

На правах рукописи

СЕРОУСОВА ОЛЬГА ВАЗИХОВНА

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

14.01.11. - Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – д.м.н., профессор И.А. Волчегорский)

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

доктор медицинских наук, доцент

Карпова Мария Ильинична
Долгушина Анастасия Ильинична

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
главный научный сотрудник НИО неврологии
Научно-технического парка Биомедицины
ФГАОУ ВО «Первый Московский
государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова»
(Сеченовский университет) МЗ РФ

Осипова Вера Валентиновна

доктор медицинских наук, профессор
заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии,
медицинской генетики, с курсом неврологии,
мануальной терапии, рефлексотерапии ФУВ
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Курушина Ольга Викторовна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 17 декабря 2018 года в _____

на заседании диссертационного совета Д 208.067.01, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26 и на сайтах <http://www.psmu.ru> и <http://vak.ed.gov.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2018 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Мудрова Ольга Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

По данным The Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study (2017) мигрень (М) является широко распространенным первичным нейробиологическим заболеванием, занимая второе место после инсультов по показателю числа лет, прожитых с инвалидизацией. 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 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). Изучение коморбидности М является актуальным научным направлением, поскольку зачастую способно объяснить более тяжелое течение с нарастанием числа мигренозных атак, хронизацией М, снижение качества жизни больных, а также имеет существенное значение при выборе терапии.

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, которая связывает 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 (Ю.В. Каракулова, 2011; Н.Н. Яхно, 2013). Аномальное функционирование гипоталамуса при вовлечении орексинергических путей приводит к формированию ряда нецефалгических симптомов М, а также к нарушению моторики и сенсорики ЖКТ (М.Е. Bigal, 2008; I. Rainero, 2011; L.C. Strother, 2018). Кроме того, известна значительная роль гипоталамуса в регуляции автономных функции, как связующего звена лимбической системы 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 оказывает повреждающее действие на полостную микробиоту (А.С. Сарсенбаева, 2016). Провоспалительные цитокины также обладают доказанными ноциогенными свойствами (Н.Л. Старикова, 2011; Ю.Э. Азимова, 2011; О.В. Курушина, 2014). 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.

Степень разработанности темы

Большое количество публикаций последних лет посвящено различным аспектам коморбидности М и возможным механизмам взаимосвязи с другими заболеваниями. Разнообразие, неспецифичность и непостоянство клинических проявлений мигренозной атаки и межприступного периода, даже у одного больного, существенно усложняют диагностику сопутствующей патологии и затрудняют установление коморбидности (Л.Р. Ахмадеева, 2017). В целом, симптомы диспепсии (дисфагия, отрыжка, дискомфорт или боль в верхней части живота, тошнота, рвота, изжога, регургитация, постпрандиальное вздутие и раннее насыщение) по данным ряда исследователей (Т. Kurt et al., 2006; А.Н. Aamodt et al., 2008; В. J. Katis et al., 2009; М-LS. Tai et al., 2015) преобладают у больных, страдающих головной болью, с тенденцией к нарастанию среди пациентов с М. Соотношение между головной болью и желудочно-кишечными симптомами увеличивалось существенно с повышением частоты приступов цефалгии. Необходимо отметить, что лабораторно-инструментальное обследование пищеварительной системы у пациентов с желудочно-кишечными расстройствами не было проведено, и ряд болезней, вероятно, не был диагностирован. Потенциальным фактором ассоциации М и гастродуоденальной патологии является *Helicobacter pylori*-инфекция. Взаимосвязь М и инфекции *H. pylori* изучалась в ряде исследований (А. Tunca et al., 2007; К. G. Yiannopoulou et al., 2007; F. Wongetal., 2014), при этом антихеликобактерная терапия приводила к значимому снижению дезадаптации при М (F. Farajietal., 2012; S. Mazaherietal., 2014). Ряд эпидемиологических исследований также показал ассоциацию М с язвенной болезнью (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) (В.В. Осипова, 2007; М.И. Карпова, 2011; Т.В. Strine et al., 2006), однако процессы, лежащие в основе патогенеза, и особенности течения этих заболеваний остаются до конца не изученными. На сегодняшний день, коморбидность М с синдромом раздраженного кишечника (СРК) и психосоциальными расстройствами является доказанной (J.A. Cole et al., 2006; Т.В. Strine et al., 2006; F-Y. Chang et al., 2013; С.-I. Lau et al.,

2014; V.E. Lasy et al., 2016). При этом особенности функционирования лимбической системы у больных, страдающих М и СРК, а также адаптационный потенциал больного с сочетанной патологией к настоящему времени не достаточно изучены.

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). Ассоциированная с мигренозной головной болью тошнота и рвота могут затруднять, а иногда делать невозможным прием пероральных медикаментов для купирования атаки (Г. Р. Табеева, 2011). Исследования, посвященные оценке вклада этих симптомов в фенотип М, малочисленны. По данным популяционного исследования распространенности и профилактики мигрени в Америке (R.V. 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 (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 цефалгии и боли в животе известны давно, но касаются преимущественно пациентов детского возраста (F. Dignan et al., 2001; L. Carson et al., 2011). Среди взрослых больных М существуют лишь единичные описания мигренозной цефалгии и ассоциированной интенсивной абдоминальной боли (F. d'Onofrio et al., 2006; L.C. Newman et al., 2008; G. Cervellin et al., 2015), что иногда требует проведения дополнительных методов исследования для исключения острой хирургической патологии. По данным различных авторов, головной боли при атаке М сопутствуют также и другие гастроинтестинальные симптомы: изжога, отрыжка, икота, анорексия, диарея, метеоризм (Г.Р. Табеева, 2011г.), однако распространенность данных желудочно-кишечных 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 является серьезной проблемой. Между тем, успешное решение этой задачи могло бы обеспечить лучшее понимание механизмов инициации болезни и привести, возможно, к новым стратегиям лечения М. В целом, при обзоре результатов ретроспективных исследований (E.Quintela et al., 2006; G. Schoonman et al., 2006; J.M. Pavlovic et al., 2014), желудочно-кишечные симптомы продромальной фазы оказались на

третьем месте по частоте 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.

Существенный вклад в формирование фенотипа М вносят триггерные факторы, запускающие мигренозную атаку. Согласно обзору J.M. Pavlovic et al. (2014), прием некоторых продуктов питания отмечен как триггер среди 27% - 44% пациентов. Было показано, что больные М, отмечающие наличие триггеров, имели более тяжелый профиль М. Признание диетических факторов как важного звена провокации атаки М привели к ряду клинических испытаний с оценкой влияния элиминационной диеты на течение М (N. Mitchell et al., 2011; A. E. Vunner et al., 2014). Интерпретация результатов этих исследований затруднительна в связи с различным дизайном, но предварительные результаты показали потенциальную ценность такой дополнительной терапевтической возможности.

Таким образом, М характеризуется значительным многообразием желудочно-кишечных симптомов. Гетерогенность клинического профиля продромальной, болевой и постдромальной фаз и межприступного периода М, вероятно, отражает различные патофизиологические механизмы, по крайней мере, для некоторых симптомов. Выделение этих отношений может способствовать лучшему пониманию патофизиологии данных заболеваний и оптимизации качества лечения больных с коморбидной патологией.

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 опухолей 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 ЯБ желудка с хронической М со взаимной клинической аггравацией и худшим качеством жизни таких пациентов. Уточнен фенотип М в сочетании с 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 ФНО-альфа, что позволяет утверждать о коморбидности М и патологии пищеварительной системы.

Предложено новое решение и 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».

Теоретическая и практическая значимость работы, внедрение результатов 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 и 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.

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.

Методология и методы исследования

Исследование было одномоментным. Объектом исследования являлись больные М с аурой и М без ауры, отобранные методом сплошной выборки среди пациентов, обратившихся на амбулаторный прием к неврологу с жалобой на головную боль.

Все обследования проводились однократно в утренние часы вне атак М. У больных с хронической М, у которых межболевыми периодами были короткими или отсутствовали вовсе, также в утренние часы на фоне минимальной интенсивности головной боли. Для проведения сравнительного анализа пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от наличия ауры и частоты болевых дней. Тщательно изучались клинические проявления мигренозной атаки и ассоциированных желудочно-кишечных симптомов с использованием визуальной и вербальной аналоговых шкал. Наличие и выраженность гастроинтестинальных симптомов вне атаки М исследовалось с помощью семибалльной Шкалы оценки желудочно-кишечных симптомов (J. Svedlund et al., 1988). Все больные были осмотрены гастроэнтерологом. Проводилось лабораторное и инструментальное исследование органов пищеварения (ЭГДС, УЗИ органов брюшной полости, колоноскопия). Изучался психологический профиль личности (шкала депрессии Цунга, шкала тревоги Бека, Шкала психологического стресса PSM-25, копинг-тест «Опросник о способах копинга», Лидский опросник зависимости). Для исследования степени социально-бытовой дезадаптации больных, обусловленной М, использовалась шкала MIDAS (Migraine Disability Assessment) (W. F. Stewart et al., 2000). Изучение качества жизни пациентов, связанного со здоровьем, проводилось с помощью вопросника MOS SF-36 (А.А. Новик с соавт., 2002). Содержание серотонина, орексина А, ФНО-альфа и дофамина в периферической крови больных М и группы контроля (19 человек) практически здоровых людей оценивалось методом иммуноферментного анализа. Проанализирована значимость ряда ассоциированных и сопутствующих желудочно-кишечных

симптомов у больных М, а также сопутствующих заболеваний пищеварительной системы в прогрессировании этой первичной цефалгии.

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.

Личный вклад соискателя в получение научных результатов, изложенных в диссертации

Личное участие автора осуществлялось на всех этапах подготовки и проведения научной работы, включая научный поиск, клиническое обследование больных, заполнение стандартизированных анкет. Диссертантом самостоятельно проведен анализ и обобщение полученных клинических и инструментальных данных и их статистическая обработка. Написание глав диссертации выполнено лично автором, публикации по материалам диссертации подготовлены как лично, так и в соавторстве. Личный вклад автора состоит в разработке способа прогнозирования развития хронической М в зависимости от наличия и выраженности желудочно-кишечных симптомов и сопутствующих заболеваний пищеварительной системы.

Степень достоверности

Полученные результаты исследований обрабатывались с использованием лицензионного пакета прикладных статистических программ “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, 5 и 95 перцентилей. Значимость различий по интервальным и ординальным показателям оценивали с помощью U- критерия Манна –Уитни (P_{Mw}). О достоверности различий по качественным (бинарным) параметрам судили при помощи точного критерия Фишера (P_F). 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, 1999г.; О. Ю. Реброва, 2002г.; А. Наследов, 2011).

Апробация результатов

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

Соискатель имеет 17 опубликованных работ, из них по теме диссертации опубликовано 13 научных 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».

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 174 страницах машинописного текста, иллюстрирована 38 таблицами и 41 рисунком. Работа состоит из введения, пяти глав с описанием обзора литературы, применяемых методов и характеристикой пациентов, собственных результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список

цитируемой литературы содержит 196 источников, из которых 50 – на русском и 146 – на иностранных языках.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика больных мигренью и группы контроля

Основу для проведения исследования составил клинический материал 133 человек, из них 114 страдали М. Критериями включения в исследование являлись: установленный согласно Международной классификации расстройств, сопровождающихся головной и лицевой болью, III-е издание, бета – версия (2013) 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, установленный факт злоупотребления алкоголем (употребление более 40 грамм этанола в сутки для мужчин и 20 грамм – для женщин) (В.Т. Ивашкин, 2015), острые инфекции, беременность и лактация, травмы или оперативные вмешательства в течение последних 6 месяцев. Группа контроля (n=19) была сопоставима по половозрастным характеристикам (таблица 1).

Таблица 1

Общая 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)

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

Сравнительная клиничко-anamнестическая характеристика больных М в зависимости от вида цефалгии и частоты болевых дней приведена в таблице 2.

Таблица 2

Сравнительная клиничко-anamнестическая 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	Мигрень с	Эпизодическая	Хроническая

		без ауры, n=88	аурой, n=26	мигрень, n=60	мигрень, n=54
Курение, абс. (%)	30 (26,3)	21 (23,9)	9 (34,6)	15 (25)	15 (27,8)
Наследственный анамнез, абс. (%)	59 (51,8)	47 (41,2)	6 (23) P1F=0,007	29 (48,3)	30 (55,6)
Социаль-бытовая дезадаптация (балл MIDAS), Me (95%)	30 (0...90)	30 (0...90)	29 (2...90)	18 (0...51)	49 (0...90) P2MW<0,001
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)
Количество приступов мигрени в месяц, Me (95%)	8 (1...30)	8 (1...30)	7 (1...30)	3 (1...8)	20 (8...30) P2MW=0,000
Количество болевых дней в месяц, Me (95%)	13 (2...30)	17 (2...30)	8 (1...30) P1MW=0,016	6 (1...14)	30 (15...30) P2MW=0,000
Интенсивность мигренозной головной боли, баллы, Me (95%)	10 (6...10)	9 (6...10)	10 (6...10)	9 (6...10)	10 (7...10) P2MW=0,041
Продолжительность атаки мигрени, часы, Me (95%)	30 (4...72)	48 (5...72)	24 (4...72)	24 (4...72)	48 (5...72)
Возврат головной боли, абс. (%)	63 (55,3)	50 (56,8)	13 (50)	26 (43,3)	37 (68,5) P2F=0,009
Сопутствующая аллодиния, абс. (%)	53 (46,5)	42 (47,7)	11 (42,3)	22 (36,7)	31 (57,4) P2F=0,038
Частота приема НПВП, дни в месяц, Me (95%)	13,5 (2...30)	17 (2...30)	8 (2...30) P1MW=0,017	6 (1...13,5)	30 (16...30) P2MW<0,001
Длительность приема НПВП, годы, Me (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)
-Прием простого анальгетика, абс. (%)	10 (8,8)	6 (6,8)	4 (15)	2 (3)	8 (15) P2F=0,045
-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)
Лекарственно индуцированная головная боль, абс. (%)	43 (37,7)	35 (39,8)	8 (30,8)	0	43 (79,6) P2MW=0,000
Наличие продромального периода, абс. (%)	62 (54,4)	49 (55,7)	13 (50)	30 (50)	32 (59,3)
Наличие	77 (67,5)	54 (61,4)	23 (88,5)	39 (65)	38 (70,4)

постдромального периода, абс. (%)			$P_{1F}=0,009$		
-----------------------------------	--	--	----------------	--	--

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

P_1 - значимость различий у пациентов с мигренью без ауры относительно группы больных мигренью с аурой;

P_2 - значимость различий у пациентов с хронической мигренью относительно группы больных эпизодической мигренью.

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. Качество жизни больных М без ауры и М с аурой оказалось сопоставимым. Больные хронической М в сравнении с пациентами эпизодической М имели более тяжелый фенотип М с выраженной интенсивностью головной боли в сочетании с ассоциированной аллодинией. У пациентов с хронической М 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. Больные, страдающие хронической М, сообщили о существенно более высокой социально-бытовой дезадаптации в сравнении с пациентами с эпизодической формой.

Клинико-психологический профиль личности больных М в зависимости от формы М и частоты болевых дней представлены в таблице 3.

Таблица 3

Некоторые 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
Тревога (баллы)	11 (1...37)	11 (1...38)	13 (2...35)	9 (1...30)	14 (2...40) $P_2=0,001$
Депрессия (баллы)	38 (28...53)	38 (29...55)	39 (26...49)	36 (27...49)	40 (30...56) $P_2=0,001$
Восприятие событий, как стрессовых (баллы)	101 (53...150)	102 (52...154)	99 (42...140)	87 (49...156)	112 (55...150) $P_2=0,003$
Лекарственная зависимость (баллы)	7 (1...20)	7 (1...20)	7 (0...19)	6 (0...16)	9 (1...21) $P_2=0,003$

Примечание:

1. Для характеристики выборки представлены медиана, 5 и 95 процентиля.
2. P_2 - 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.

В целом больные М характеризовались средним уровнем тревожности и легким уровнем депрессии. Медиана уровня восприятия событий, как стрессовых соответствовала состоянию психологической дезадаптированности к эмоциональным нагрузкам.

Результаты исследования и их обсуждение

При проведении эзофагогастродуоденоскопии у больных М преобладал хронический неатрофический гастрит (95,6%, n=109). Инфицированность *Helicobacter pylori*, как ведущий фактор развития гастрита, составила 51,8% (n=59). Другая патология пищеварительной системы выявлена у 89,5% человек. Среди заболеваний пищевода преобладала гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Неэрозивная ГЭРБ встречалась у 48,3% (n=55) пациентов, независимо от вида М. Пациенты, страдающие М и ГЭРБ, отличались существенно худшим качеством жизни 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). Интенсивность внеприступной изжоги оказалась взаимосвязана с развитием изжоги при приступе М ($P_{Mw}=0,034$). Изжога ассоциировалась исключительно с болевой фазой атаки М (7% пациентов). При этом медиана ее интенсивности соответствовала умеренной выраженности, а продолжительности - 6,5 часов. Сравнительный анализ фенотипа М в зависимости от наличия изжоги не показал существенных различий.

Пациенты, как правило, имели сочетание ГЭРБ и ФЗ ЖКТ (n=38, 33,3% обследованных больных), с точки зрения современных подходов, называемое «overlap» синдромом, что свидетельствует о единых патофизиологических механизмах их развития. ФЗ ЖКТ встречались одинаково часто при любом виде М и существенно не оказывали влияние на ее течение. Среди ФЗ ЖКТ преобладала функциональная диспепсия (ФД) (53,5%, n=61). Пациенты с ФД имели симптомы как постпрандиального дистресс-синдрома, так и эпигастрального болевого синдрома. У всех больных М, страдающих ФД наблюдались морфологические признаки гастрита. Чуть более половины больных (n=34) имели инфекцию *Helicobacter pylori*. СРК выявлен у 35,1% (n=40) больных М, чаще встречался СРК с запором (18,4%, n=22). Фенотип М при сочетании с СРК отличался более высоким уровнем депрессии ($P_{Mw}=0,021$), тревоги ($P_{Mw}=0,017$), восприятия жизненных событий стрессовыми ($P_{Mw}=0,046$), а также

использованием неадаптивных стратегий совладания с тяжелыми жизненными ситуациями и стрессами, в сравнении с больными М без СРК, что подчеркивает универсальную биопсихосоциальную основу боли.

Особенно четко прослеживалась связь психологических проблем с синдромом внеприступной абдоминальной боли. Боль в животе между атаками М имели 87,7% (n=100) 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 ($P_{MW}=0,039$). 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 (таблица 4).

Таблица 4

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

Показатель	Наличие абдоминальной боли вне атаки мигрени, n=100	Отсутствие абдоминальной боли вне атаки мигрени, n=14	Значимость
Возраст, годы, Me (95%)	35 (20...55)	26 (19...58)	$P_{MW}=0,149$
Женщины, абс. (%)	86 (86)	9 (64,3)	$P_F=0,056$
Эпизодическая мигрень, абс. (%)	48 (48)	12 (85,7)	$P_F=0,009$
Хроническая мигрень, абс. (%)	52 (52)	2 (14,3)	
MIDAS, баллы, Me (95%)	31 (0,5...90)	14 (0...40)	$P_{MW}=0,001$
Длительность заболевания, годы, Me (95%)	16 (3...39)	8,5 (0,5...38)	$P_{MW}=0,076$
Частота атак мигрени в месяц, Me (95%)	8 (1...30)	4 (2...15)	$P_{MW}=0,023$
Частота болевых дней в месяц, Me (95%)	16 (2...30)	6,5 (2...30)	$P_{MW}=0,039$
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)	$P_{MW}=0,348$
Аллодиния, абс. (%)	51 (51)	2 (14,3)	$P_F=0,011$
Функциональная диспепсия, абс. (%)	61 (61)	0	$P_F=0,000$
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	$P_F=1,000$
Синдром раздраженного кишечника, абс. (%)	40 (40)	0	$P_F=0,002$
Функциональное расстройство желчного пузыря, абс. (%)	3 (3)	0	$P_F=1,000$
Тревога, баллы, Me (95%)	12,5 (2,5...37,5)	3,5 (0...18)	$P_{MW}=0,000$
Депрессия, баллы, Me (95%)	39 (29,5...53,5)	32,5 (27...49)	$P_{MW}=0,005$
Уровень восприятия событий стрессовыми, баллы, Me (95%)	103 (58,5...150)	79,5 (31...132)	$P_{MW}=0,013$

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

Также отмечалась взаимосвязь интенсивности боли в животе во время и вне приступа ($r_s=0,686$, $p=0,010$). Развитие абдоминальной боли в болевой фазе М отметили 11,4% пациентов.

Абдоминальная боль как ассоциированный с приступом симптом была четко привязана к болевой фазе. 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 ($P_F = 0,041$), может указывать на возможность запуска атаки М из ЖКТ.

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 (медиана составила 0,1 нг/мл) относительно тех, которые абдоминальную боль не испытывали (медиана 0,22 нг/мл, $P_{MW} = 0,021$), а также группы контроля (медиана 0,28 нг/мл, $P_{MW} = 0,019$), показало вовлечение орексина А в болевую модуляцию. Существенное нарастание уровня орексина А в периферической крови среди больных М, у которых нерегулярный прием пищи провоцировал мигренозный пароксизм (медиана 0,28 против 0,19 нг/мл у больных М без такого провокатора, $P_{MW} = 0,047$), также может указывать на дисбаланс орексиновых механизмов в регулировании ноцицепции, с повышением восприимчивости нейронов к допороговым стимулам. Взаимосвязь уровня орексина А с интенсивностью межприступного запора ($r_s = -0,268$, $p = 0,026$, $N = 69$) и твердого стула ($r_s = -0,243$, $p = 0,044$, $N = 69$) у больных М подчеркивает вовлечение орексинергических механизмов в формирование субтипа М с СРК.

Другим часто встречаемым внеприступным симптомом явилась тошнота, беспокоившая 57,9% больных ($n = 66$), и ее интенсивность повышалась при хронической М ($P_{MW} = 0,032$). Частота развития межприступной тошноты также ассоциировалась с большей степенью дезадаптации пациентов ($P_{MW} = 0,033$). 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 ($r_s = 0,253$, $p = 0,007$, $N = 114$).

Развитие тошноты при мигренозном приступе отметили 92% пациента ($n = 105$). При этом сильную и очень сильную интенсивность тошноты описали 40% больных ($n = 45$). Особенностью тошноты явилось ее развитие до достижения максимальной интенсивности головной боли (выявлено в 50,9% случаях, $n = 58$), о тошноте в продроме сообщили 14% человек ($n = 16$). Медиана продолжительности тошноты во время головной боли оказалась равной 12 часам. Длительность тошноты при приступе положительно коррелировала с мигренозным стажем ($r_s = 0,266$, $p = 0,004$, $N = 114$), 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% ($n=57$), всегда на фоне интенсивной головной боли, многократная рвота имела у 6 (5,3%) больных, чаще встречалась при М с аурой ($P_F=0,043$).

При М без ауры частота развития тошноты в продромальную фазу оказалась значимо выше в сравнении с М с аурой (таблица 5). 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) имела аллодиния.

Таблица 5

Клинические особенности мигрени в зависимости от наличия тошноты в продромальную фазу

Показатель	Наличие тошноты в продромальной фазе, n= 16	Отсутствие тошноты в продромальной фазе, n=98	Значимость
Возраст, годы, Me (95%)	41 (20...57)	33,5 (20...55)	$P_{MW}=0,402$
Мигрень без ауры, абс. (%)	16 (100)	72 (73,5)	$P_F=0,021$
Мигрень с аурой, абс. (%)	0	26 (27,4)	
Эпизодическая мигрень, абс. (%)	4 (25)	56 (57,1)	$P_F=0,029$
Хроническая мигрень, абс. (%)	12 (75)	42 (42,9)	
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)	$P_{MW}=0,479$
MIDAS, баллы, Me (95%)	48,5 (4...90)	27 (0...90)	$P_{MW}=0,009$
Количество атак мигрени в месяц, Me (95%)	11 (2...30)	8 (1...30)	$P_{MW}=0,066$
Количество болевых дней в месяц, Me (95%)	22 (3...30)	12 (2...30)	$P_{MW}=0,047$
Длительность болевой фазы атаки мигрени, часы, Me (95%)	48 (5...72)	24 (4...72)	$P_{MW}=0,265$
Аллодиния, абс. (%)	12 (75)	41 (41,8)	$P_F=0,016$
Наличие тошноты в болевую фазу, абс. (%)	16 (100)	89 (90,8)	$P_F=0,355$
Интенсивность тошноты в болевую фазу, баллы, Me (95%)	2 (1...4)	2 (0...4)	$P_{MW}=0,642$
Длительность тошноты в болевую фазу, часы, Me (95%)	48 (1...96)	12 (1...72)	$P_{MW}=0,023$
Гастроэзофагальная рефлюксная болезнь, абс. (%)	9 (56,3)	52 (53,1)	$P_F=1,000$
Функциональная диспепсия, абс. (%)	11 (68,8)	50 (51)	$P_F=0,279$
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)	$P_F=1,000$
Синдром раздраженного кишечника, 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: P_{Mw} - критерий Манна —Уитни; P_F - критерий Фишера.

При изучении показателей уровня дофамина у больных, испытывающих сильную и очень сильную ассоциированную тошноту, медианы концентрации этого нейромедиатора (медиана 35 пг/мл) снижались значимо как относительно больных М, испытывающих легкую и умеренную ассоциированную тошноту (медиана 41,5 пг/мл, $P_{Mw}=0,015$), так и относительно контрольной группы (медиана 48,3 пг/мл, $P_{Mw}=0,008$). Выявлена обратная взаимосвязь между интенсивностью тошноты, развивающейся при приступе ($r_s = -0,284$, $p=0,018$, $N=69$), и частоты приступной рвоты ($r_s = -0,255$, $p=0,034$, $N=69$) с уровнем дофамина в крови. Также среди больных с ассоциированной аллодинией (медиана дофамина 39,6 пг/мл) наблюдались существенно более низкие показатели дофамина относительно контрольной группы (медиана 48,3 пг/мл, $P_{Mw} = 0,033$).

Уровень цитокина ФНО-альфа обнаружен существенно выше среди пациентов с фенотипом М с ассоциированной тошнотой (медиана 1,93 пг/мл против 1,72 пг/мл у больных М без приступной тошноты, $P_{Mw}=0,020$), что может являться лабораторным коррелятом центральной сенситизации и тяжести М. Его уровень положительно коррелировал с частотой мигренозных атак ($r_s = 0,272$, $p=0,042$, $N=56$), что отражает ноциогенные эффекты данного цитокина.

Уровень ФНО-альфа повышался при наличии сопутствующего хеликобактерного инфицирования слизистой оболочки желудка (медиана 2,05 пг/мл против 1,88 пг/мл у больных М без Нр-инфекции, $P_{Mw}=0,028$). Частота развития эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК среди пациентов, страдающих М, как одного из проявлений Нр-инфекции, составила 18,4% ($n=21$). Гастродуоденопатии диагностировались с одинаковой частотой у больных различным видом М, однако следует отметить, что ЯБ желудка встречалась только у больных хронической М (таблица 6).

Таблица 6

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
Возраст, годы, Me (95%)	45 (31...57)	32 (20...55)	$P_{Mw}=0,003$
Женщины, абс. (%)	9 (69,2)	86 (85,2)	$P_F=0,226$
Курение, абс. (%)	5 (38,5)	25 (24,8)	$P_F=0,322$
Эпизодическая мигрень, абс. (%)	4 (30,8)	56 (55,4)	$P_F=0,139$
Хроническая мигрень, абс. (%)	9 (69,2)	45 (44,6)	
Количество атак в месяц, Me (95%)	12 (2...30)	8 (1...30)	$P_{Mw}=0,153$

Количество дней с головной болью в месяц, Ме (95%)	30 (4...30)	12 (2...30)	$P_{MW}=0,027$
Интенсивность головной боли, баллы, Ме (95%)	10 (7...10)	9 (6...10)	$P_{MW}=0,189$
Продолжительность головной боли, часы, Ме (95%)	72 (5...72)	24 (5...72)	$P_{MW}=0,218$
Возврат/рецидив головной боли в течение суток, абс. (%)	11 (84,6)	52 (51,5)	$P_F=0,036$
Аллодиния, абс. (%)	7 (53,9)	46 (45,6)	$P_F=0,769$
Наличие инфекции Нр, абс. (%)	9 (69,2)	50 (49,5)	$P_F=0,242$
Число дней с приемом анальгетика в месяц, Ме (95%)	30 (4...30)	12 (2...30)	$P_{MW}=0,027$
Число дней с приемом НПВП в неделю:			
-1 и более дней, абс. (%)	13 (100)	89 (88,1)	$P_F=0,355$
-2 и более дней, абс. (%)	11 (84,6)	67 (66,3)	$P_F=0,222$
-3 и более дней, абс. (%)	10 (76,9)	53 (52,5)	$P_F=0,139$
-4 и более дней, абс. (%)	9 (69,2)	45 (44,6)	$P_F=0,139$
-5 и более дней, абс. (%)	9 (69,2)	38 (37,6)	$P_F=0,038$
Прием НПВП, абс. (%)	13 (100)	101 (100)	$P_F=1,000$
-Прием простого анальгетика, абс. (%)	2 (15,4)	8 (7,9)	$P_F=0,319$
-Прием комбинированного анальгетика, абс. (%)	9 (69,2)	89 (88,1)	$P_F=0,085$
-Прием нескольких групп обезболивающих, вкл. триптаны, абс. (%)	2 (15,4)	4 (3,9)	$P_F=0,139$
-Прием селективного анальгетика, абс. (%)	2 (15,4)	7 (6,9)	$P_F=0,273$
Стаж обезболивающей терапии, годы, Ме (95%)	22 (5 и 45)	15 (3 и 35)	$P_{MW}=0,098$
Лекарственно индуцированная головная боль, абс. (%)	11 (84,6)	36 (35,6)	$P_F=0,002$
MIDAS, баллы, Ме (95%)	35 (0...90)	29 (0...90)	$P_{MW}=0,218$
Уровень восприятия событий как стрессовых, баллы, Ме (95%)	104 (37...139)	100 (57...149)	$P_{MW}=0,834$
Боли в животе в МПП, абс. (%)	13 (100)	87 (86,1)	$P_F=0,363$
Интенсивность боли в животе в МПП, баллы, Ме (95%)	4 (2...7)	2 (1...6)	$P_{MW}=0,002$
Тошнота в МПП, абс. (%)	7 (53,8)	59 (58,4)	$P_F=0,773$
Интенсивность тошноты в МПП, баллы, Ме (95%)	2 (1...5)	2 (1...6)	$P_{MW}=0,830$
Изжога в МПП, абс. (%)	9 (69,2)	42 (41,6)	$P_F=0,077$
Серотонин сыворотки крови (нг/мл), Ме (95%)	158,5 (36,1...207,2)	184,5 (107,1...249,7)	$P_{MW}=0,032$

Примечание:

МПП – межприступный период, период, свободный от головной боли;

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

В целом больные с сочетанной патологией были значимо старше. Н. pylori-инфекция и курение встречались с одинаковой частотой как у пациентов с ЯБ, так и без ЯБ. 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. Общность хронической серотонинергической гипофункции при М и ЯБ лежит в основе патогенетических механизмов эндогенной болевой модуляции и дисмоторики ЖКТ. Больные данной группы страдали более тяжелой цефалгией: у них было 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. Клиническими особенностями ЯБ у больных М являлись более выраженная интенсивность абдоминальной боли и изжоги.

Для оценки влияния желудочно-кишечных симптомов и 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, 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.

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 функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта 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 мигренью, принимающие с целью купирования атак нестероидные противовоспалительные препараты 5 раз и более в неделю, независимо от вида анальгетика и длительности его приема, имеют высокий риск развития язвенной болезни желудка. В то же время, развитие язвенной болезни желудка является предиктором хронизации мигрени. Клиническими особенностями язвенной болезни у больных мигренью 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 мигрени. Развитие данных симптомов у пациента, страдающего эпизодической мигренью, должно быть дополнительным аргументом к более активному превентивному лечению с целью снижения риска трансформации в хроническую мигрень.

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 мигрени из желудочно-кишечного тракта.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Сероусова, О.В. Клиническое значение тошноты при мигрени / М.И. Карпова, А.И. Долгушина, А.Ф. Василенко, В.В. Маркова, Д.Ш. Альтман // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. –Т.117, №1, вып. 2. – С. 43-47. (из перечня ВАК, импакт-фактор: 0,695);
2. Сероусова, О.В. Абдоминальная боль у больных мигренью / М.И. Карпова, А.И. Долгушина, А.Ф. Василенко, В.В. Маркова, Д.Ш. Альтман // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – №9. – С. 21-25. (из перечня ВАК, импакт-фактор: 0,695);
3. Сероусова, О.В. Роль иммунной системы в прогрессировании мигрени / М.И. Карпова, Ю.С. Шамуров, А.А. Порываева // Иммунология. – 2011. – Т. 32, №5. – С. – 265-267. (из перечня ВАК, импакт-фактор: 0,523);
4. Сероусова, О.В. Некоторые функции лимбической системы у больных эпизодической и хронической мигренью / М.И. Карпова, В.В. Маркова, А.В. Садырин, А.И. Долгушина // Современные проблемы науки и образования. – 2015. - № 3. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=19759> (дата обращения: 06.02.2018) (из перечня ВАК, импакт-фактор: 0,413);
5. Сероусова, О.В. Распространенность гастроинтестинальных расстройств при мигрени / А.И. Долгушина, М.И. Карпова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – №11 (111). – С. 89.(из перечня ВАК, импакт-фактор: 0,350);
6. Сероусова, О.В. Особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных мигренью / А.И. Долгушина, М.И. Карпова, Е.Р. Олевская, А.В. Васильев, О.В. Науменко // Доказательная гастроэнтерология. – 2015. – №3-4. – С. 15-20. (из перечня ВАК, импакт-фактор: 0,209);
7. Сероусова, О.В. Язвенная болезнь у больных с мигренью и лекарственно индуцированной головной болью / О.В. Сероусова // Медицинский алфавит. – 2018. – №1 (338). – С. 72-73. (из перечня ВАК, импакт-фактор: 0,185);
8. Сероусова, О.В. Копинг-стратегии, стресс и алекситимия у больных мигренью / М.И.

- Карпова, А.И. Долгушина, В.В. Маркова, А.В. Садырин, Д.Ш. Альтман // Уральский мед. журн. – 2015. – №2 (125). – С. 57-61.(из перечня ВАК, импакт-фактор: 0,161);
9. Serousova, O. Prevalence and clinical features of functional gastrointestinal disorders in migraine patients / A. Dolgushina, M. Karpova// Neurogastroenterol. Motil. – 2015. – Vol. 27, suppl.2. – P. 54.
10. Сероусова, О.В. Тошнота у больных мигренью / М.И. Карпова, А.И. Долгушина// Материалы российской научно-практической конференции «Головная боль: актуальные вопросы диагностики, терапии и медицинской реабилитации» / под ред. Г.Р. Табеевой [и др.]. – Москва, 2016. – С. 45-47.;
11. Сероусова, О.В. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта у больных мигренью / А.И. Долгушина, М.И. Карпова // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26, №5. – С. 109. – Прил. № 48. Материалы Двадцать второй Объединенной Российской Гастроэнтерологической Недели;
12. Сероусова, О.В. Мигрень и желудочно-кишечные расстройства / О.В. Сероусова // III Конгресс неврологов Урала : материалы межрегиональной науч.-практ. конф., 1-3 декабря 2016г. – Екатеринбург, 2016. – С. 71-75.;
13. Сероусова, О.В. Влияние тошноты на качество жизни больных мигренью / О.В. Сероусова // Актуальные вопросы неврологии: Всероссийская науч.-практ. конф., посвященная 35-летию кафедры неврологии ИДПО и 10-летию сотрудничающего центра (филиала) ФГБНУ «Научный центр неврологии»: сб. ст. / под ред. Г.Н. Бельской. – Челябинск : Изд-во ЮУГМУ, 2016. – С. 72-74.

Сокращения

ГЭРБ – Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДПК - Двенадцатиперстная кишка

ЖКТ - Желудочно-кишечный тракт

ЛИГБ - Лекарственно индуцированная головная боль

М - Мигрень

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

MIDAS - Migraine Disability Assessment

Подписано в печать 17.10.2018. Формат 60×90/16.

Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ № 88/2018

Отпечатано в типографии издательства «Книжный формат»

614000, г. Пермь, ул. Пушкина, 80