

Костенкова Наталья Владимировна

**НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ
ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ
С ГОЛОВНОЙ БОЛЬЮ НАПРЯЖЕНИЯ**

14.01.11– нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – д.м.н., профессор И.П. Корюкина).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии факультета ДПО ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г.Пермь

Старикова Наталья Леонидовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом неврологии и отделением медицинской реабилитации пациентов с расстройствами функции нервной системы ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава России, г.Москва

Рачин Андрей Петрович

Кандидат медицинских наук, врач - невролог высшей квалификационной категории ФГБУ «Клинический санаторий «Барвиха» Управления делами Президента Российской Федерации, г.Москва

Новикова Елена Анатольевна

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится « » 2016 года, в __ часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.01 при ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614990, г.Пермь, ул. Петропавловская, 26.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26) и на сайте www.psmu.ru, с авторефератом можно ознакомиться на сайтах www.vak.ed.gov.ru, www.psmu.ru.

Автореферат разослан « » 20 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Мудрова Ольга Александровна

Общая характеристика работы

Актуальность исследования. Головные боли (ГБ) являются одной из важнейших проблем современной медицины, при этом особое клиническое значение имеет головная боль напряжения (ГБН), диагностирующаяся, по данным популяционных исследований, в 32—70% всех случаев первичной головной боли [Горностаев Г.В., 2007; Осипова В.В., 2007; Crystal S.C., 2010].

В соответствии с Международной классификацией ГБ [Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2013] выделяют эпизодическую и хроническую ГБН [Осипова В.В., 2007; Fernández-de-las-Peñas C., 2009; Kropp P.; 2010].

Современные представления о патогенезе ГБН отошли от объяснения её механизма простым мышечным напряжением и отдают приоритет центральным механизмам ноцицепции [Arendt-Nielsen L. 2015; Bendtsen L. 2011; Chen W. 2012], при этом основная роль отводится дисфункции ноцицептивной и антиноцицептивной систем [Вейн А.М. 1996; Данилов А.Б. 2010; Chen Y. 2009]. Для уточнения патофизиологических механизмов, лежащих в основе головной боли напряжения, необходимо использование объективных инструментальных диагностических тестов, характеризующих ведущие механизмы развития боли, тяжесть и течение патологического процесса.

В этой связи представляет интерес метод транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) [Никитин С.С., 2003; Bohning D.E., 1997], позволяющий оценивать не только функцию моторной коры, но и состояние ЦНС в целом на супрасегментарном и сегментарном уровнях, включая ее высшие отделы, участвующие в анализе ноцицептивной афферентации [Eeg-Olofsson K. E., 2006; Terao Y., 2002]. Метод ТМС широко используется в неврологии [Войтенков В.Б., 2012; Никитин С.С., 2003; Dhuna A., 1991]. Метод ТМС обладает большой информативностью при изучении демиелинизирующих заболеваний [Никитин С.С., 2003; Hess S.W., 1987]. Ритмическая ТМС используется в исследовании патофизиологии депрессии и других нейropsychиатрических заболеваний, связанных с дисфункцией корковой возбудимости головного мозга [Никитин С.С., 2003; Grisaru N., 1994; Daskalakis Z.J., 2008]. ТМС используют в изучении первичных головных болей, в частности мигрени [Никитин С.С., 2003; Aurora S.K., 2007; Khedr E.M., 2006].

Состояние же корковых структур при головной боли напряжения методом диагностической транскраниальной стимуляции пока не изучено.

Цель исследования: изучить состояние корковых структур головного мозга у пациентов с головной болью напряжения, в его взаимосвязи с клиническими особенностями заболевания, при исследовании методом транскраниальной магнитной стимуляции.

Задачи исследования

1. Проанализировать нейрофизиологические показатели состояния корковых структур головного мозга у пациентов с головной болью напряжения, полученные методом диагностической транскраниальной магнитной стимуляции, в их взаимосвязи с клиническими особенностями заболевания.
2. Изучить показатели асимметрии нейрофизиологического ответа при проведении диагностической транскраниальной магнитной стимуляции и их взаимосвязь с клиническими особенностями заболевания.
3. Определить выраженность эмоционально-личностных расстройств у пациентов с головной болью напряжения во взаимосвязи с клиническими особенностями заболевания и изменениями нейрофизиологических показателей.
4. Исследовать качество жизни пациентов с головной болью напряжения в зависимости от клинических характеристик заболевания и показателей состояния корковых структур головного мозга.

Научная новизна исследования. Впервые установлено, что у пациентов с головной болью напряжения показатели моторного ответа при транскраниальной магнитной стимуляции характеризуются высокой амплитудой и сниженной латентностью по сравнению со здоровыми добровольцами, что, вероятно, свидетельствует о наличии феномена центральной сенситизации у данной категории больных. Определена ассоциация амплитуды моторного ответа с длительностью заболевания и уровнем личностной тревожности пациентов, указывающая на общие патогенетические механизмы цефалгии и высоких уровней тревоги при головной боли напряжения. Показано, что для амплитуды моторного ответа у пациентов с головной болью напряжения характерна значительная асимметрия, выраженность которой оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов и коррелирует с показателями физического функционирования, жизненной активности, психического здоровья по опроснику SF-36. Доказано, что пациенты с головной болью напряжения привержены пассивным копинг-стратегиям, негативно влияющим на качество их жизни, в то время как выбор активных копинг-стратегий прямо значимо коррелирует с показателями качества жизни пациентов.

Практическая значимость. Результаты исследования показали, что диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция является информативным нейрофизиологическим методом определения состояния корковых структур головного мозга и может быть рекомендована для внесения в план обследования при головной боли напряжения. Установлено, что наличие высокой амплитуды и сниженной латентности моторного ответа при диагностической транскраниальной магнитной стимуляции позволяют объективизировать

высокий уровень тревожности пациентов и наличие феномена центральной сенситизации как факторов хронизации болевого синдрома; это является обоснованием использования метода диагностической транскраниальной магнитной стимуляции в обследовании пациентов с головной болью напряжения. С учетом доказанного преобладания у пациентов пассивных копинг-стратегий и их негативного влияния на качество жизни, а также установленной ассоциации снижения качества жизни с избыточным использованием анальгетических препаратов, в комплексное лечение головной боли напряжения, наряду с медикаментозной терапией, рекомендуется включать мероприятия, направленные на повышение приверженности к активным копинг - стратегиям и устранение лекарственного злоупотребления, что позволит улучшить качество жизни пациентов.

Личный вклад диссертанта в исследование. Этапы исследования, включая формирование групп пациентов, клиническое и нейропсихологическое обследование лиц с подтвержденным диагнозом «Головная боль напряжения», статистическая обработка результатов исследования выполнены лично автором. Нейрофизиологические исследования выполнены совместно с к.м.н. А.Н. Луканиным в медицинском центре «Философия красоты и здоровья» (г. Пермь).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Электрофизиологические показатели состояния корковых структур головного мозга, по данным диагностической транскраниальной магнитной стимуляции, у пациентов с головной болью напряжения характеризуются высокими значениями амплитуды ответа и сниженной его латентностью по сравнению с контрольной группой. Величина амплитуды ответа при диагностической транскраниальной магнитной стимуляции коррелирует с уровнем тревожности пациентов и длительностью заболевания. Выраженная асимметрия амплитуды ответа ассоциирована со снижением качества жизни пациентов.
2. Для пациентов с головной болью напряжения, наряду с высокими уровнями тревоги и депрессии, характерна высокая приверженность пассивным копинг-стратегиям. Наиболее высокая приверженность пассивным копинг-стратегиям имеется в группе пациентов с лекарственным злоупотреблением. Показатель приверженности пассивным копинг-стратегиям коррелирует с показателями депрессии и тревоги пациентов; высокая приверженность пациентов пассивным копинг-стратегиям ассоциирована со снижением качества их жизни. Выбор активных копинг-стратегий прямо значимо коррелирует с показателем общего состояния здоровья пациентов по шкале SF36.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы доложены на следующих съездах и конференциях: «Республиканская научно-практическая конференция,

посвященная 90-летию кафедры неврологии лечебного факультета им. В. П. Первушина» (г. Пермь, 2011), научная сессия молодых ученых ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера (Пермь, 2012, 2013), Международный глобальный симпозиум по проблемам боли, «Подходы к пониманию механизмов и лечению симптомов боли» (г. Санкт-Петербург, 2012), IX Конгресс Европейской федерации боли, EFIC® (Австрия, г. Вена, 2015).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Внедрение в практику. Диссертация выполнена в ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – д.м.н., профессор И.П.Корюкина) на базе кафедры неврологии с курсом нейрореабилитологии ФДПО (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Шестаков В.В.).

Полученные результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс ГАУЗ ПК «Городской клинической больницы №4».

Основные положения внедрены в учебный процесс на кафедре неврологии с курсом нейрореабилитологии факультета ДПО ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Структура и объем диссертации. Диссертация представляет рукопись на русском языке объемом 109 страниц машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», главы собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 237 источников, в том числе 91 отечественных и 146 иностранных. Диссертация иллюстрирована 4 таблицами, 29 рисунками, 3 клиническими примерами.

Содержание диссертационного исследования

Материалы и методы исследования. В работе представлены результаты обследования 51 пациента с диагнозом головная боль напряжения (основная группа), установленным в соответствии с критериями Международной классификации головной боли (3-я редакция, 2013), и 10 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой (контрольная группа). Общее количество обследованных - 61 человек.

Обследование проводилось на кафедре неврологии с курсом нейрореабилитологии факультета ДПО ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

На исследование получено разрешение локального этического комитета при ГБОУ ВПО ПГМУ им.ак. Е.А. Вагнера Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения были: возраст от 20 до 60 лет, головная боль, соответствующая критериям Международной классификации головной боли (3-я редакция, 2013) для головной боли напряжения, отсутствие тяжелой соматической патологии, ясное сознание пациентов, информированное согласие.

Критериями исключения были: беременность и/или период грудного вскармливания, операции на костях свода черепа и головном мозге в анамнезе, наличие имплантированных нейростимулирующих устройств, операции на позвоночнике и спинном мозге в анамнезе, наличие кардиостимулятора, эпилепсия и судорожный синдром в анамнезе, злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами в течение последних двенадцати месяцев, наличие хронических заболеваний внутренних органов в стадии декомпенсации, заболевания периферической нервной системы. Для исключения вторичных головных болей у больных оценивался соматический статус методами опроса, объективного осмотра и изучения медицинской документации. По показаниям пациентам проводилась компьютерная томография, магнитно-резонансная томография.

В исследование включались: частая эпизодическая головная боль напряжения (частая ЭГБН), хроническая боль напряжения (ХГБН).

Проводилось клинично-неврологическое исследование с оценкой неврологического статуса, использованием 100-балльной визуальной аналоговой шкалы оценки болевого синдрома (ВАШ), шкалы депрессии Бека, шкалы реактивной и личностной тревожности Спилбергера, опросника качества жизни (КЖ) SF36, опросника управления болью Вандербильта для оценки копинг — стратегий пациентов.

Всем обследуемым проведено нейрофизиологическое исследование - диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция для изучения функционального состояния корковых и подкорковых структур головного мозга. ДТМС моторной коры головного мозга проводилась при помощи магнитного стимулятора «Нейро-МС» (ООО «Нейрософт», Россия, 2006), максимальная выходная мощность которого, при использовании большого кольцевого койла, составляет 2.2 Тесла, стимулами длительностью 100 мкс через плоский койл (внешний диаметр 150 мм). Индуктор устанавливался в точке Vertex, при регистрации вызванного моторного ответа (ВМО) с мышц кисти, и со смещением на 2 см кпереди. Регистрация моторного ответа проводилась с помощью диагностического комплекса Nicolett Viking Quest. Возбудимость моторной коры головного мозга определялась по порогу появления ВМО в ответ на корковую стимуляцию. Моторный порог рассчитывался как процент от максимальной мощности магнитного стимулятора, определялся для *m. abductor pollicis brevis*. После наложения поверхностных электродов на проекцию указанных мышц производилась транскраниальная

стимуляция одиночными импульсами с помощью большого кольцевого индуктора. Проводилась двусторонняя стимуляция, которая начиналась с минимальной мощности магнитного поля (25% от максимальной выходной мощности стимулятора) с постепенным пошаговым ее повышением на 5% от максимальной выходной мощности стимулятора. Регистрировались не менее трех корковых, трех сегментарных ВМО с максимальной амплитудой, при полном расслаблении мышц-мишеней, выбирали ответ с наименьшей латентностью с максимальной амплитудой, вычислялось ВЦМП.

Полученные в ходе клинического исследования результаты обработаны непараметрическими методами статистики с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0 с представлением изучаемых количественных признаков в формате: медиана (Me), 95% доверительный интервал (ДИ) [Реброва О.Ю., 2002]. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполнялся с помощью U-критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ изученных показателей проводился с использованием непараметрического метода Спирмана. Различия показателей считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Общая характеристика собственных наблюдений. Общее количество обследованных составило - 61 человек. В основной группе обследован 51 пациент (41 женщина, 10 мужчин) с достоверным диагнозом головная боль напряжения (основная группа) в возрасте от 20 до 60 лет (Me 32,00; 95%ДИ 32,31–37,77 года). Контрольную группу составили 10 здоровых добровольцев соответствующего пола (7 женщин, 3 мужчин), сопоставимых по возрасту с основной группой (Me 34,00; 95%ДИ 28,79 – 43,41 лет). При оценке неврологического статуса основной группы и группы контроля у 37 исследуемых с наличием ГБ выявлено напряжение перикраниальных мышц; напряжение перикраниальных мышц также определялось у трех участниц контрольной группы. Интенсивность ГБ по 100-балльной визуальной аналоговой шкале оценки болевого синдрома (ВАШ) составила 50,00 баллов (95%ДИ 49,96-58,07баллов) .

20 пациентов имели хроническую головную боль напряжения (количество болевых дней более 4 в неделю), 31- частую эпизодическую головную боль напряжения (количество “болевых дней” составило Me 1,5 дней (95%ДИ 1,3 - 2,1)). Количество “болевых дней” в целом в группе составило Me 2 дня; (95%ДИ 1,98 - 2,46) в неделю. Медиана длительности заболевания составила Me 4 года (95%ДИ 4,52 – 7,86).

Исследованы паттерны анальгетической терапии у обследованных пациентов. Лекарственный абюз был выявлен у 10 пациентов. Количество “болевых дней” в целом в группе с абюзной головной болью составило Me 4 дня; (95%ДИ 3,98 - 5,46) в неделю. Пациенты принимали простые анальгетики, такие, как анальгин, парацетамол, нимесулид,

цитрамон, а также комбинированные анальгетики: пенталгин, седалгин и др. Количество дней приемов анальгетиков в неделю составило Me 4 дня; (95%ДИ 3,73 – 4,46), продолжительность злоупотребления препаратами составила более 3 месяцев. Медиана интенсивности головной боли у пациентов с абюзусной ГБ составила 60,00 баллов (95%ДИ 52,43-69,54баллов) по 100 бальной визуальной аналоговой шкале оценки болевого синдрома. По образованию пациенты основной группы распределились следующим образом: 31 пациент имел высшее образование, 20 пациентов среднее специальное. По образованию пациенты контрольной группы распределились следующим образом: 9 лиц контрольной группы имели высшее образование, 1 – среднее специальное. Изучены особенности клинической картины головной боли напряжения у пациентов в зависимости от уровня образования. Выявлены статистически значимые различия по шкале ВАШ у пациентов с высшим образованием, имеющих головную боль напряжения (Me 50,00 баллов; 95%ДИ 46,01 – 55,27 баллов) и пациентами с ГБН с средним специальным образованием (Me 60,00 баллов; 95%ДИ 51,87 – 66,62 баллов), достоверность составила $p=0,041$. Следовательно, уровень образования оказывает влияние на интенсивность головной боли, а именно пациенты со средним специальным образованием отмечают более высокие цифры интенсивности по шкале ВАШ, чем пациенты с высшим образованием. Несмотря на соответствие клинической картины головной боли, у обследованных выявлены некоторые различия в подгруппах пациентов – мужчин и женщин. Длительность течения головной боли напряжения была достоверно продолжительней у лиц женского пола (Me 5,00 лет; 95%ДИ 5,18 – 9,07 года) в отличие от мужчин основной группы (Me 1,00 год; 95%ДИ 0,49 – 4,22 года), различия составили $p=0,001$. Вместе с тем, несмотря на большую продолжительность заболевания у женщин, принявших участие в нашем исследовании, нами не выявлено значимых различий уровней тревоги ($p=0,235$) и депрессии в зависимости от пола пациентов.

Результаты и их обсуждение. Результаты нашего исследования указывают на значительную роль тревоги в формировании клинической картины головной боли напряжения. Наряду со статистически значимо высокими уровнями депрессии по опроснику Бека по сравнению с контрольной группой (44,00 (42,18-48,01), основная группа - 53,50(50,50-57,92)), ($p=0,003$), пациенты продемонстрировали значимо высокие уровни реактивной ($p=0,026$) и, особенно, личностной тревожности ($p=0,001$) (рис. 1,2).

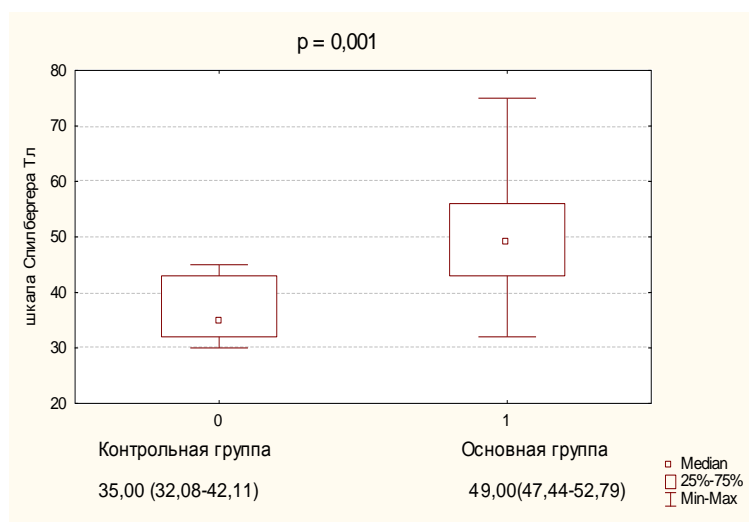


Рисунок 1. Различия показателей личностной тревожности у пациентов с головной болью и лиц контрольной группы

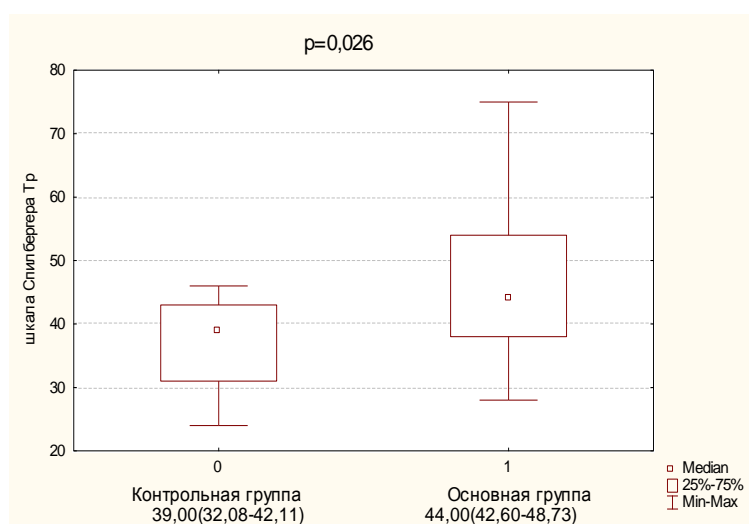


Рисунок 2. Различия показателей реактивной тревожности у пациентов с головной болью и лиц контрольной группы

Связь выраженности эмоционально-личностных расстройств с клинической картиной заболевания подтверждается наличием прямой средней силы высокозначимой корреляционной связи между показателем депрессии по опроснику Бека и интенсивностью боли по визуальной аналоговой шкале ($R=0,372$; $p=0,007$), а также более высоким показателем интенсивности болевого синдрома у пациентов с наличием депрессии по опроснику Бека (рис.3).

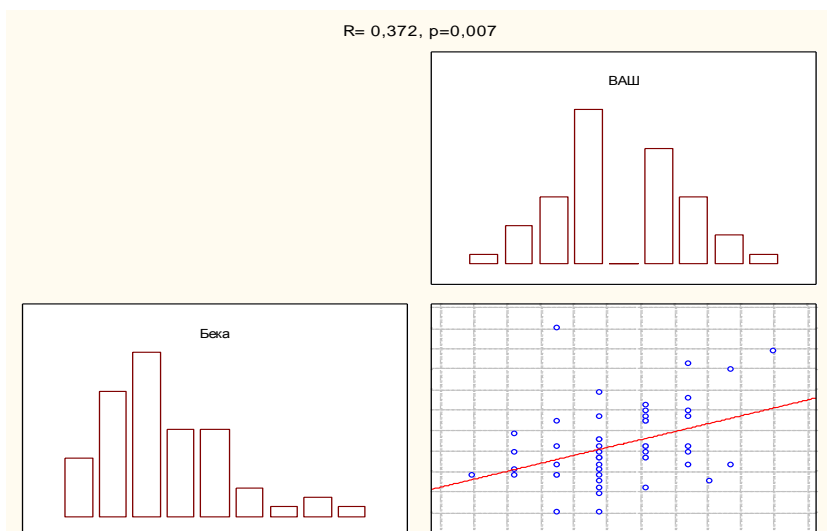


Рисунок 3. Взаимосвязь между показателем депрессии и интенсивностью ГБ у пациентов с ГБН

Выявлена взаимосвязь тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с головной болью напряжения, которую подтверждают имеющиеся прямые средней силы высокозначимые корреляционные связи показателя депрессии по опроснику Бека и показателей личностной тревожности ($R=0,598$; $p=0,001$) и реактивной тревожности ($R=0,592$; $p=0,001$) (рис.4).

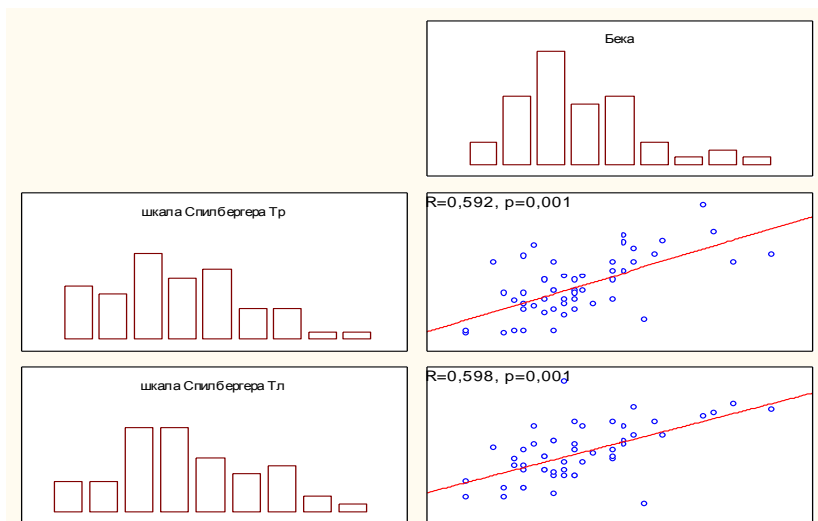


Рисунок 4. Взаимосвязь между показателем депрессии и показателями личностной и реактивной тревожности у пациентов с ГБН

Показатели реактивной тревожности (Ме 48,00 баллов; 95%ДИ 43,69-51,20 баллов) по шкале Спилбергера у пациентов с ГБН и напряжением перикраниальной мускулатуры оказались значимо выше по сравнению с показателями пациентов с ГБН без напряжения перикраниальной мускулатуры (Ме 40,00 баллов; 95%ДИ 36,04 – 44,87 баллов, $p=0,036$).

Трансформированные, то есть хронические, формы первичных головных болей характеризуются более высокими уровнями тревоги и депрессии, а депрессия, наряду с частотой цефалгий, является независимым фактором риска хронизации головной боли. Группа обследованных нами пациентов с хронической головной болью напряжения действительно характеризовалась повышенным, по сравнению с ЭГБН, уровнем реактивной тревожности ($p=0,014$) и более высоким уровнем депрессии ($p=0,004$). У пациентов с хронической ГБН медиана уровня реактивной тревожности составила Ме 49,00 баллов (95%ДИ 45,00-54,71 баллов), в отличие от пациентов с частой эпизодической головной болью напряжения (Ме 41,00 балл; 95%ДИ 39,13-46,60 баллов), $p=0,014$. Уровень депрессии по шкале Бека у пациентов с хронической ГБН (Ме 12,00 баллов; 95%ДИ 10,95 – 17,23 баллов) достоверно превышал уровень депрессии пациентов с частой эпизодической головной болью напряжения (Ме 8,50 баллов; 95%ДИ 7,38 – 11,54 баллов, $p=0,004$).

Помимо эмоциональных расстройств, в развитии частых и хронических головных болей большое значение придается личностным особенностям пациентов, а именно их копинг-стратегиям. В литературе имеются данные о том, что пассивные копинг-стратегии являются независимыми факторами риска хронизации головных болей. В нашем исследовании вся группа пациентов с головной болью напряжения (Ме 12 баллов; 95%ДИ 11,29-13,29 баллов) характеризовалась большей приверженностью к пассивным копинг-стратегиям по сравнению с лицами контрольной группы (Ме 9,5 баллов; 95%ДИ 8,55 – 11,24 баллов) ($p=0,040$) (рис.5).

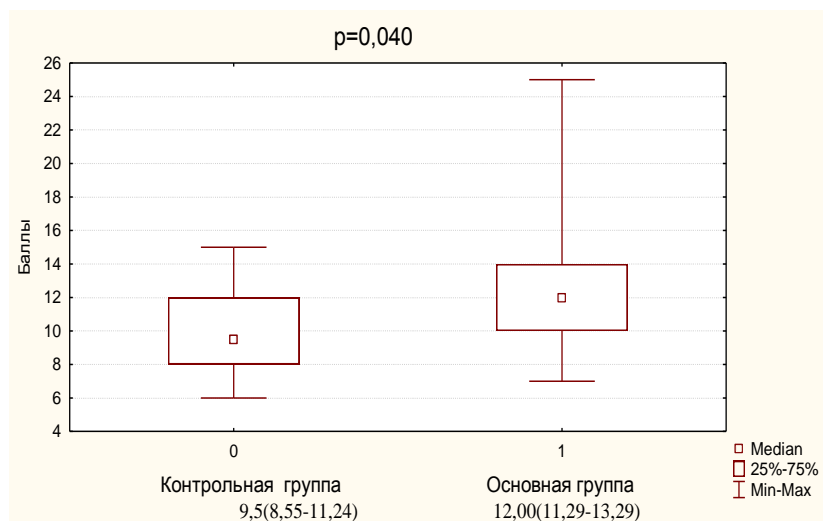


Рисунок 5. Различия показателей пассивных копинг - стратегий у пациентов с головной болью и лиц контрольной группы

Более того, максимальную приверженность к выбору пассивных копинг-стратегий продемонстрировали пациенты с наличием депрессии (Me 13 баллов; 95%ДИ 12,27-15,72 баллов) по опроснику Бека, в сравнении с пациентами без признаков депрессии (Me 11 баллов; 95%ДИ 10,15-12,28 баллов, $p=0,016$). Показатель приверженности к выбору пассивных копинг-стратегий высоко значимо коррелировал с уровнем депрессии по опроснику Бека ($R=0,392$; $p=0,004$). Показатель же приверженности пациентов к активным копинг-стратегиям обратным образом высоко значимо коррелировал с уровнем депрессии по опроснику Бека ($R=-0,324$, $p=0,020$) (рис.6).

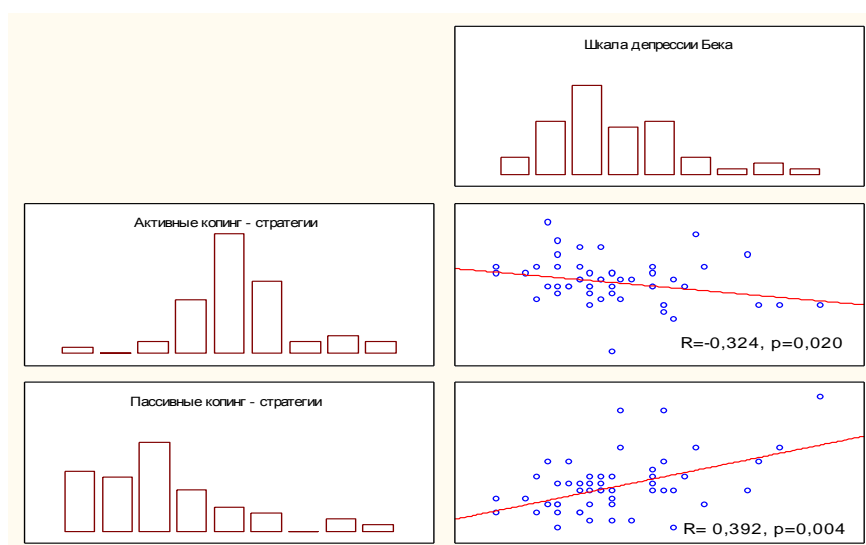


Рисунок 6. Взаимосвязь между показателем депрессии и показателями активных и пассивных копинг - стратегий у пациентов с ГБН

В подгруппе пациентов с хронической головной болью напряжения показатель приверженности пациентов к пассивным копинг-стратегиям также прямым образом значимо коррелировал с уровнем депрессии по опроснику Бека ($R=0,458$, $p=0,036$). Также выявлена прямая корреляционная зависимость между показателем личностной тревожности в группе пациентов с ХГБН и показателем приверженности пациентов к пассивным копинг-стратегиям ($R=0,442$, $p=0,044$). В группе же пациентов с частой эпизодической головной болью напряжения показатель приверженности пациентов к активным копинг-стратегиям обратным образом высоко значимо коррелировал с уровнем депрессии по опроснику Бека ($R=-0,467$, $p=0,009$). Немаловажное значение в формировании хронических цефалгий придается лекарственному злоупотреблению. В нашем исследовании пациенты с лекарственным злоупотреблением продемонстрировали более высокие уровни реактивной ($p=0,015$) и личностной ($p=0,043$) тревожности (рис.7,8).

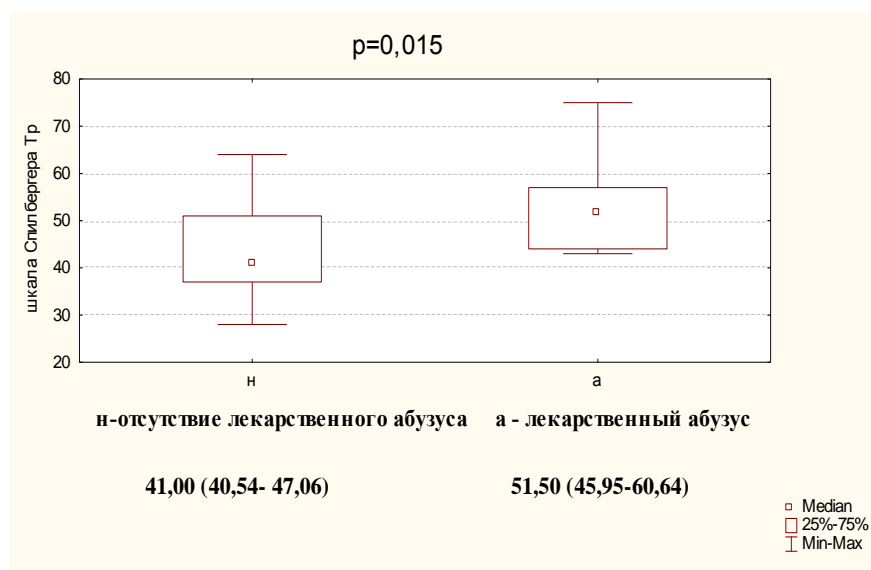


Рисунок 7. Различия показателей реактивной тревожности у пациентов с лекарственным злоупотреблением и без него

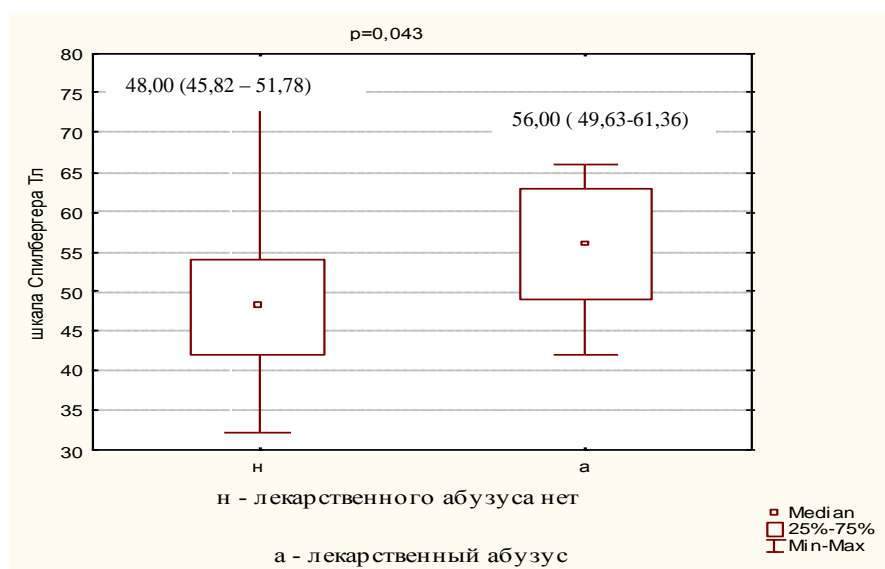


Рисунок 8. Различия показателей личностной тревожности у пациентов с лекарственным злоупотреблением и без него

Также пациенты с лекарственным злоупотреблением продемонстрировали большую приверженность к пассивным копинг-стратегиям (Me 14,50 баллов; 95%ДИ 12,06-17,93 баллов) по сравнению с группой пациентов, не злоупотреблявших анальгетическими препаратами (Me 12,00 баллов; 95%ДИ 11,02-13,36 баллов, $p=0,024$). Показатели активных копинг-стратегий у пациентов с лекарственным злоупотреблением (Me 13,50 баллов; 95%ДИ 11,41-15,98 баллов) не имели

статистических различий с пациентами без него (Me 12,00 баллов; 95%ДИ 11,39-13,62 баллов), статистическая достоверность составила $p=0,296$. Уровень депрессии у пациентов с лекарственным злоупотреблением (Me 15,00 баллов; 95% ДИ 12,41-19,78 баллов) оказался значимо выше, чем в группе пациентов без него (Me 9,00 баллов; 95%ДИ 8,22-12,21 баллов, $p=0,002$). Таким образом, для пациентов с лекарственным злоупотреблением характерна приверженность к пассивным копинг стратегиям преодоления болевого синдрома. Кроме того, пациенты с наличием злоупотребления имели более выраженные эмоциональные нарушения по сравнению с пациентами с ГБН с отсутствием злоупотребляющей головной боли.

Весьма закономерным представляется выявленное нами снижение показателей качества жизни у пациентов с головной болью напряжения по сравнению со здоровыми лицами группы контроля. Это снижение касалось всех субшкал опросника SF36 и было статистически значимым (рис.9).

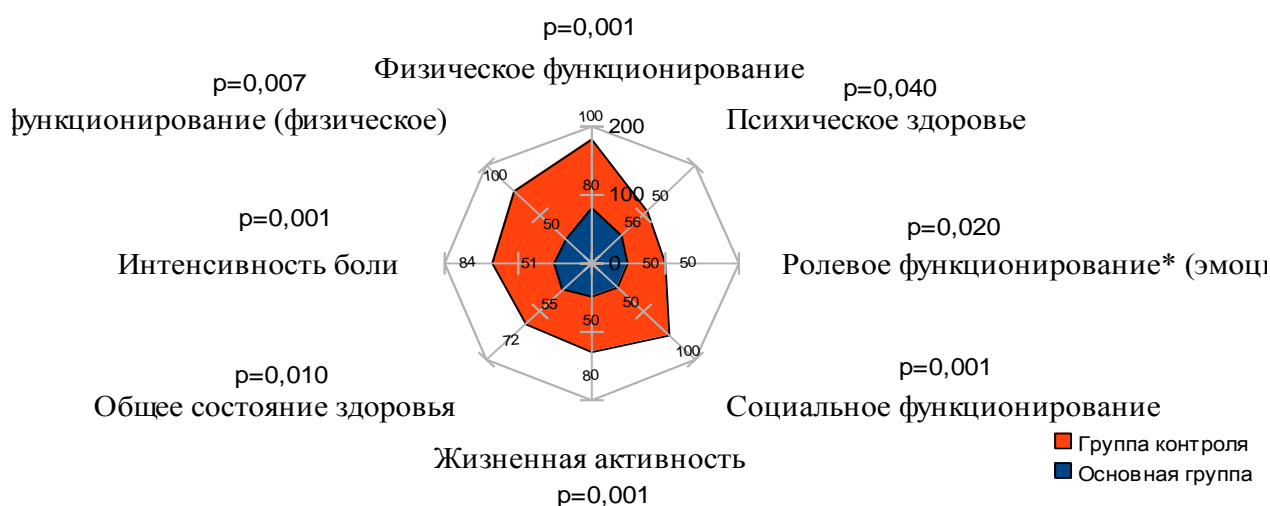


Рисунок 9. Показатели качества жизни по шкале SF36 у пациентов с ГБН и группы контроля

Обнаружена зависимость снижения качества жизни от выраженности болевого синдрома: у пациентов с интенсивностью головной боли выше 50 баллов по ВАШ оказались значимо сниженными показатели по шкалам «общее состояние здоровья» ($p=0,039$), «жизненная активность» ($p=0,048$), «психическое здоровье» ($p=0,026$) по сравнению с группой пациентов с меньшей интенсивностью боли. При этом имелась обратная корреляция показателей качества жизни по пяти субшкалам (физическое функционирование, общее состояние здоровья, жизненная активность, социальное функционирование, ролевое функционирование, психическое здоровье) с уровнями тревоги и депрессии (Таблица 1).

Таблица 1. Связь нарушения качества жизни у пациентов с головной болью напряжения с тревогой и депрессией.

Показатели	Депрессия		Личностная тревожность		Реактивная тревожность	
	R	p	R	p	R	p
Физическое функционирование	-0,294	0,035	-0,312	0,025	-0,256	0,07
Рольное функционирование (физическое)	-0,110	0,441	-0,150	0,290	-0,242	0,086
Интенсивность боли	-0,190	0,181	-0,179	0,206	-0,172	0,227
Общее состояние здоровья*	-0,383	0,005	-0,317	0,023	0,148	0,298
Жизненная активность *	-0,427	0,001	-0,480	0,001	-0,385	0,005
Социальное функционирование	-0,204	0,150	-0,327	0,019	-0,152	0,29
Рольное функционирование* (эмоциональное)	-0,422	0,002	-0,329	0,018	-0,400	0,003
Психическое здоровье*	0,577	0,001	-0,529	0,001	-0,524	0,001

*-различия статистически значимы

Обнаружена связь нарушения качества жизни пациентов с тревожными и депрессивными расстройствами. Выявлены достоверно низкие показатели физического функционирования по шкале SF36 (Me 75,00 баллов; 95%ДИ 64,80-79,88 баллов) у пациентов с высоким уровнем тревожности, по сравнению с лицами с умеренным уровнем тревожности (Me 92,50 баллов; 95%ДИ 78,49-94,62 баллов), достоверность составила $p = 0,014$. Общее состояние здоровья по шкале качества жизни SF36 также значимо различалось у пациентов с высоким уровнем личностной тревожности (Me 47,00 баллов; 95%ДИ 45,02-56,80 баллов) и пациентов с умеренным уровнем ЛТ по шкале Спилбергера (Me 66,00 баллов; 95%ДИ 56,04-76,20 баллов), ($p=0,011$). Обнаружено снижение показателя жизненной активности у пациентов с высоким уровнем ЛТ (Me 45,00 баллов; 95%ДИ 40,52-51,47 баллов) в отличие от пациентов с умеренным уровнем тревоги (Me 50,00 баллов; 95%ДИ 49,27-67,22 баллов), достоверность составила $p=0,031$. Показатель психического здоровья у лиц с высоким уровнем ЛТ (Me 56,00 баллов; 95%ДИ 46,84-58,70 баллов) был достоверно низким в сравнении с пациентами с умеренным уровнем ЛТ (Me 66,00 баллов; 95%ДИ 58,03-76,08 баллов), ($p=0,019$). У пациентов с лекарственным злоупотреблением (Me 37,50 баллов; 95%ДИ 32,89-44,10 баллов) выявлен достоверно низкий уровень показателя жизненной активности по шкале качества жизни SF36 по сравнению с пациентами с ГБН без лекарственного злоупотребления (Me 50,00 баллов; 95%ДИ 47,05-

58,16 баллов), достоверность составила $p=0,003$. Обнаружена прямая статистически значимая корреляция между показателем активных копинг-стратегий и показателем общего состояния здоровья по шкале SF 36 у пациентов с ГБН ($R= 0,276$, $p=0,049$). Выявлены обратная статистически значимая корреляция между показателями пассивных копинг-стратегий и показателем жизненной активности по шкале SF 36 ($R= -0,365$, $p=0,008$), обратная значимая корреляция между показателями показателем общего состояния здоровья по шкале SF 36 и значениями пассивных копинг- стратегий ($R=-0,352$, $p=0,011$).

Для выявления патогенетических механизмов головной боли напряжения нами проведено нейрофизиологическое обследование пациентов с головной болью напряжения методом диагностической транскраниальной магнитной стимуляции в сравнении со здоровыми лицами. Результаты проведенной нами диагностической транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с головной болью напряжения дали возможность уточнить механизмы, участвующие в патогенезе рассматриваемой патологии.

Нами выявлено статистически значимое повышение амплитуды ответа у пациентов с головной болью напряжения по сравнению со здоровыми лицами: показатель амплитуды оказался более высоким при стимуляции как слева ($p=0,007$), так и справа ($p=0,011$) (рис.10, 11).

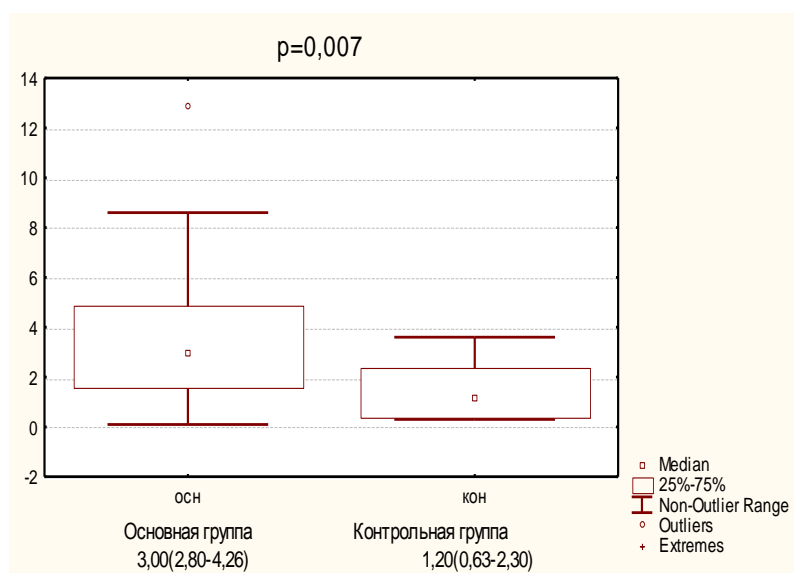


Рисунок 10. Различия показателей амплитуды при стимуляции корковых структур левого полушария у пациентов с головной болью напряжения и без нее

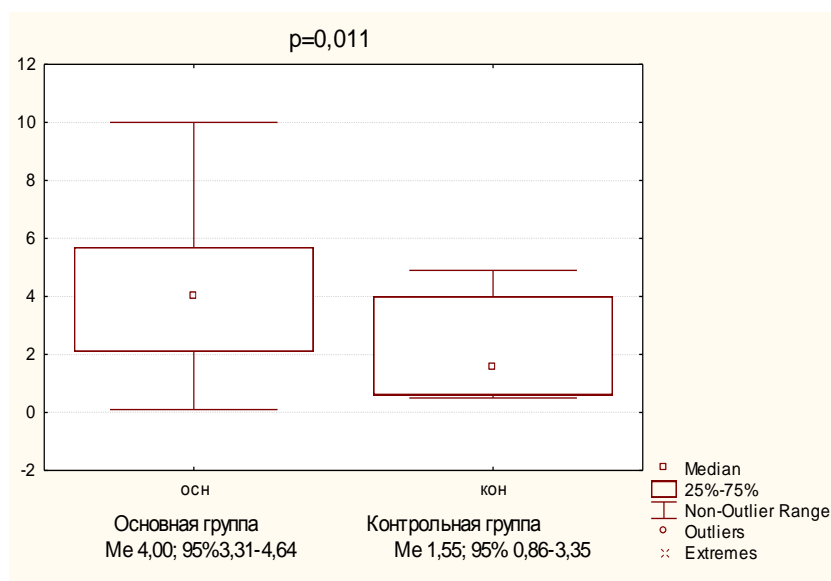


Рисунок 11. Различия показателей амплитуды при стимуляции корковых структур правого полушария у пациентов с головной болью напряжения и без нее

Одновременно выявлены статистически достоверно сниженные показатели латентности у пациентов с головной болью напряжения (Me 21,30; 95%ДИ 20,59-21,61) в сравнении с контрольной группой (Me 23,25; 95%ДИ 21,89-23,92) при стимуляции корковых структур правого полушария ($p=0,003$). Выявленные изменения могут свидетельствовать о высокой возбудимости коры головного мозга при стимуляции структур головного мозга в группе пациентов с головной болью напряжения, в сравнении со здоровыми обследуемыми. При этом различий при сравнении амплитуды моторного ответа между лицами мужского и женского пола при проведении диагностической магнитной стимуляции не было выявлено.

Анализ состояния структур головного мозга при проведении дТМС в группе пациентов с ГБН с высоким уровнем личностной тревожности, в сравнении с пациентами с средним уровнем тревожности, выявил повышение амплитуды моторного ответа при стимуляции правого ($p=0,016$) и левого ($p=0,001$) полушарий (рис.12,13).

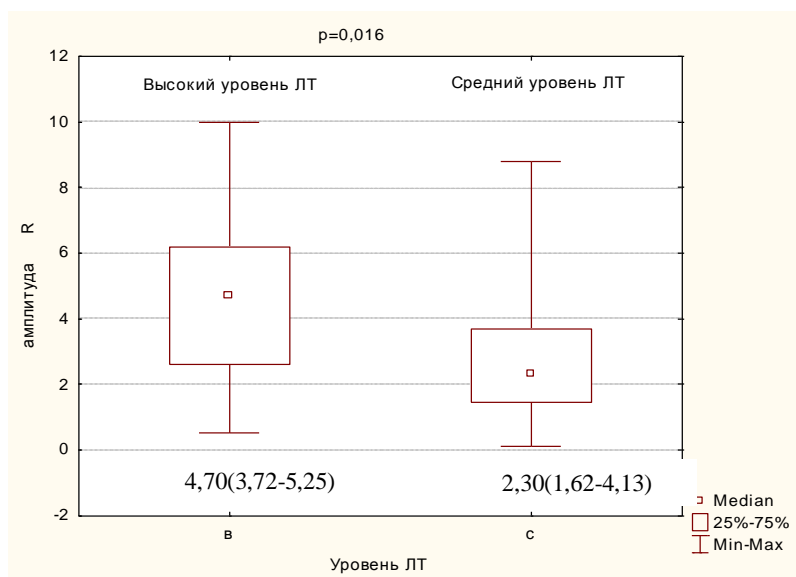


Рисунок 12. Различия показателей амплитуды при стимуляции правого полушария у пациентов с головной болью напряжения с высоким и средним уровнем личностной тревожности

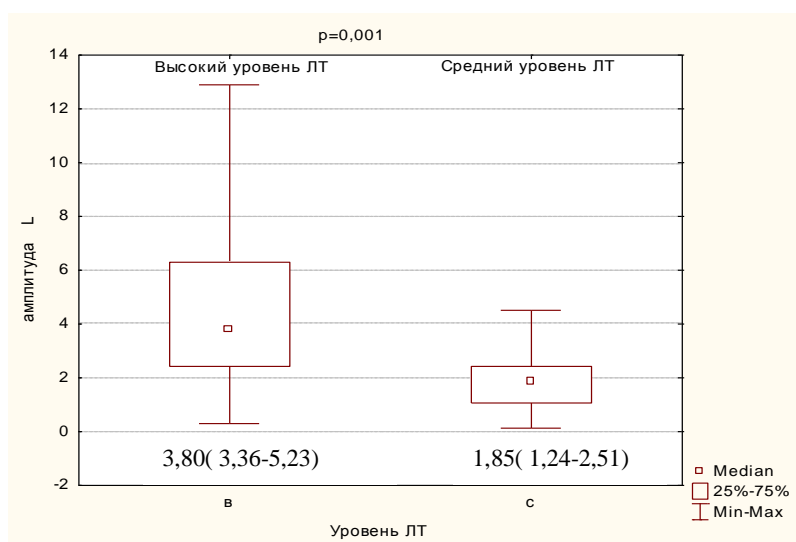


Рисунок 13. Различия показателей амплитуды при стимуляции левого полушария у пациентов с головной болью напряжения с высоким и средним уровнем личностной тревожности

Кроме того, у пациентов с ГБН выявлена корреляция между показателями амплитуды моторного ответа при дТМС при стимуляции корковых структур и личностной тревожностью по опроснику Спилбергера ($R=0,367$; $p=0,007$) (рис. 14).

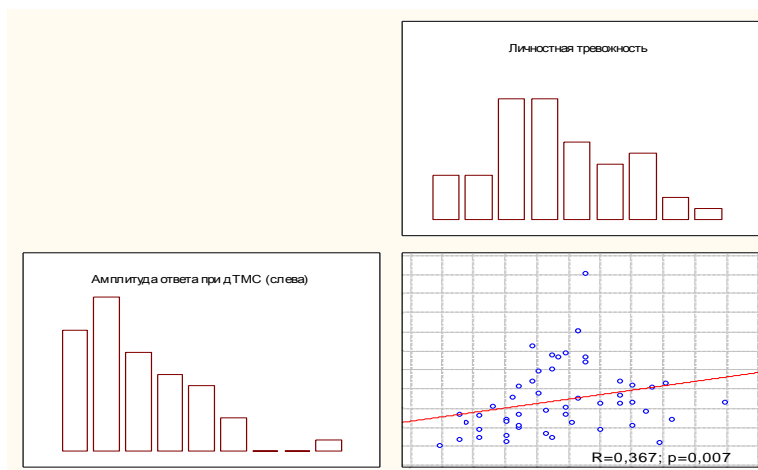


Рисунок 14. Связь между показателями амплитуды моторного ответа при стимуляции корковых структур левого полушария при дТМС и уровнем личностной тревожности в группе пациентов

На основании этого можно сделать вывод, что высокая возбудимость корковых структур у пациентов с ГБН, вероятно, представляет собой патофизиологическую основу повышенной тревожности у этой категории больных. Указанный результат получен нами впервые и не описан ранее в литературных источниках.

Исследование группы пациентов со средним и высоким уровнями реактивной тревожности по шкале Спилберга показало значимую прямую корреляцию между показателями амплитуды моторного ответа при стимуляции корковых структур и показателем ситуационной тревожности ($R=0,363$; $p=0,014$) (Рис.15).

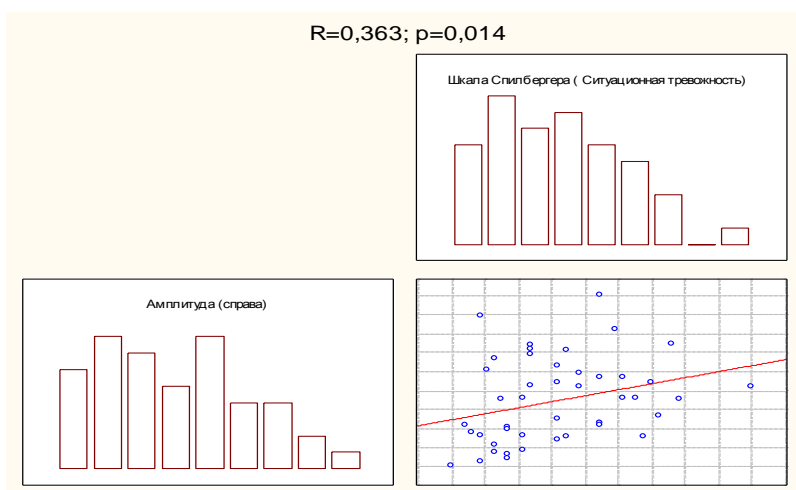


Рисунок 15. Связь между показателями амплитуды моторного ответа при стимуляции корковых структур и уровнем ситуационной тревожности в подгруппе пациентов с высоким и средним уровнем реактивной тревожности

В этой же группе пациентов выявлена прямая значимая корреляция между показателями амплитуды моторного ответа при стимуляции корковых структур как левого ($R=0,456$; $p=0,001$), так и правого ($R=0,383$; $p=0,009$) полушарий и показателем личностной тревожности. В группе пациентов с наличием депрессии выявлена прямая статистически значимая корреляция между показателями амплитуды моторного ответа при стимуляции и уровнем реактивной тревожности ($R=0,431$; $p=0,021$). Кроме того, выявлена обратная корреляционная зависимость между показателями амплитуды моторного ответа при стимуляции корковых структур и длительностью заболевания ($R=-0,443$, $p=0,034$) (рис.16).

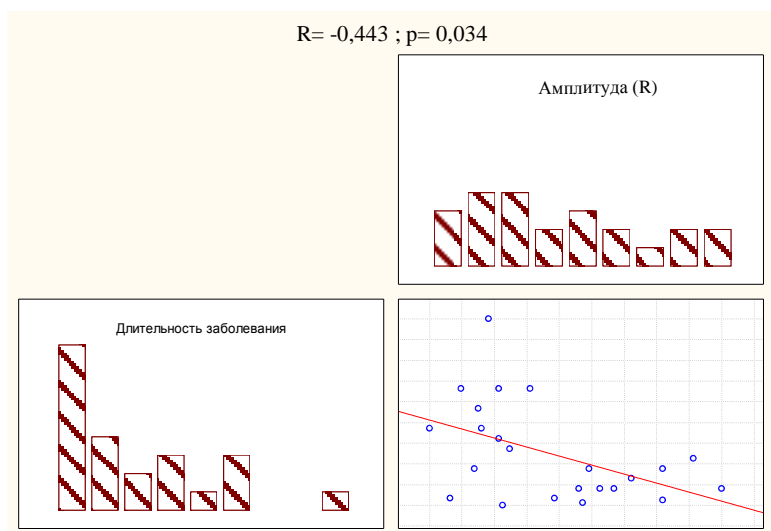


Рисунок 16. Взаимосвязь между амплитудой моторного ответа при стимуляции корковых структур правого полушария у пациентов с ГБН без депрессии и длительностью заболевания

Выявлена обратная статистически значимая взаимосвязь между показателем интенсивности боли по шкале SF 36 и показателем амплитуды моторного ответа при стимуляции левого полушария ($R=-0,436$; $p=0,037$). Так как показатель интенсивности боли по шкале SF 36 величина обратная (чем меньше значение показателя интенсивности головной боли — тем больше выражен болевой синдром), можно сделать вывод, что чем выше значение амплитуды моторного ответа, тем выше интенсивность боли.

Для анализа значимости асимметрии амплитуды моторного ответа с помощью формулы $(A_{max}-A_{min})/A_{max} \cdot 100\%$, где A — амплитуда моторного ответа, был вычислен показатель асимметрии амплитуды моторного ответа при проведении дТМС для каждого пациента. Исследование асимметрии амплитуды моторного ответа выявило зависимость показателей качества жизни по субшкалам: социальное функционирование ($R=-0,301$, $p=0,031$), жизненная активность ($R=-0,453$; $p=0,010$) от уровня показателя асимметрии амплитуды моторного ответа. На основании этого можно сделать вывод, что для амплитуды моторного ответа у пациентов с

головной болью напряжения характерна значительная асимметрия, выраженность которой коррелирует с качеством жизни пациентов.

Анализ корреляций показателей дТМС с клиническими и эмоциональными особенностями пациентов выявил значимую обратную корреляцию между показателями активных копинг - стратегий и показателями асимметрии амплитуды моторного ответа при проведении дТМС ($R=-0,437$; $p=0,036$).

В группе пациентов с ГБН с низким уровнем активных копинг - стратегий выявлена значимая обратная корреляция показателя амплитуды моторного ответа и показателей качества жизни по субшкалам: физического функционирования - при стимуляции как левого ($R=-0,833$, $p=0,001$), так и правого ($R=-0,699$, $p=0,011$) полушарий; психического здоровья - при стимуляции как левого ($R=-0,743$, $p=0,005$), так и правого ($R=-0,627$, $p=0,028$) полушарий.

В группе пациентов с головной болью напряжения с высокой приверженностью пассивным копинг-стратегиям получена значимая обратная корреляция между показателем социального функционирования по шкале качества жизни и показателем амплитуды моторного ответа при стимуляции корковых структур головного мозга ($R=-0,614$, $p=0,006$).

Таким образом, результаты исследования указывают на выраженные эмоционально-личностные расстройства у пациентов с головной болью напряжения, а именно высокие уровни тревоги и депрессии. Нами выявлена корреляционная зависимость уровня личностной тревожности пациентов от высокой амплитуды ответа при диагностической транскраниальной магнитной стимуляции. Качество жизни пациентов с головной болью напряжения оказалось сниженным по сравнению со здоровыми лицами. Ухудшение качества жизни ассоциировано с высокой интенсивностью боли, высокими уровнями тревоги и депрессии, наличием лекарственного злоупотребления. Приверженность пациентов пассивным копинг-стратегиям значительно ухудшает качество их жизни. Нейрофизиологические показатели состояния корковых структур головного мозга у пациентов с головной болью напряжения характеризуются значимо более высокой амплитудой моторного ответа и сниженной его латентностью по сравнению со здоровыми лицами. Выявлена значительная асимметрия нейрофизиологического ответа при проведении диагностической транскраниальной магнитной стимуляции; выраженность асимметрии оказывает влияние на качество жизни пациентов и коррелирует с показателями ряда субшкал (физическое функционирование, жизненная активность, психическое здоровье) по опроснику качества жизни SF-36.

ВЫВОДЫ

1. Нейрофизиологические показатели состояния корковых структур головного мозга, при исследовании методом транскраниальной магнитной стимуляции, у пациентов с головной болью напряжения характеризуются высокой амплитудой моторного ответа и сниженной его латентностью по сравнению со здоровыми добровольцами. Показатели амплитуды моторного ответа статистически значимо коррелируют с длительностью заболевания и уровнем личностной тревожности пациентов.
2. Для амплитуды моторного ответа у пациентов с головной болью напряжения характерна значительная асимметрия, выраженность которой оказывает влияние на качество жизни пациентов и коррелирует с показателями физического функционирования, жизненной активности, психического здоровья по опроснику SF-36.
3. Пациенты с головной болью напряжения характеризуются высокой приверженностью к пассивным копинг-стратегиям, а также высокими уровнями тревоги и депрессии. Показатель приверженности пассивным копинг-стратегиям коррелирует с показателями депрессии и тревоги пациентов. Наиболее высокие уровни тревожности, депрессии и наиболее высокая приверженность пассивным копинг-стратегиям имеются в группе пациентов с лекарственным злоупотреблением.
4. Показатели качества жизни пациентов с головной болью напряжения снижены по сравнению с показателями здоровых лиц и зависят от интенсивности болевого синдрома, выраженности эмоционально-личностных расстройств, наличия лекарственного злоупотребления, выбора копинг-стратегий пациентами. Высокая интенсивность боли, высокие уровни тревоги и депрессии, наличие лекарственного злоупотребления ухудшают качество жизни пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция является информативным нейрофизиологическим методом определения состояния корковых структур головного мозга и может быть рекомендована для внесения в план обследования пациентов с головной болью напряжения.
2. Результаты диагностической транскраниальной магнитной стимуляции позволяют объективизировать высокий уровень тревожности у пациентов с головной болью напряжения и могут быть рекомендованы с этой целью в обследовании пациентов с головной болью напряжения.

3. В лечении пациентов с головной болью напряжения, наряду с медикаментозной терапией, рекомендуется включать мероприятия, направленные на повышение приверженности к активным копинг - стратегиям и устранение лекарственного злоупотребления, что позволяет улучшить качество их жизни.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Костенкова Н.В. Взаимосвязь эмоционально-личностных расстройств с повышенной возбудимостью корковых структур при головной боли напряжения/ Н.В. Костенкова, Н.Л. Старикова // Уральский медицинский журнал. - 2013. - №1. - С.33-37 (из списка ВАК).
2. Костенкова Н.В. Эмоциональные расстройства и их взаимосвязь с повышенной возбудимостью корковых нейронов у пациенток с головной болью напряжения/ Н.В. Костенкова, Н.Л. Старикова // Проблемы женского здоровья. - 2014.- №1(9). - С. 23-30 (из списка ВАК).
3. Костенкова Н.В. Головная боль напряжения и возможности ее медикаментозной коррекции/ Н.В. Костенкова, Н.Л. Старикова // Врач. - 2014. - №6. - С. 57-60 (из списка ВАК).
4. Костенкова Н.В. Состояние корковых структур и их взаимосвязь с уровнями тревоги и депрессии у пациентов с головной болью напряжения/ Н.В. Костенкова, Н.Л. Старикова // Российский журнал боли. - 2013. - №2(39). - С. 19-23(из списка ВАК).
5. Костенкова Н.В. Эмоционально-личностные расстройства и изменения нейрофизиологических показателей при головной боли напряжения / Н.В. Костенкова, Н.Л. Старикова // Материалы межрегиональной научной сессии молодых ученых: Молодые ученые — здравоохранению урала. Пермь, 2011.-С. 88-92.
6. Костенкова Н.В. Эмоционально-личностные особенности и показатели транскраниальной магнитной стимуляции при головной боли напряжения / Н.В. Костенкова, Н.Л. Старикова // Российский журнал боли (материалы XVII научно-практической конференции с международным участием "Болевые синдромы в медицинской практике") . - Ростов-на-Дону, 2011.- №2 (31).-С.29-30.
7. Костенкова Н.В. Нейрофизиологические показатели и их связь с эмоционально-личностными расстройствами при головной боли напряжения/ Н.В. Костенкова, Н.Л. Старикова // Российский журнал боли (материалы XVIII научно-практической конференции с международным участием "Хроническая боль") . - Кисловодск, 2012. - №1 (34). - С. 41-42.
8. Костенкова Н.В. Изменения показателей диагностической транскраниальной магнитной стимуляции при головной боли напряжения/ Н.В. Костенкова, Н.Л. Старикова // Материалы в

всероссийской научно- практической конференции. Ежегодные Давиденковские чтения .- Санкт-Петербург, 2012.-С.119-120.

9. Костенкова Н.В. Взаимосвязь тревоги, депрессии и возбудимости корковых структур головного мозга у пациентов с головной болью напряжения/ Н.В. Костенкова, Н.Л. Старикова // Клиническая неврология. Опыт, достижения, перспективы. Сборник тезисов к 120-летию первой в России кафедры для усовершенствования врачей-неврологов. Под редакцией профессора С.В. Лобзина. - Санкт-Петербург, 2013.-С. 213 -214.

10. Костенкова Н.В., Старикова Н.Л. Транскраниальная магнитная стимуляция при головной боли напряжения. Избранные проблемы клинической неврологии: сборник научных трудов республиканской научно-практической конференции, посвященной 90-летию кафедры неврологии лечебного факультета им. В. П. Первушина.- Пермь, 2011.-С. 83-85.

СОКРАЩЕНИЯ

ГБ — головная боль

ГБН – головная боль напряжения

ТМС – транскраниальная магнитная стимуляция

дТМС — диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция

ЛТ – личностная тревожность

РТ — реактивная тревожность

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ХГБН — хроническая головная боль напряжения

ЭГБН – эпизодическая головная боль напряжения

рТМС — ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция

КЖ - качество жизни

ДИ — доверительный интервал

Me -медиана