – 2013. – Vol. 54. – P. 337–343.
92. Evans, E.W. Dietary intake patterns and diet quality in a nationally representative sample of women with and without severe headache or migraine / E.W. Evans, R.B. Lipton, B.L. Peterlin [et al.] // *Headache*. – 2015. – Vol. 55. – P. 550-561.
93. Faraji, F. The effect of helicobacter pylori eradication on migraine: a randomized, double blind, controlled trial / F. Faraji, N. Zarinfar, A. T. Zanjani [et al.] // *Pain Physician*. – 2012. – Vol. 15. – P. 495-498.

94. Fernandez, F. Association between migraine and a functional polymorphism at the dopamine  $\beta$ -hydroxylase locus / F. Fernandez, N. Colson, S. Quinlan [et al.] // *Neurogenetics*. – 2009. – Vol. 10. – P. 199–208.
95. Ferrari, A. Similarities and differences between chronic migraine and episodic migraine / A. Ferrari, S. Leone, A.V. Vergoni [et al.] // *Headache*. – 2007. – Vol. 47. – P. 65-72.
96. Ferrari, M.D. Serotonin metabolism in migraine / M.D. Ferrari, J. Odink, C. Tapparelli [et al.] // *Neurology*. – 1989. – Vol. 39 (9). – P. 1239.
97. Ferraro, S. In medication-overuse headache, fMRI shows long-lasting dysfunction in midbrain areas / S. Ferraro, L. Grazzi, R. Muffatti [et al.] // *Headache*. – 2012. – Vol. 52. – P. 1520-1534.
98. Franke, L. Serotonin transporter activity and serotonin concentration in platelets of patients with irritable bowel syndrome: effect of gender / L. Franke, M. Schmidtman, A. Riedl [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 45. – P. 389–398.
99. García-Martín, E. Dopamine receptor 3(DRD3) polymorphism and risk for migraine / E. García-Martín, C. Martínez, M. Serrador [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2010. – Vol. 17. – P. 1220–1223.
100. Garvin, B. The role of serotonin in irritable bowel syndrome: implications for management / B. Garvin, J.W. Wiley // *Current Gastroenterology Reports*. – 2008. – Vol. 10. – P. 363–368.
101. Gasbarrini, A. Association between *Helicobacter pylori* cytotoxic type I CagA-positive strains and migraine with aura / A. Gasbarrini, M. Gabrielli, G. Fiore [et al.] // *Cephalalgia*. – 2000. – Vol. 20. – P. 561-565.
102. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet Neurol*. – 2017. – Vol. 16. – P. 877–897.
103. Geppetti, P. Antidromic vasodilatation and the migraine mechanism / P. Geppetti, E. Rossi, A. Chiarugi [et al.] // *J Headache Pain*. – 2012. – Vol. 13. – P. 103–111.

104. Gershon, M.D. Serotonin and neuroprotection in functional bowel disorders / M.D. Gershon, M.-T. Liu // *Neurogastroenterol Motil.* – 2007. – Vol. 19. – P.19–24. – Suppl. 2.
105. Ghosh, J. Role of dopaminergic gene polymorphisms (DBH 19 bp Indel and DRD2 Nco I) in genetic susceptibility to migraine in north indian population / J. Ghosh, S. Pradhan, B. Mittal // *Pain Medicine.* – 2011. – Vol. 12. – P. 1109–1111.
106. Giannini, G. Migraine: risk factor and comorbidity / G. Giannini, S. Cevoli, L. Sambati [et al.] // *Neurol Sci.* – 2012. – Vol. 33. – P. 37–41. – Suppl. 1.
107. Goadsby, P.J. Putting migraine to sleep: Rexants as a preventive strategy / P.J. Goadsby // *Cephalalgia.* – 2015. – Vol. 35 (5). – P. 377-378.
108. Grover, M. Effects on gastrointestinal functions and symptoms of serotonergic psychoactive agents used in functional gastrointestinal diseases / M. Grover, M. Camilleri // *J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 48. – P. 177–181.
109. Gruber, H. Increased dopamine is associated with the cGMP and homocysteine pathway in female migraineurs / H. Gruber, C. Bernecker, S. Pailer [et al.] // *Headache.* – 2010. – Vol. 50. – P. 109-116.
110. Guha, D. Effect of cerebellar modulation on gastroduodenal PGE2 and 5-HT content of rat / D. Guha, A. Ghosh // *Indian. J. Exp Biol.* – 1995. – Vol. 33 (5). – P. 361-364.
111. Gupta, S. Mechanisms of pain modulation by sex hormones in migraine / S. Gupta, K.E. McCaig, N.E.J. Berman // *Headache.* – 2011. – Vol. 51. – P. 905-922.
112. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) // *Cephalalgia.* – 2013. – Vol. 33 (9). – P. 629–808.
113. Hempfling, C. Serotonin-immunoreactive neurons and mast cells in the mouse esophagus suggest involvement of serotonin in both motility control and neuroimmune interactions / C. Hempfling, W.L. Neuhuber, J. Worl // *Neurogastroenterol Motil.* – 2012. – Vol. 24. – P. e67–e78.
114. Hindiyeh, N. What the gut can teach us about migraine / N. Hindiyeh, S. Aurora // *Curr Pain Headache Rep.* – 2015. – Vol. 19 (7). – P. 33.

115. Holland, P. The hypothalamic orexinergic system: pain and primary headaches / P. Holland, P.J. Goadsby // *Headache*. – 2007. - Vol. 47 (6). - P. 951–962.
116. Holland, P.R. Modulation of nociceptive dural input to the trigeminal nucleus caudalis via activation of the orexin 1 receptor in the rat / P.R. Holland, S. Akerman, P.J. Goadsby // *European Journal of Neuroscience*. – 2006. – Vol. 24. – P. 2825–2833.
117. Hoyer, D. Neuropeptides and neuropeptide receptors: drug targets, and peptide and non-peptide ligands: a tribute to Prof. Dieter Seebach / D. Hoyer, T. Bartfaia // *Chemistry & biodiversity*. – 2012. – Vol. 9. – P. 2367–2387.
118. Ishii, M. Negative predictors of clinical response to triptans in patients with migraine / M. Ishii, Y. Sakairi, H. Hara [et al.] // *Neurol Sci*. – 2012. – Vol. 33. – P. 453–461.
119. Katic, B.J. GERD prevalence in migraine patients and the implication for acute migraine treatment / B.J. Katic, W. Golden, R. K. Cady [et al.] // *J. Headache Pain*. – 2009. – Vol. 10. – P. 35–43.
120. Kindt, S. Immune dysfunction in patients with functional gastrointestinal disorders / S. Kindt, L. Van Oudenhove, D. Broekaert [et al.] // *Neurogastroenterol Motil*. – 2009. – Vol. 21. – P. 389–398.
121. Kirchgessner, A.L. Orexins in the brain-gut axis / A.L. Kirchgessner // *Endocrine Reviews*. – 2002. – Vol. 23 (1). – P. 1-15.
122. Kohen, R. The serotonin transporter polymorphism rs25531 is associated with irritable bowel syndrome / R. Kohen, M.E. Jarrett, K.C. Cain [et al.] // *Dig Dis Sci*. – 2009. – Vol. 54. – P. 2663–2670.
123. Kurth, T. Prevalence of unexplained upper abdominal symptoms in patients with migraine / T. Kurth, G. Holtmann, J. Neufang-Hüber [et al.] // *Cephalalgia*. – 2006. – Vol. 26. – P. 506–510.
124. Lacy, B.E. Bowel Disorders / B.E. Lacy, F. Mearin, L. Chang [et al.] // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 150. – P. 1393–1407.

125. Lau, C.I. Association between migraine and irritable bowel syndrome: a population-based retrospective cohort study / C.I. Lau, C.C. Lin, W.H. Chen [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2014. – Vol. 21. – P. 1198–1204.
126. Li, J. The hypocretins/orexins: integrators of multiple physiological functions / J. Li, Z. Hu, L. de Lecea // *British Journal of Pharmacology*. – 2014. – Vol. 171. – P. 332–350.
127. Lipton, R.B. Cutaneous Allodynia in the Migraine Population / R.B. Lipton, M.E. Bigal, S. Ashina [et al.] // *Ann Neurol*. – 2008. – Vol. 63 (2). – P. 148–158.
128. Lipton, R.B. Frequency and burden of headache-related nausea: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study / R.B. Lipton, D.C. Buse, J. Sainers [et al.] // *Headache*. – 2013. – Vol. 53. – P. 93-103.
129. Lipton, R.B. Methodological issues in studying trigger factors and premonitory features of migraine / R.B. Lipton, J.M. Pavlovic, S.R. Haut [et al.] // *Headache*. – 2014. – Vol. 54 (10). – P. 1661-1669.
130. Lipton, R.B. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention / R.B. Lipton, S. Silberstein // *Headache*. – 2015. – Vol. 55 (S2). – P. 103-122.
131. Lucas, C. Stability, responsiveness, and reproducibility of a visual analog scale for treatment satisfaction in migraine / C. Lucas, S. Romatet, C. Mekies [et al.] // *Headache*. – 2012. – Vol. 52 (6). – P. 1005–1018.
132. Maizels, M. Beyond neurovascular: migraine as a dysfunctional neurolimbic pain network / M. Maizels, S. Aurora, M. Heinricher // *Headache*. – 2012. – Vol. 52. – P. 1553-1565.
133. Malfertheiner, P. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. A. O’Morain [et al.] // *Gut*. – 2016. – Vol. 0. – P. 1-25.
134. Maniyar, F.H. The origin of nausea in migraine—A PET study / F.H. Maniyar, T. Sprenger, C. Schankin [et al.] // *The Journal of Headache and Pain*. – 2014. – Vol. 15. – P. 84.

135. Maniyar, F.H. The premonitory phase of migraine – what can we learn from it? / F.H. Maniyar, T. Sprenger, T. Monteith [et al.] // *Headache*. – 2015. – Vol. 55. – P. 609–620.
136. Martin, P.R. Enhancing cognitive-behavioural therapy for recurrent headache: design of a randomised controlled trial / P.R. Martin, S. Mackenzie, S. Bandarian-Balooch [et al.] // *BMC Neurology*. – 2014. – Vol. 14. – P. 233.
137. Matricon, J. Review article: associations between immune activation, intestinal permeability and the irritable bowel syndrome / J. Matricon, M. Meleine, A. Gelot [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2012. – Vol. 36. – P. 1009–1031.
138. Mazaheri, S. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on migraine headache: a before -after clinical trial / S. Mazaheri, A. Majlesi, J. Poorolajal [et al.] // *J. Neurol Psychol*. – 2014. – Vol. 2 (2). – P. 4.
139. Mensen, A. The roles of dopamine and hypocretin in reward: a electroencephalographic study / A. Mensen, R. Poryazova, G. Huegli [et al.] // *PLoS ONE*. – 2015. – Vol. 10 (11). – P. e0142432.
140. Mercante, J.P.P. Primary headaches in patients with generalized anxiety disorder / J.P.P. Mercante, M.F.P. Peres, M.A. Bernik // *J. Headache Pain*. – 2011. – Vol. 12. – P. 331–338.
141. Messlinger, K. CGRP and NO in the trigeminal system: mechanisms and role in headache generation / K. Messlinger, J.K. Lennerz, M. Eberhardt [et al.] // *Headache*. – 2012. – Vol. 52. – P. 1411-1427.
142. Mitchell, N. Randomised controlled trial of food elimination diet based on IgG antibodies for the prevention of migraine like headaches / N. Mitchell, C.E. Hewitt, S. Jayakody [et al.] // *Nutrition Journal*. – 2011. – Vol. 10. – P. 85.
143. Mujakovic, S. Serotonin receptor 3A polymorphism c.-42C > T is associated with severe dyspepsia / S. Mujakovic, J. J.M. ter Linde, N.J de Wit [et al.] // *BMC Medical Genetics*. – 2011. – Vol. 12. – P. 140.
144. Munno, I. Immunological aspects in migraine: increase of IL-10 plasma levels during attack / I. Munno, M. Marinaro, A. Bassi [et al.] // *Headache*. – 2001. – Vol. 41. – P. 764-767.



145. Muscatello, M.R.A. Depression, anxiety and anger in subtypes of irritable bowel syndrome patients / M.R.A. Muscatello, A. Bruno, G. Pandolfo [et al.] // *J. Clin Psychol Med Settings*. – 2010. – Vol. 17. – P. 64-70.
146. Newman, L.C. Rebound abdominal pain: noncephalic pain in abdominal migraine is exacerbated by medication overuse / L.C. Newman, E.B. Newman // *Headache*. – 2008. – Vol. 48. – P. 959–971.
147. Ng-Mak, D.S. Key concepts of migraine prodrome: a qualitative study to develop a post-migraine questionnaire / D.S. Ng-Mak, K.A. Fitzgerald, J.M. Norquist [et al.] // *Headache*. – 2011. – Vol. 51. – P. 105-117.
148. Nosedá, R. Neurochemical pathways that converge on thalamic trigeminovascular neurons: potential substrate for modulation of migraine by sleep, food intake, stress and anxiety / R. Nosedá, V. Kainz, D. Borsook [et al.] // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9 (8). – P. e103929.
149. Nosedá, R. Neuropeptides and neurotransmitters that modulate thalamo-cortical pathways relevant to migraine headache / R. Nosedá, D. Borsook, R. Burstein // *Headache*. – 2017. – Vol. 57. – P. 97-111. – Suppl. 2.
150. Ogawa, Y. Anatomical and electrophysiological development of the hypothalamic orexin neurons from embryos to neonates / Y. Ogawa, T. Kanda, K. Vogt [et al.] // *Journal of Comparative Neurology*. – 2017.– Vol. 525 (18). - P. 3809-3820.
151. Okumura, T. Role of brain orexin in the pathophysiology of functional gastrointestinal disorders / T. Okumura, T. Nozu // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2011. – 26. – P. 61-66. - Suppl. 3.
152. Okumura, T. Role of orexin in central regulation of gastrointestinal functions / T. Okumura, K. Takakusaki // *J. Gastroenterol*. – 2008. – Vol. 43. – P. 652–660.
153. Onaya, T. Predictive index for the onset of medication overuse headache in migraine patients / T. Onaya, M. Ishii, H. Katoh [et al.] // *Neurol Sci*. – 2013. – Vol. 34. – P. 85–92.
154. Oudenhove, L.V. Biopsychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders: how central and environmental processes contribute to the development and

- expression of functional gastrointestinal disorders / L. Van Oudenhove, R.L. Levy, M.D. Crowell [et al.] // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 150. – P. 1355-1367.
155. Pardutz, A. Kynurenines and headache / A. Pardutz, A. Fejes, Z. Bohar [et al.] // *J. Neural Transm.* – 2012. – Vol. 119. – P. 285–296.
156. Pavlovic, J. M. Trigger factors and premonitory features of migraine attacks: summary of studies / J.M. Pavlovic, D.C. Buse, C.Mark. Sollars [et al.] // *Headache*. – 2014. – Vol. 25 (10). - P. 1670–1679.
157. Pavot, W. Further validation of the Satisfaction with Life Scale: evidence for the cross-method convergence of well-being measures / W. Pavot, E. Diener, C.R. Colvin [et al.] // *J. Clin Neurol.* – 1991. – Vol. 57 (1). – P. 149-161.
158. Peterlin, B.L. Migraine and obesity: epidemiology, mechanisms, and implications / B.L. Peterlin, A.M. Rapoport, T. Kurt // *Headache*. – 2010. – Vol. 50. – P. 631-648.
159. Pinessi, L. The 1246G→A polymorphism of the HCRTR2 gene is not associated with migraine / L. Pinessi, E. Binello, P. De Martino [et al.] // *Cephalalgia*. – 2007. – Vol. 27. – P. 945-949.
160. Pytliak, M. Serotonin Receptors – From Molecular Biology to Clinical Applications / M. Pytliak, V. Vargova, V. Mechirova [et al.] // *Physiol. Res.* – 2011. – Vol. 60. - P. 15-25.
161. Quintela, E. Premonitory and resolution symptoms in migraine: a prospective study in 100 unselected patients / E. Quintela, J. Castillo, P. Mucoz [et al.] // *Cephalalgia*. – 2006. – Vol. 26. – P. 1051–1060.
162. Radat, F. Anxiety, stress and coping behaviours in primary care migraine patients: results of the SMILE study / F. Radat, C. Mekies, G. Géraud [et al.] // *Cephalalgia*. – 2008. – Vol. 28. – P. 1115–1125.
163. Rainero, I. Evidence for an association between migraine and the hypocretin receptor 1 gene / I. Rainero, E. Rubino, S. Gallone [et al.] // *J. Headache Pain*. – 2011. – Vol. 12. – P. 193-199.
164. Rapoport, A.M. The therapeutic future in headache / A. M. Rapoport // *Neurol Sci*. – 2012. – Vol. 33. – P. s119–s125. – Suppl. 1.

165. Reed, M.L. Persistent frequent nausea is associated with progression to chronic migraine: AMPP study results / M.L. Reed, K.M. Fanning, D. Serrano [et al.] // *Headache*. – 2015. – Vol. 55. – P. 76-87.
166. Rendas-Baum, R. The psychometric properties of the Migraine-specific quality of life questionnaire version 2.1 (MSQ) in chronic migraine patients / R. Rendas-Baum, L.M. Bloudek, G.A. Maglante [et al.] // *Qual Life Res*. – 2013. - Vol. 22. – P. 1123–1133.
167. Sarchielli, P. Involvement of corticotrophin-releasing factor and orexin-A in chronic migraine and medication-overuse headache: findings from cerebrospinal fluid / P. Sarchielli, I. Rainero, F. Coppola [et al.] // *Cephalalgia*. – 2008. – Vol. 28. – P. 714-722.
168. Schoonman, G.G. The prevalence of premonitory symptoms in migraine: a questionnaire study in 461 patients / G.G. Schoonman, D.J. Evers, G.M. Terwindt [et al.] // *Cephalalgia*. – 2006. – Vol. 26. – P. 1209–1213.
169. Schürks, M. Association between migraine and the G1246A polymorphism in the hypocretin receptor 2 gene / M. Schürks, V. Limmroth, I. Geissler [et al.] // *Headache*. – 2007. – Vol. 47. – P. 1195-1199.
170. Sheena, A. Gastric stasis occurs in spontaneous, visually induced, and interictal migraine / A. Sheena, S. Kori, P. Barrodale [et al.] // *Headache*. – 2007. – Vol. 47. – P. 1443-1446.
171. Shin, H.E. 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.
172. Singh, P. Gastric mucosal protection by Aegle Marmelos against gastric mucosal damage: role of enterochromaffin cell and serotonin / P. Singh, S.R. Dutta, D. Guha // *Saudi J. Gastroenterol*. – 2015. – Vol. 21 (1). – P. 35-42.
173. Smith, N.L. Serotonin mechanisms in pain and functional syndromes: management implications in comorbid fibromyalgia, headache, and irritable bowel syndrome – case study and discussion / N.L. Smith // *J. of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*. – 2004. – Vol. 18 (4). – P. 31-45.

174. Spiller, R. Recent advances in understanding the role of serotonin in gastrointestinal motility in functional bowel disorders: alterations in 5-HT signalling and metabolism in human disease / R. Spiller // *Neurogastroenterol Motil.* – 2007. – Vol. 19. – P.25–31. - Suppl. 2.
175. Stanghellini, V. Gastroduodenal Disorders / V. Stanghellini, F.K.L. Chan, W.L. Hasler [et al.] // *Gastroenterology.* – 2016. – Vol. 150. – P. 1380–1392.
176. Stewart, W.F. Validity of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score in comparison to a diary-based measure in a population sample of migraine sufferers / W.F. Stewart, R.B. Lipton, K.B. Kolodner [et al.] // *Pain.* – 2000. – Vol. 88 (1). – P. 41-52.
177. Strine, T.W. Population-based U.S. study of severe headaches in adults: psychological distress and comorbidities / T.W. Strine, D.P. Chapman, L.S. Balluz // *Headache.* – 2006. – Vol. 46. – P. 223-232.
178. Strother, L.S. Targeted orexin and hypothalamic neuropeptides for migraine / L.S. Strother, A. Srikiatkachorn, W. Suprongsinchai // *Neurotherapeutics.* – 2018. - s13311-017-0602-3.
179. Svedlund, J. GSRS — A clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease / J. Svedlund, I. Sjödi, G. Dotevall // *Digestive Diseases and Sciences.* – 1988. – Vol. 33 (2). – P. 129-134.
180. Tai, M-LS. The impact of dyspepsia on symptom severity and quality of life in adults with headache / M-LS. Tai, N. Norhatta, K.J. Goh [et al.] // *PLoS ONE.* – 2015. – Vol. 10 (1). – P. e0115838.
181. Tedeschi, G. Functional neuroimaging in migraine: usefulness for the clinical neurologist / G. Tedeschi, A. Russo, A. Tessitore // *Neurol Sci.* – 2012. – Vol. 33. – P. 91–94. – Suppl. 1.
182. Tietjen, G.E. Allodynia in migraine: association with comorbid pain conditions / G.E. Tietjen, J.L. Brandes, B.L. Peterlin [et al.] // *Headache.* – 2009. – Vol. 49. – P. 1333-1344.

183. Tietjen, G.E. Childhood maltreatment and migraine (part III). Association with comorbid pain conditions / G.E. Tietjen, J.L. Brandes, B.L. Peterlin [et al.] // *Headache*. – 2010. – Vol. 50. – P. 42-51.
184. Todt, U. New genetic evidence for involvement of the dopamine system in migraine with aura / U. Todt, C. Netzer, M. Toliat [et al.] // *Hum Genet*. – 2009. – Vol. 125. – P. 265–279.
185. Tunca, A. Migraine, *Helicobacter pylori*, and oxidative stress / A. Tunca, Y. Ardiçoglu, A. Kargılı [et al.] // *Helicobacter*. – 2007. – Vol. 12. – P. 59–62.
186. Vanner, S.J. Fundamentals of neurogastroenterology: basic science / S.J. Vanner, B.G. Meerveld, G.M. Mawe [et al.] // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 150. – P. 1280–1291.
187. Verrotti, A. Obese children suffer more often from migraine / A. Verrotti, A. Di Fonzo, S. Agostinelli [et al.] // *Acta Pædiatrica*. – 2012. – Vol. 101. – P. e416–e421.
188. Vollbracht, S. New treatments for headache / S. Vollbracht, A.M. Rapoport // *Neurol Sci*. – 2014. – Vol. 35. – P. s89–s97. – Supp. 1.
189. Wang, Y.M. Serotonin transporter gene promoter region polymorphisms and serotonin transporter expression in the colonic mucosa of irritable bowel syndrome patients / Y.M. Wang, Y. Chang, Y.Y. Chang [et al.] // *Neurogastroenterol Motil*. – 2012. – Vol. 24 (2). – P. 560–e565.
190. Wen, Z. Health related quality of life in patients with chronic gastritis and peptic ulcer and factors with impact: a longitudinal study / Z. Wen, X. Li, Q. Lu [et al.] // *BMC Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 14. – P. 149.
191. Wieseler, J. Supradural inflammatory soup in awake and freely moving rats induces facial allodynia that is blocked by putative immune modulators / J. Wieseler, A. Ellis, A. McFadden [et al.] // *Brain Res*. – 2017. – Vol. 1664. – P. 87-94.
192. Wong, F. Extraintestinal manifestations of *Helicobacter pylori* : a concise review / F. Wong, E. Rayner-Hartley, M. F. Byrne // *World J Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 20 (34). – P. 11950-11961.
193. Yalug, I. Correlations between alexithymia and pain severity, depression, and anxiety among patients with chronic and episodic migraine / I. Yalug, M. Selekler, A.

- Erdogan [et al.] // *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2010. – Vol. 64. – P. 231–238.
194. Yiannopoulou, KG. Helicobacter pylori infection as an environmental risk factor for migraine without aura / K.G. Yiannopoulou, A. Efthymiou, K. Karydakis [et al.] // *J. Headache Pain*. – 2007. – Vol. 8. – P. 329-333.
195. Yuan, J. Association study of serotonin transporter SLC6A4 gene with chinese han irritable bowel syndrome / J. Yuan, C.Y. Kang, M. Wang [et al.] // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9 (1). – P. e84414.
196. Yücel, M. Serum levels of endocan, claudin-5 and cytokines in migraine / M. Yücel, D. Kotan, G.G. Çiftçi [et al.] // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2016. – Vol. 20. – P. 930-936.