МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

НІКІФОРОВА ОЛЕНА СЕРГІЇВНА

УДК 616.857-056.5

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПРОЦЕСІВ ХРОНІЗАЦІЇ МІГРЕНІ ТА ШЛЯХИ ЇХ КОРЕКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З АБДОМІНАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ

222 – Медицина
22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____О.С. Нікіфорова

Науковий керівник
Дельва Михайло Юрійович
доктор медичних наук, професор

Полтава-2021

АНОТАЦІЯ

Нікіфорова О. С. Клініко-патогенетичні особливості процесів хронізації мігрені та шляхи їх корекції у пацієнтів з абдомінальним ожирінням. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 - Медицина. – Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, Полтава, 2020.

У дисертації отримала подальший розвиток важлива наукова проблема цефалгології, яка стосується патогенетичних механізмів, удосконалення діагностики та визначення шляхів корекції хронізації мігрені у пацієнтів з абдомінальним ожирінням (АО) на основі вивчення соціальних, демографічних, психо-емоційних, нейропсихологічних, клінічних характеристик пацієнтів, а також нейрофізіологічних особливостей функціонування ноцицептивного тригемінального шляху в різні фази мігренозного циклу (продром, іктальна фаза, постдром) та міжіктальні періоди мігрені.

Завдання дослідження

1. Вивчити соціально-демографічні та клінічні особливості у пацієнтів з АО, які страждають на різні типи мігрені.
2. Вивчити особливості продромальної фази мігрені у пацієнтів з АО.
3. Вивчити особливості шкірної алодинії (ША) у пацієнтів з АО, які страждають на різні типи мігрені.
4. Вивчити нейрофізіологічні особливості функціонування ноцицептивного тригемінального шляху у пацієнтів з АО, які страждають на різні типи мігрені.
5. Визначити патогенетично обґрунтовані шляхи попередження хронізації мігрені у пацієнтів з АО.

Об’єкт дослідження: мігрень.

Демографічні, соціально-епідеміологічні, психо-емоційні, клінічні, нейрофізіологічні характеристики у пацієнтів з АО, які страждають на різні типи мігрені.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше серед української популяції вивчені особливості перебігу епізодичної мігрені (ЕМ) та хронічної мігрені (ХМ) у пацієнтів з АО.

Вперше вивчена розповсюдженість мігренозного продрому у пацієнтів з АО.

Вперше досліджені якісні і кількісні характеристики ША, як клінічного маркера центральної сенситизації у пацієнтів з мігренню та АО.

Вперше виявлені нейрофізіологічні особливості функціоннування ноцицептивного тригемінального шляху в різні фази мігренозного циклу (продром, іктальна фаза, постдром, міжіктальна фаза) та проаналізовано функціональні аномалії в обробці сенсорної інформації при мігрені.

Вперше виявлені електрофізіологічні докази того, що ноцицептивний тригемінальний шлях стовбура мозку в міжіктальні періоди змінений у пацієнтів з мігренню та супутнім АО.

Практичне значення одержаних результатів.

Розроблено та впроваджено в практику нові методи діагностики та корекції процесів хронізації мігрені у пацієнтів АО (патенти на корисну модель «Спосіб клінічної оцінки та профілактики мігрені в продромальній фазі» № 138773).

Виявлено ряд особливостей клінічного перебігу та хронізації мігрені у пацієнтів з АО, а також особливості продромальної симптоматики у цієї категорії пацієнтів, що необхідно враховувати в лікувально-діагностичному процесі.

Виявлено ряд нових патогенетичних механізмів (посилення процесів центральної сенситизації, антиноцицептивний дефіцит, порушення больової модуляції), що лежать в основі більш важкого клінічного перебігу мігрені у осіб, що страждають на АО.

Виділені специфічні нейрофізіологічні дисфункціональні зміни в обробці больових імпульсів на рівні стовбура мозку при мігрені у пацієнтів з АО, що можуть вважатися ранніми маркерами хронізації захворювання.

Визначені патогенетично обґрунтовані шляхи попередження процесів хронізації мігрені у пацієнтів з АО (науковий твір «Пам'ятка для пацієнта: мігрень та ожиріння» № 100221).

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено у навчальний процес кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії та кафедри нейрохірургії та неврології медичного інституту Сумського державного університету, а також в лікувальний процес КП «1-А міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», КП «3-Я міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської міської ради».

Перший розділ дисертації присвячений аналізу сучасних літературних даних щодо досліджуваної теми. Мігрень – одна з найбільш поширених форм первинного головного болю (ГБ) з відповідно величезним тягарем на пацієнтів та суспільство. Це хронічний рецидивуючий розлад зі здатністю до прогресування в осіб, що піддаються хронічному впливу факторів ризику. Вивчення АО, як фактора ризику хронізації мігрені, через патофізіологічні механізми та визначення шляхів патогенетично обґрунтованого попередження хронізації мігрені у пацієнтів з АО є актуальною науковою, медичною та соціально-економічною проблемою сучасної неврології.

У другому розділі дисертації проведено опис дизайну, матеріалу та методів дослідження. Дизайн дослідження: проспективне, відкрите, нерандомізоване, порівняльне, моноцентрове клінічне. В дослідження включено 96 пацієнтів з мігренню, що розподілені на 4 групи в залежності від типу мігрені та наявності АО. Методи дослідження: збір скарг та анамнезу; фізикальне обстеження та антропометрія; психо-емоційні – госпітальна шкала тривоги і депресії (HADS), Лідський опитувальник залежності від знеболюючих препаратів (LDQ); клінічні – опитувальник симптомів продромальної фази мігрені, візуальна аналогова шкала болю (ВАШ), Пітсбургський індекс якості сну (PSQI), опитувальник симптомів алодинії (ASC-12), шкала оцінки дезадаптації при мігрені (MIDAS);

інструментальні – електронейроміографічне дослідження ноцицептивного тригемінального шляху; статистичні.

Третій розділ дисертаційної роботи присвячений особливостям клінічного перебігу мігрені на фоні АО. Встановлено, що наявність АО асоціюється з більш важким клінічним перебігом мігрені. У пацієнтів з ХМ, наявність АО асоціюється з достовірно меншою тривалістю захворювання та з достовірно нижчим віком пацієнтів, що може опосередковано свідчити про більш швидку хронізацію мігрені у пацієнтів, що мають АО. У пацієнтів з ЕМ, при наявності АО виявляється достовірно вища частота субклінічних тривожних та депресивних розладів (за Госпітальною шкалою тривоги та депресії (HADS)), в порівнянні з пацієнтами з НМТ. В групі ХМ та АО фіксувалася достовірно вища питома частка пацієнтів з середньою залежністю від знеболюючих препаратів, згідно Лідського опитувальника залежності, порівняно з групою ХМ та НМТ. При ЕМ тривалість та інтенсивність цефалгій у пацієнтів з АО достовірно вища, ніж у пацієнтів з НМТ. Серед пацієнтів з ЕМ, рівень професійної і побутової дезадаптації (за шкалою MIDAS) достовірно вищий, при наявності АО, порівняно з НМТ. Наявність у пацієнтів з мігренню АО, незалежно від типу мігрені, асоціюється зі статистично вищою кількістю продромальних симптомів у одного пацієнта порівняно з групою НМТ, за рахунок збільшення таких симптомів мігренозного продрому як «підвищення апетиту» та «зміни смакових уподобань». Нами були виявлені позитивні достовірні кореляційні зв'язки між інтенсивністю продромальних симптомів у вигляді змін харчової поведінки та тривалістю в часі і інтенсивністю (за ВАШ) ГБ у пацієнтів з АО.

Четвертий розділ дисертаційної роботи присвячений вивченню особливостей ША, як клінічного маркера центральної сенситизації при мігрені у осіб з АО. З'ясовано, що, наявність ША асоціюється як з певними характеристиками пацієнтів (збільшений ризик виявлення субклінічних тривожних і депресивних розладів, за шкалою HADS), так і з певними особливостями перебігу мігрені (зменшення тривалості захворювання, подовження та посилення мігренозного ГБ). В групі

пацієнтів з ЕМ та АО достовірно збільшувалась частота ША (за рахунок збільшення випадків термічної ША) в порівнянні з групою ЕМ та НМТ. Більше того, у пацієнтів з ЕМ та АО інтенсивність ША, як явища загалом, так і її термічної складової є статистично вищою, ніж у пацієнтів з ЕМ та АО. Знайдені достовірні прямі кореляційні зв'язки між інтенсивністю продромальних симптомів у вигляді змін харчової поведінки та інтенсивністю ША саме у пацієнтів з АО, незалежно від типу мігрені.

В п'ятому розділі дисертації вивчалися нейрофізіологічні особливості ноцицептивного тригемінального шляху в різні фази ЕМ. Спостерігалися циклічні зміни показників компоненту R2 ноцицептивного мигального рефлексу (нМР), які співпадали з клінічними проявами в різні періоди мігренозного циклу. В усі іктальні фази нами була виявлена значно вища амплітуда і тривалість іпсилатерального і контралатерального R2 компонентів, а латентність достовірно знижалася в порівнянні з періодами між нападами. Ці зміни починалися ще в фазу продрому (в переважній більшості випадків), досягаючи максимальних значень в фазі цефалгії з післядією в фазі постдрому. В міжіктальні фази ЕМ ноцицептивні провідні шляхи стовбура мозку характеризується відсутністю звикання до повторних сенсорних та больових подразників (електричного струму), тобто нами був виявлений дефіцит габітуації компонента R2 нМР.

У шостому розділі дисертаційної роботи вивчені нейрофізіологічні маркери центральної сенситизації у пацієнтів з АО в міжіктальні періоди мігрені. Виявлені достовірно знижені больові пороги в міжіктальні періоди ЕМ у осіб із АО в порівнянні з НМТ. Спостерігалися достовірні відмінності параметрів компоненту R2 нМР у пацієнтів з ЕМ та АО у вигляді фасилітації в трійчастій ноцицептивній обробці, про що свідчили зменшення середньої латентності та підвищення середньої амплітуди компоненту R2 нМР саме у пацієнтів з ЕМ та АО в порівнянні з ЕМ та НМТ. Цікавою нейрофізіологічною особливістю пацієнтів з ЕМ та АО стала відсутність дефіциту габітуаціїї в міжіктальних фазах. Виявлено, що наявність таких продромальних симптомів мігрені, як «підвищення апетиту» та

«зміни смакових уподобань» у поєднаній когорті (ЕМ та ХМ) пацієнтів з АО асоціюються з достовірними змінами нейрофізіологічних показників нМР – з меншою латентністю та з більшою тривалістю компонента R2 нМР. Виявлено наявність достовірних кореляційних зв'язків між інтенсивністю ША та тривалістю компоненту R2 нМР лише в групі ЕМ та АО.

Ключові слова: епізодична мігрень, хронічна мігрень, абдомінальне ожиріння, сенситизація, хронізація, електрофізіологія, ноцицептивний мигальний рефлекс.

ANNOTATION

Nikiforova O.S. Clinical and pathogenetic features of migraine chronification and ways of their correction in abdominal obesity patients. - The Manuscript.

The thesis is presented for the degree of the doctor of philosophy in a specialty 222 - Medicine. - Ukrainian medical stomatological academy, Ministry of Public Health of Ukraine, Poltava, 2020.

In the dissertation the important scientific problem of cephalgology concerning the pathogenetic mechanisms, improvement of diagnostics and definition of ways of correction of chronicity of a migraine at patients with abdominal obesity (AO) was further developed. This is achieved by studying the social, demographic, psycho-emotional, neuropsychological, clinical characteristics of patients, as well as neurophysiological features of the nociceptive trigeminal pathway in different phases of the migraine cycle (prodrome, ictal phase, postdrome) and interictal migraine periods.

Objectives of the study

1. To study the socio-demographic and clinical characteristics of patients with AO who suffer from different types of migraines.

2. To study the features of the prodromal phase of migraine in patients with AO.

3. To study the features of cutaneous allodynia (CA) in patients with AO who suffer from different types of migraines.

4. To study the neurophysiological features of the nociceptive trigeminal pathway in patients with AO who suffer from different types of migraines.

5. Identify pathogenetically justified ways to prevent chronic migraine in patients with AO.

Object of research: migraine.

Demographic, socio-epidemiological, psycho-emotional, clinical, neurophysiological characteristics in patients with AO suffering from different types of migraine.

Scientific novelty of the obtained results.

For the first time among the Ukrainian population, the peculiarities of episodic migraine (EM) and chronic migraine (CM) in patients with AO were studied.

The prevalence of migraine prodrome in patients with AO was first studied.

For the first time, the qualitative and quantitative characteristics of CA as a clinical marker of central sensitization in patients with migraine and AO were studied.

For the first time, neurophysiological features of the functioning of the nociceptive trigeminal pathway in different phases of the migraine cycle (prodrome, ictal phase, postdrome, interictal phase) were identified and functional abnormalities in the processing of sensory information in migraine were analyzed.

For the first time, electrophysiological evidences were found that the nociceptive trigeminal pathway of the brainstem in the interictal periods was altered in patients with migraine and concomitant AO.

The practical significance of the obtained results.

New methods of diagnosis and correction of migraine chronicity in patients with AO have been developed and put into practice (patents for the utility model «Method of clinical assessment and prevention of migraine in the prodromal phase» № 138773).

A number of features of the clinical course and chronicity of migraine in patients with AO, as well as features of prodromal symptoms in this category of patients, which must be taken into account in the treatment and diagnostic process.

A number of new pathogenetic mechanisms (increased central sensitization, antinociceptive deficiency, impaired pain modulation) have been identified, which underlie the more severe clinical course of migraine in persons suffering from AO.

Specific neurophysiological dysfunctional changes in the treatment of pain impulses at the level of the brainstem in migraine in patients with AO, which can be considered early markers of chronic disease.

Pathogenetically substantiated ways to prevent the processes of migraine chronicity in patients with AO (scientific work «Note for the patient: migraine and obesity» № 100221).

The materials of the dissertation are introduced into the educational process of the Department of Nervous Diseases with Neurosurgery and Medical Genetics of the Ukrainian medical stomatological academy and the Department of Neurosurgery and Neurology of the Medical Institute of Sumy State University, as well as into the treatment process of ME «1-st City Clinical Hospital of Poltava City Council», ME «3-rd City Clinical Hospital of Poltava City Council», ME «Poltava Regional Clinical Hospital named after M.V. Sklifosovsky Poltava City Council».

The first section of the dissertation is devoted to the analysis of modern literature data on the research topic. Migraine is one of the most common forms of primary headache with a correspondingly huge burden on patients and society. It is a chronic recurrent disorder with the ability to progress in individuals exposed to chronic risk factors. The study of AO as a risk factor for migraine chronicity, through pathophysiological mechanisms and identification of ways of pathogenetically justified prevention of migraine chronicity in patients with AO is a topical scientific, medical and socio-economic problem of modern neurology.

The second section of the dissertation describes the design, material and research methods. Study design: prospective, open, non-randomized, comparative, monocentric clinical. The study included 96 patients with migraine, which are divided into 4 groups depending on the type of migraine and the presence of AO. Research methods: collection of complaints and anamnesis; physical examination and anthropometry; psycho-emotional - Hospital Scale of Anxiety and Depression (HADS), Lida Addiction Questionnaire (LDQ); clinical - questionnaire of symptoms of prodromal phase of migraine, visual analog scale of pain (VAS), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI),

questionnaire of symptoms of allodynia (ASC-12), scale of assessment of maladaptation in migraine (MIDAS); instrumental - electroneuromyographic study of the nociceptive trigeminal pathway; statistical.

The third section of the dissertation is devoted to the peculiarities of the clinical course of migraine on the background of AO. It is established that the presence of AO is associated with a more severe clinical course of migraine. In patients with CM, the presence of AO is associated with a significantly shorter duration of the disease and with a significantly lower age of patients, which may indirectly indicate a faster chronicity of migraine in patients with AO. Patients with EM have a significantly higher incidence of subclinical anxiety and depressive disorders (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)) in the presence of AO than patients with NBW. In the group of CM and AO, a significantly higher proportion of patients with an average dependence on analgesics was recorded, according to the Leeds Dependence Questionnaire (LDQ), compared to the group of CM and NBW. In EM, the duration and intensity of cephalgia in patients with AO is significantly higher than in patients with NBW. Among patients with EM, the level of occupational and domestic disadaptation (according to the MIDAS scale) is significantly higher in the presence of AO, compared with NBW. The presence of AO in patients with migraine, regardless of the type of migraine, is associated with a statistically higher number of prodromal symptoms in one patient compared with the NBW group, due to an increase in migraine prodrome symptoms such as «hunger» and «food craving». We found positive significant correlations between the intensity of prodromal symptoms in the form of changes in eating behavior and the duration over time and intensity (according to VAS) of headache in patients with AO.

The fourth section of the dissertation is devoted to the study of the features of CA as a clinical marker of central sensitization in migraine in people with AO. It has been found that the presence of CA is associated with certain characteristics of patients (increased risk of subclinical anxiety and depressive disorders, according to the HADS scale) and with certain features of migraine (reduction of disease duration, prolongation and exacerbation of migraine headache). In the group of patients with EM and AO, the

frequency of CA significantly increased (due to the increase in cases of thermal CA) in comparison with the group of EM and BMT. Moreover, in patients with EM and AO the intensity of CA, both the phenomenon in general and its thermal component is statistically higher than in patients with EM and AO. Significant direct correlations have been found between the intensity of prodromal symptoms in the form of changes in eating behavior and the intensity of CA in patients with AO, regardless of the type of migraine.

In the fifth section of the dissertation, the neurophysiological features of the nociceptive trigeminal pathway in different phases of EM were studied. Cyclic changes in the R2 component of the nociceptive blink reflex (nBR) were observed, which coincided with clinical manifestations at different periods of the migraine cycle. In all ictal phases, we found a significantly higher amplitude and duration of ipsilateral and contralateral R2 components, and latency was significantly reduced compared to the periods between attacks. These changes began in the prodrome phase, reaching maximum values in the cephalgia phase with an aftereffect in the postdrome phase. In the interictal phases of EM, the nociceptive conduction pathways of the brainstem are characterized by a lack of habituation to repeated sensory and painful stimuli (electric current), means we found a deficiency in the habituation of the R2 nBR component.

In the sixth section of the dissertation the neurophysiological markers of central sensitization in patients with AO in the interictal periods of migraine were studied. It was revealed significantly reduced pain thresholds in the interictal periods of EM in individuals with AO compared with NBW. There were significant differences in the parameters of the R2 component of nBR in patients with EM and AO in the form of facilitation in ternary nociceptive treatment, as evidenced by a decrease in mean latency and an increase in the average amplitude of the R2 nBR component in patients with EM and AO compared with EM and NBW. An interesting neurophysiological feature of patients with EM and AO was the lack of habituation deficit in the interictal phases. It was found that the presence of such prodromal migraine symptoms as «hunger» and «food craving» in the combined cohort (EM and CM) of patients with AO are associated with significant changes in neurophysiological parameters of nBR - with less latency and

longer duration of R2 nBR component. There were significant correlations between the intensity of CA and the duration of the R2 nBR component only in the group of EM and AO.

Key words: episodic migraine, chronic migraine, abdominal obesity, sensitization, chronicity, electrophysiology, nociceptive blink reflex.

Список публікацій здобувача з основними науковими результатами дисертації

Статті, надруковані у фахових виданнях, рекомендованих МОН України

1. Дельва М. Ю. Хроническая мигрень: современные принципы менеджмента (обзор литературы) / М. Ю. Дельва, Е. С. Никифорова // Международный неврологический журнал. — 2016. —Т. 2(80). С. 126—132. *(Особистий внесок здобувача: : пошук, аналіз та узагальнення літературних джерел стосовно процесів хронізації мігрені)*
2. Нікіфорова О. С. Особливості клінічного перебігу та прогресування мігрені у пацієнтів з абдомінальним ожирінням / О. С. Нікіфорова, М. Ю. Дельва // Актуальні проблеми сучасної медицини. — 2018. — Т. 2(62). С. 75—79. *(Особистий внесок здобувача: концепція і дизайн дослідження, збір та обробка матеріалу, написання тексту)*
3. Нікіфорова О. С. Нейрофізіологічні особливості ноцицептивного тригемінального шляху в різні фази епізодичної мігрені / О. С. Нікіфорова, М. Ю. Дельва // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. — 2019. — Т. 19 (1). — С. 31—38. *(Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, статистична обробка та аналіз результатів, написання тексту)*

Статті у періодичних наукових виданнях інших держав. Статті, що надруковані в науковометричних базах Scopus, Web of Science.

1. Nikiforova O. S. Migraine prodromal features in abdominally obese patients / O.S. Nikiforova, M.Yu. Delva // Світ медицини та біології. — 2019. — Т. 3(69). С.

128—133. *(Особистий внесок здобувача: : концепція і дизайн дослідження, збір та обробка матеріалу, аналіз результатів, написання тексту)*

2. Nikiforova Olena. S. Neurophysiological features of the nociceptive trigeminal pathway in abdominally obese migraineurs / Olena S. Nikiforova, Mykhaylo Yu. Delva // Wiadomosci Lekarskie. — 2020. — T. LXXIII(4). P. 674—678. *(Особистий внесок здобувача: дизайн дослідження, проведення експерименту, аналіз результатів, написання тексту)*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Нікіфорова О.С. Особливості клінічного перебігу мігрені у пацієнтів з абдомінальним ожирінням. Журнал науково-практичної конференції «Сучасні аспекти клінічної неврології», с. Паляниця, Буковель, Івано-Франківська область, 13-15 березня 2018 – С.5-6
2. Нікіфорова О.С. Клінічні особливості мігренозного продрому у пацієнтів з абдомінальним ожирінням. Медична наука- 2018: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених (Полтава, 16 лис 2018 року / МОЗ України, УМСА. - Полтава : РВВ УМСА, 2018; с. 26-27.
3. Нікіфорова О.С. Нейрофізіологічні особливості мігренозного циклу. Медична наука в практику охорони здоров'я : Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених (Полтава, 22 лис 2019 року / МОЗ України, УМСА. - Полтава : РВВ УМСА, 2019; с. 21.

Патенти, свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір

1. Нікіфорова О.С., Дельва М.Ю. Опитувальник симптомів продромальної фази мігрені: авторське право на науковий твір № 80051 Мінекономрозвитку України 06.07.2018. *(Особистий внесок здобувача: : ідея та технічне виконання)*
2. Нікіфорова О.С. та ін, винахідники; Українська медична стоматологічна академія, власник;Спосіб клінічної оцінки та профілактики мігрені в продромальній фазі Україна, пат. на корисну модель UA № 138773. 2018

10.12.2019. *(Особистий внесок здобувача: : ідея та експериментальне обґрунтування)*

3. Нікіфорова О.С., Дельва М.Ю. Пам'ятка для пацієнта: мігрень та ожиріння: авторське право на науковий твір № 100221 Мінекономрозвитку України 06.10.2020. *(Особистий внесок здобувача: : ідея та технічне виконання)*

ЗМІСТ Стор

Перелік умовних скорочень..... 17
ВСТУП..... 19
РОЗДІЛ 1. Огляд літератури. 27

1.1. Мігрень – медична та соціальна проблема сучасного суспільства..... 27
1.2. Роль центральної сенситизації в етіопатогенезі мігрені та в процесах її хронізації..... 33
1.3. Клінічні та нейрофізіологічні характеристики центральної сенситизації при епізодичної і хронічної мігрені..... 35
1.4. Роль ожиріння в хронізації мігрені..... 39
1.5. Сучасні принципи профілактики та лікування хронічної мігрені. Особливості ведення пацієнтів з мігренню та супутнім ожирінням..... 42
РОЗДІЛ 2. Загальна характеристика пацієнтів, методи їх обстеження 49
2.1. Дизайн дослідження та загальна характеристика пацієнтів..... 49
2.2. Методи дослідження пацієнтів..... 51
2.2.1. Клініко-неврологічні дослідження..... 51
2.2.2. Нейрофізіологічне дослідження..... 54
2.3. Статистичні методи..... 57
РОЗДІЛ 3. Характеристики пацієнтів з мігренню та клінічні особливості мігрені при наявності абдомінального ожиріння..... 59
3.1. Характеристика пацієнтів з епізодичною та хронічною мігренню при наявності абдомінального ожиріння 59
3.2. Клінічні особливості епізодичної та хронічної мігрені у пацієнтів з абдомінальним ожирінням..... 64

РОЗДІЛ 4. Особливості шкірної алодинії, як клінічного маркера центральної сенситизації при мігрені у осіб з абдомінальним ожирінням…… 82
РОЗДІЛ 5. Нейрофізіологічні особливості ноцицептивного тригемінального шляху в різні фази епізодичної мігрені..... 94
РОЗДІЛ 6. Нейрофізіологічні маркери центральної сенситизації у пацієнтів з абдомінальним ожирінням в міжіктальні періоди мігрені…….... 116
РОЗДІЛ 7. Аналіз і узагальнення результатів досліджень..... 137
ВИСНОВКИ..... 148
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ…… 150
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... 152
ДОДАТКИ…….. 173

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АО – абдомінальне ожиріння

ВАШ – візуальна аналогова шкала

ГБ – головний біль

ДІ – довірчий інтервал

ЕМ – епізодична мігрень

ІМТ – індекс маси тіла

мА – міліампер

міс – місяць

МКГБ – міжнародна класифікація головного болю

мкВ – мікровольт

мс – мілісекунда

НМТ – нормальна маса тіла

нМР – ноцицептивний мигальний рефлекс

с – секунда

ТЦК – тригеміно-цервікальний комплекс

ХМ – хронічна мігрень

ХЩГБ – хронічний щоденний головний біль

ША – шкірна алодинія

ASC-12 – Опитувальника симптомів алодинії

MIDAS – Шкали оцінки дезадаптації при мігрені

HADS – Госпітальна шкала тривоги і депресії

LDQ – Лідський опитувальник залежності

Me – медіана

PSQI – Пітсбургський індекс якості сну

Q1-Q3 – інтерквартильний розмах – коефіцієнт кореляції

p — рівень значимості

τ – коефіцієнт рангової кореляції Кендала

ВСТУП

Актуальність теми

Мігрень – одна з поширених форм первинного головного болю (ГБ), на яку страждає 14,4% всієї популяції з відповідно величезним тягарем на пацієнтів та суспільство [1–3]. Негативні наслідки мігрені виходять далеко за межі проблем фізичного болю під час нападу цефалгії і мають істотний вплив на різні аспекти

життєдіяльності пацієнтів, включаючи щоденне функціонування та якість життя [4]. За результатами дослідження Global Burden of Disease Study, мігрень займає друге місце серед захворювань нервової системи по кількості втрачених років здорового життя через суттєве обмеження професійної, освітньої, побутової, сімейної та соціальної активності пацієнтів [5,6]. Разом з тим, тягар мігрені може суттєво відрізнятися, залежно від спадкових, коморбідних, соціально-економічних та багатьох інших характеристик [15]. На жаль, до теперішнього часу відсутній аналіз соціально-економічної значущості мігрені в масштабах України, що призводить до недооцінки важливості проблеми ГБ в нашій державі. З практичної точки зору, недостатня увага держави до проблеми ГБ виражається у відсутності відповідних загальносвітовим стандартів діагностики і терапії ГБ, частому встановленні лікарями неправильних діагнозів та, відповідно, призначенні необґрунтованого і малоефективного лікування з різноманітними негативними наслідками.

Багатьма авторами мігрень розглядається як складний первинний неврологічний процес, ГБ в якому є основною характеристикою і єдиною терапевтичною метою. Але ж, профіль атаки мігрені - це континуум трьох основних етапів: продрома, іктальної фази (або фази ГБ) і постдрома [7]. Міжнародна класифікація головного болю (МКГБ-3) визначає продром, як симптоматичну фазу, що триває до 48 годин, яка виявляється до настання болю при мігрені без аури або перед аурою при мігрені з аурою [8]. Вивчення продромальної симптоматики мігрені допоможе поглибити розуміння патофізіологічних механізмів мігренозної атаки і, можливо, буде мати значення у виборі ранньої абортивної терапії.

Хронічна мігрень (ХМ) представляє собою ГБ, що виникає 15 і більше днів на місяць протягом більше 3-х місяців та, принаймні, 8 днів протягом місяця має характеристики мігренозного ГБ [9]. ХМ призводить до значного порушення якості життя, зниження працездатності і рівня соціального функціонування [10].

Процес хронізації мігрені супроводжується рядом клінічних (збільшення частоти та поліморфізму нападів), морфологічних (структурні зміни тканини

головного мозку) і функціональних (хронічне нейрогенне запалення, центральна сенситизація, порушення центральної регуляції болю, гіпоталамічна дисфункція) особливостей [11–19].

Прогресування від епізодичної мігрені (ЕМ) до хронічної мігрені (ХМ) фіксується до 6% випадків у загальнопопуляційних і до 14% випадків в клінічних дослідженнях [20,21]. Імовірність трансформації ЕМ в ХМ становить, в середньому, 2,5% протягом кожного року захворювання [10]. У зв'язку з цим, вивчення різноманітних факторів і супутніх станів через призму їх впливу на перебіг мігрені та її хронізацію може сприяти вдосконаленню тактики ведення хворих і підвищенню ефективності терапії.

Дослідження останніх років показали, що серед факторів, що значно обтяжують перебіг мігрені, сприяють її хронізації та збільшують ступінь дезадаптації пацієнтів є ожиріння [22]. Ожиріння – це складне, багатофакторне та значною мірою курабельне захворювання, яке, разом з надлишковою масою тіла, вражає понад третину населення світу [23,24]. Якщо ці тенденції продовжуватимуться, до 2030 року, за оцінками ВООЗ, 38% дорослого населення світу буде мати надлишкову вагу, а ще 20% - ожиріння [25].

На даний час жирова тканина розглядається, як складний активний секреторний орган з аутокринною, паракринною і ендокринною активністю. [26]. Надмірний розвиток жирової тканини в організмі, особливо вісцеральної локалізації, прямо корелює з вираженістю деяких патологічних станів, асоційованих з мігренню: інсулінорезистентністю, протромботичними зрушеннями, ендотеліальною дисфункцією, порушенням мікроциркуляції, синдромом хронічного системного запалення [27–29]. Речовини, що секретуються жировою тканиною - адипоцитокіни і адипокіни - володіють різноманітними системними сигнальними ефектами, в тому числі з множинними можливими впливами на системи регуляції болю[27].

Однак, до теперішнього часу не проведено системних досліджень, присвячених вивченню особливостей ЕМ та ХМ у пацієнтів з абдомінальним ожирінням (АО).

Особливе значення в хронізації мігрені відіграють процеси сенситизації (зворотного неспецифічного зменшення порога чутливості за рахунок стійкого зсуву мембранного потенціалу на більший рівень деполяризації) різних відділів центральної і периферичної нервової системи. Центральна сенситизація - стійке підвищення збудливості нейронів ядер трійчастого нерва і підкіркових утворень головного мозку [30]. У наш час шкірна алодинія (ША) розглядається як клінічний маркер центральної сенситизації та незалежний предиктор хронізації мігрені, що може бути легко ідентифікований в рутинній клінічній практиці [31,32]. У пацієнтів з мігренню та супутнім ожирінням значно частіше спостерігається ША і цей феномен пояснюється збільшеною частотою та важкістю перебігу мігренозних атак у пацієнтів з ожирінням, що сприяє процесам центральної сенситизації [31]. Разом з тим, не з'ясовані якісні та кількісні характеристики ША у пацієнтів з АО залежно від типу мігрені.

На сьогоднішній день існують поодинокі електрофізіологічні дослідження, присвячені різноманітним аспектам нейронної пластичності, пов'язаної з хронзацією ГБ [33–35]. При мігрені ж залишаються повністю невизначеними нейрофізіологічні маркери хронізаціїї захворювання. Разом з тим, ідентифікація нейрофізіологічних маркерів хронізаціїї мігрені у пацієнтів з АО може сприяти ранньому визначенню групи високого ризику прогресування захворювання та сприяти, відповідно, оптимізації раннього менеджменту захворювання.

Таким чином, на теперішній час відсутні дослідження щодо особливостей ЕМ та ХМ у пацієнтів з АО. Потребують деталізації і системного вивчення клінічні на нейрофізіологічні маркери центральної сенситизації у пацієнтів з АО. Визначення шляхів патогенетично обґрунтованого попередження хронізації мігрені у пацієнтів з АО є актуальною науковою, медичною та соціально-економічною проблемою сучасної неврології.

Зв'язок роботи з науковою програмою, планами, темами

Дисертаційна робота затверджена на засіданні вченої ради медичного факультету №1 Української медичної стоматологічної академії (протокол № 2 від 25 жовтня 2017 року). Дисертація виконана згідно з планами наукових досліджень кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою: „Клініко-патогенетична оптимізація діагностики, прогнозування, лікування та профілактики ускладнених розладів центральної нервової системи, а також неврологічних порушень при соматичній патології" (номер державної реєстрації 0116U004190).

Мета роботи

Удосконалити діагностику, визначити патогенетичні механізми хронізаціїї мігрені та шляхи їх попередження у пацієнтів з АО на основі вивчення соціально-демографічних, клінічних та нейрофізіологічних характеристик.

Завдання дослідження

1. Вивчити соціально-демографічні та клінічні особливості у пацієнтів з АО, які страждають на різні типи мігрені.

2. Вивчити особливості продромальної фази мігрені у пацієнтів з АО.

3. Вивчити особливості ША у пацієнтів з АО, які страждають на різні типи мігрені.

4. Вивчити нейрофізіологічні особливості функціонування ноцицептивного тригемінального шляху у пацієнтів з АО, які страждають на різні типи мігрені.

5. Визначити патогенетично обґрунтовані шляхи попередження хронізації мігрені у пацієнтів з АО.

Об'єкт дослідження:

Мігрень.

Предмет дослідження

Демографічні, соціально-епідеміологічні, психо-емоційні, клінічні, нейрофізіологічні характеристики у пацієнтів з АО, які страждають на різні типи мігрені.

Методи дослідження

Збір скарг та анамнезу; фізикальне обстеження та антропометрія; психо-емоційні – госпітальна шкала тривоги і депресії (HADS), Лідський опитувальник залежності від знеболюючих препаратів (LDQ); клінічні – опитувальник симптомів продромальної фази мігрені, візуальна аналогова шкала болю (ВАШ), Пітсбургський індекс якості сну (PSQI), опитувальник симптомів алодинії (ASC-12), шкала оцінки дезадаптації при мігрені (MIDAS); інструментальні – електронейроміографічне дослідження ноцицептивного тригемінального шляху; статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

В дисертаційній роботі отримала подальший розвиток важлива наукова проблема цефалгології, яка стосується патогенетичних механізмів, удосконалення діагностики та визначення шляхів корекції хронізації мігрені у пацієнтів з АО.

Вперше серед української популяції вивчені особливості перебігу ЕМ та ХМ у пацієнтів з АО.

Вперше вивчена розповсюдженість мігренозного продрому у пацієнтів з АО.

Вперше досліджені якісні і кількісні характеристики ША, як клінічного маркера центральної сенситизації у пацієнтів з мігренню та АО.

Вперше виявлені нейрофізіологічні особливості функціоннування ноцицептивного тригемінального шляху в різні фази мігренозного циклу (продром,

іктальна фаза, постдром, міжіктальна фаза) та проаналізовано функціональні аномалії в обробці сенсорної інформації при мігрені.

Вперше виявлені електрофізіологічні докази того, що ноцицептивний тригемінальний шлях стовбура мозку в міжіктальні періоди змінений у пацієнтів з мігренню та супутнім АО.

Практичне значення одержаних результатів

Розроблено та впроваджено в практику нові методи діагностики та корекції процесів хронізації мігрені у пацієнтів АО (патенти на корисну модель «Спосіб клінічної оцінки та профілактики мігрені в продромальній фазі» № 138773).

Виявлено ряд особливостей клінічного перебігу та хронізації мігренню у пацієнтів з АО, а також особливості продромальної симптоматики у цієї категорії пацієнтів, що необхідно враховувати в лікувально-діагностичному процесі.

Виявлено ряд нових патогенетичних механізмів (посилення процесів центральної сенситизації, антиноцицептивний дефіцит, порушення больової модуляції), що лежать в основі більш важкого клінічного перебігу мігрені у осіб, що страждають на АО.

Виділені специфічні нейрофізіологічні дисфункціональні зміни в обробці больових імпульсів на рівні стовбура мозку при мігрені у пацієнтів з АО, що можуть вважатися ранніми маркерами хронізації захворювання.

Визначені патогенетично обґрунтовані шляхи попередження процесів хронізації мігрені у пацієнтів з АО.

Результати роботи впровадженні в практичну та навчальну роботу ряду лікувальних та навчальних закладів України.

Особистий внесок здобувача

Автором особисто проведений літературний пошук і узагальнення його результатів для визначення напрямків дослідження, сформульовані мета, завдання дослідження та методичні підходи до їх вирішення, проведений підбір пацієнтів, клінічне обстеження пацієнтів. Автором самостійно проведені електрофізіологічні

дослідження тригемінального чутливого шлях пацієнтів на кафедрі нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою УМСА. Автором, під керівництвом наукового керівника проаналізовані результати дослідження, виконана статистична обробка матеріалу, особисто сформульовані основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, оформлена дисертаційна робота, підготовлені до друку наукові праці, які відображають основні положення дисертаційної роботи. У наукових розробках, які відображені в публікаціях спільно зі співавторами, участь здобувача є визначальною. Запозичених ідей та розробок співавторів публікацій не було.

Публікації

За темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, з них – 3 у фахових журналах, рекомендованих ДАК МОН України, з них 1 - у науковому періодичному виданні, включеному до науково-метричної бази Web of Science, 1 стаття у закордонних виданнях бази даних Scopus, 3 тез у матеріалах наукових конгресів та конференцій, отримано 1 патент на корисну модель, 2 авторських права на науковий твір.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на Науково-практичній конференції «Разом задля покращення неврологічного та психічного здоров´я» (Запоріжжя, 2018), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука – 2018» (Полтава, 2018), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи клінічної неврології» (Київ, 2018), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 2019), Науково-практичному симпозіумі «Профілактика і чинники ризику неврологічних, психічних та наркологічних розладів» (Тернопіль, 2019), XVII з'їзді лікарського товариства

(Полтава, 2019), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної неврології» (Харків, 2020).

Структура та обсяг дисертації

Дисертація викладена на 177 сторінках друкованого тексту та складається зі вступу, огляду літератури, розділу про загальну характеристику пацієнтів, методи їх обстеження та лікування, 4-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Роботу ілюстровано 71 таблицею, 2 фотографіями, 3 рисунками, 19 гістограмами. Бібліографічний список викладений на 20 сторінках та включає 210 джерел.

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Мігрень – медична та соціальна проблема сучасного суспільства.

Ефективний менеджмент ГБ в цілому і мігрені зокрема, до теперішнього часу продовжує залишатися однією з актуальних і надзвичайно складних проблем сучасної медицини. У зв'язку з цим, проведення фундаментальних досліджень, присвячених вивченню патогенезу мігрені є основоположним компонентом в розробці принципів її адекватної фармакотерапії та фармакопрофілактики.

До теперішнього часу залишаються маловивченими ендогенні та екзогенні тригери розвитку мігренозних нападів, патогенетичні механізми появи і еволюції мігренозного болю, фармакотерапевтичні основи обмеженої ефективності лікарських засобів.

Мігрень - одна з найбільш поширених форм первинного ГБ. За даними ВООЗ (Global Burden of Disease Study, 2017) мігрень визнана 3-м за поширеністю захворюванням у світі, на яке страждає 14,4% всієї популяції дорослого населення. За даними епідеміологічних досліджень, поширеність мігрені у жінок досягає близько 18%, в той час як у чоловіків цей показник становить всього 6%[36,37]. Крім того, саме у жінок значно частіше (близько у 64%) відмічаються важкі напади цефалгії [37]. Пік поширеності мігрені серед жінок відзначається приблизно до 40 років, серед чоловіків - до 35 років; після 50 років мігрень зустрічається відносно рідко і її частота у представників обох статей стає практично однаковою [38].

Мігрень - гетерогенний, поліморфний патологічний стан, що має стійку сукупність певних клінічних характеристик.

Відповідно до МКГБ-3 2018 рік [8] наявність наступних діагностичних критеріїв дозволяє класифікувати мігрень як первинну нозологічну форму:

A. Щонайменше 5 нападів, що відповідають критеріям B-D.

B. Тривалість нападів 4-72 години (без лікування або при неефективному лікуванні).

C. ГБ має, як мінімум, дві з наступних характеристик:

- одностороння локалізація
- пульсуючий характер
- інтенсивність болю від середньої до значної

- ГБ посилюється від звичайної фізичної активності або вимагає припинення звичайної фізичної активності (наприклад, ходьба, підйом по сходах).

D. ГБ супроводжується, як мінімум, одним з таких симптомів:

- нудота і / або блювота
- фотофобія або фонофобія.

E. Не відповідає критеріям інших діагнозів МКГБ-3.

Як відомо, мігрень супроводжується вираженими негативними медико-соціальними та економічними наслідками. Під час нападу мігрені більш ніж у 70% хворих знижується працездатність і, як мінімум, третина з них припиняє свою звичайну діяльність [39]. Середньостатистично, людина, яка не отримує адекватну протимігренозну терапію, втрачає близько трьох років активного життя [36,40]. За ступенем дезадаптації експерти ВООЗ розглядають важкий напад мігрені в одному ряду з гострим психозом і тетраплегією [20,41].

У США до 4% всіх амбулаторних звернень до лікаря (що становить понад 10 мільйонів візитів на рік) припадає на мігренозні ГБ [42]. Більше того, мігрень є як однією з частих причин надання невідкладної допомоги в амбулаторних умовах, так і причиною ургентних госпіталізацій (мігрень ускладнена інфарктом мозку, мігренозний статус)[43].

За даними World Health Organization Global Burden of Disease Study (2010 рік), в усьому світі, в структурі причин стійкої втрати працездатності, мігрень перебуває на четвертому місці серед жінок і на сьомому в цілому серед населення [44].

У загальнодержавному масштабі прямі і непрямі матеріально-економічні втрати, пов'язані з мігренню, вражають. Наприклад, в США прямі економічні витрати склали приблизно $ 11,07 млрд в 2008 році, у вигляді надання амбулаторної та стаціонарної допомоги [45]. Непрямі економічні втрати пов'язані з повним або частковим пропуском робочих днів і низькою продуктивністю праці під час нападу мігрені. В середньому, кожен чоловік, що страждає на мігрень, пропускає із-за хвороби близько 9 робочих днів, а жінка - 8 робочих днів на рік [40]. Зниження ж продуктивності праці кожен рік на 50% і більше, причиною якої є мігрень,

відзначається, в середньому, протягом 11 днів у чоловіків, та протягом 12 днів у жінок [40].

На жаль, до теперішнього часу відсутній аналіз соціально-економічної значущості мігрені в масштабах України, що призводить до медичної і соціальної недооцінки важливості проблеми ГБ в нашій державі. З практичної точки зору, недостатня увага держави до проблеми ГБ виражається у відсутності відповідних загальносвітовим стандартів діагностики і терапії ГБ, частому встановленні лікарями неправильних діагнозів та, відповідно, призначенні необґрунтованого і малоефективного лікування.

У пацієнтів з мігренню виявлено значні порушення з боку психоемоційної сфери (тривожні, депресивні розлади), обмеження соціальної активності, порушення відносин з колегами по роботі і близькими людьми, явна залежність (емоційна, фармакологічна і т. п.) від больового синдрому [46]. У свою чергу, за даними загальнопопуляційних досліджень, низький соціально-економічний статус пацієнтів сприяє підвищенню ризику мігрені і почастішанню мігренозних нападів [44].

Багатьма авторами мігрень розглядається як складний первинний неврологічний процес, головний біль в якому є основною характеристикою і єдиною терапевтичною метою. І все ж, профіль атаки мігрені - це континуум трьох основних етапів: продрома, іктальной фази (або фази ГБ) і постдрома [7]. МКГБ-3 визначає продром, як симптоматичну фазу, що триває до 48 годин, яка виявляється до настання болю при мігрені без аури або перед аурою при мігрені з аурою. Серед найбільш поширених продромальних симптомів - відчуття втоми, піднесений або пригнічений настрій, незвичайний голод і різка зміна харчових вподобань [9]. Для пацієнта продром - це система попереджень, яка може дати можливість підготуватися або уникнути повномасштабного нападу мігрені з його сильним болем, нудотою та іншими симптомами.

Вивчення продромальной симптоматики мігрені, ймовірно, допоможе глибокому розумінню патофізіологічних механізмів мигренозной атаки і, можливо, буде мати значення у виборі ранньої абортивної терапії.

В останні роки накопичилася критична маса експериментальних та клінічних доказів того, що клінічна картина первинного ГБ з плином часу зазнає певної еволюції. У більшості пацієнтів, при тривалому перебігу мігрені, спостерігається зміна як частоти виникнення, так і якісних характеристик цефалгічного синдрому. За даними епідеміологічних досліджень, у 3-14% пацієнтів з ЕМ захворювання прогресує і з часом трансформується в хронічний щоденний головний біль (ХЩГБ)[11].

Хронічна мігрень (ХМ) представляє собою ГБ, що виникає 15 і більше днів / місяць протягом більше 3 місяців, що, принаймні, 8 днів / місяць, має особливості мігренозного ГБ.

Діагностичні критерії ХМ, згідно МКГБ-3 (2018 рік) [9]:

A. ГБ (мігренеподібний або типу напруження), що виникає ≥15 днів на місяць, протягом > 3 місяців та відповідає критеріям B і C

B. Спостерігається у пацієнта, у якого було щонайменше п’ять нападів, що відповідають критеріям B-D для мігрені без аури та / або критеріїв B і C для мігрені з аурою.

C. Щонайменше 8 днів / місяць протягом > 3 місяців, спостерігається будь-що з наступного:

1. критерії C і D для Мігрень без аури
2. критерії B і C для Мігрень з аурою
3. триптани та похідні ерготаміну можуть купувати гострий напад мігрені

D. Не відповідає критеріям інших діагнозів МКГБ-3.

Прогресування від ЕМ до ХМ спостерігається до 6% в загальнопопуляційних і до 14% - в клінічних дослідженнях [20,21]. При прогресуванні, в ряді випадків первинний ГБ набуває несприятливого перебігу, стає щоденним або практично щоденним, не купірується симптоматичними знеболюючими засобами і, як

наслідок, істотно знижує якість життя пацієнта [47]. При хронізації захворювання напади мігрені стають менш сильними і втрачають деякі типові ознаки; між нападами часто присутній постійний «фоновий» ГБ [48]. У зв'язку з цим, вивчення різноманітних факторів і супутніх станів через призму їх впливу на перебіг захворювання та його хронізацію може сприяти вдосконаленню тактики ведення хворих і підвищенню ефективності терапії.

Залежно від частоти і тривалості ГБ, мігрень поділяють на ЕМ, при якій мігренозний ГБ спостерігається менше 15 днів на місяць і ХМ, при якій мігренозний біль відзначається 15 і більше днів на місяць протягом більше 3 місяців, з діагностичними критеріями, відповідними мігрені щонайменше 8 днів на місяць [9].

Актуальність вивчення ХМ визначається загальнопопуляційною поширеністю цієї форми ГБ, яка, за даними різних авторів, коливається від 0,4% до 2,4% [43, 49, 50], з вираженою гендерною різницею: серед чоловіків — 0,5%, серед жінок — 1,3% [37]. ХМ призводить до значного порушення якості життя, зниження працездатності і рівня соціального функціонування. Найбільший ризик розвитку ХМ настає приблизно через 10 років від дебюту ЕМ, тому пацієнти, які страждають ХМ, - це, як правило, соціально активні люди молодого працездатного віку [51]. Своєчасне і правильне виявлення ХМ в ряді випадків є складним, а багато випадків ХМ виявляють рефрактерність до стандартної превентивної фармакотерапії. Так, вивчення понад 400 пацієнтів, які страждають ХМ в загальнопопуляційному дослідженні (American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study) повідомляє, що тільки 26% з них досягають ремісії, яка визначається як зменшення частоти ГБ до 10 днів на місяць протягом 2 років [2].

Імовірність трансформації ЕМ в ХМ становить в середньому 2,5% протягом кожного року захворювання [10]. До теперішнього часу ідентифіковані основні чинники ризику прогресування і хронізації мігрені, які з практичної точки зору діляться залежно від можливостей впливу на них. До факторів ризику хронізації захворювання, що піддаються корекції, відносять обтяжену по мігрені спадковість

[52], жіночу стать, літній вік, низький освітній та соціально-економічний статус [46, 53, 54]. Фактори ризику, які піддаються модифікації включають в себе ожиріння [55], порушення сну, хропіння [56, 57], високу частоту мігренозних нападів [53], зловживання анальгетиками [58], зловживання кофеїн вмістними напоями [59], гострі і хронічні психо-емоційні стреси [60, 61], депресивні і тривожні розлади [62, 63], травми голови і шиї, супутні захворювання [41, 64–67]. Саме розуміння факторів ризику, що піддаються модифікації, є кроком на шляху до розвитку науково обґрунтованих підходів для запобігання прогресування і ефективного лікування ХМ [53].

Тому, для розробки ефективних методів прогнозування та менеджменту ХМ, необхідно висвітлити ключові етіопатогенетичні моменти і фактори ризику трансформації з ЕМ в ХМ.

1.2. Роль центральної сенситизації в етіопатогенезі мігрені та в процесах її хронізації

Процес хронізації мігрені супроводжується рядом клінічних (збільшення частоти та поліморфізму нападів), морфологічних (структурні зміни тканини головного мозку) і функціональних (хронічне нейрогенне запалення, центральна сенситизація, порушення центральної регуляції болю, гіпоталамічна дисфункція) особливостей [11–19].

Серед морфологічних особливостей, що супроводжують хронічний первинний ГБ, відносять анатомічні зміни сірої речовини в ряді коркових і стовбурових зон мозку (в дорсальній частині середнього мозку, включаючи околоводопровідну сіру речовину, в задніх відділах моста, в блакитній плямі), вираженість яких прямо корелює з тривалістю захворювання [68].

Особливе значення в хронізації мігрені відіграють процеси сенситизації (зворотного неспецифічного зменшення порога чутливості за рахунок стійкого

зсуву мембранного потенціалу на більший рівень деполяризації) різних відділів центральної і периферичної нервової системи .

Периферична сенситизація являє собою гостру, хімічно індуковану форму функціональної пластичності чутливих нервових закінчень, при якій відбувається зворотня конвертація високопорогових ноцицепторів в низькопорогові механоцептори [69]. У процесі розвитку асептичного нейрогенного запалення судин мозкових оболонок виділяються різноманітні алгоіндукторні субстанції (серотонін, гістамін, простагландини, кініни, іони калію і т. д.), які не тільки подразнюють хемочутливі периферичні рецептори трійчастого нерва в стінці судин, але і через залучення ц-АМФ-протеїнкіназного сигнального каскаду, викликають їх сенситизацію [17, 18, 70, 71]. У кінцевому результаті - подразнюючий вплив сприймається як больовий (алодинія), а ноцицептивний - як гіпербольовий (гіпералгезія) [72, 73]. Так, клінічним проявом гіперчутливості менінгіальних ноцицепторів є інтракраніальна алодинія внаслідок фізіологічних коливань внутрішньочерепного тиску, яке не сприймається в нормальному стані [72]. Крім того, певну роль в розвитку периферичної сенситизації при мігрені також грає кортикальна депресія, що розповсюджується [74] і активація парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи [75]. Важливо, що гіперчутливість первинних трійчастих аферентів при певних умовах може зберегтися години і навіть дні [76].

Центральна сенситизація - стійке підвищення збудливості нейронів ядер трійчастого нерва і підкоркових утворень головного мозку [30]. Потужна ноцицептивна аферентація від мозкових оболонок супроводжується тривалим збільшенням фонової активності конвергентних нейронів тригеміно-цервікального комплексу (ТЦК), підвищенням їх чутливості до будь-яких вхідних зовнішніх стимулів і розширенням рецептивних полів [77]. У свою чергу, посилення висхідного больового потоку від сенситизованих сегментарних структур центральної нервової системи аналогічним чином сприяє зміні активності нейронів супраспінальних утворень - таламуса, гіпоталамуса, ретикулярної формації,

результатом чого є розвиток центральної сенситизації другого і більше рівнів [78, 79]. Кінцевим ефектом центральної сенситизації є потенціювання сигналу, що входить з периферії і полегшення його передачі вище розміщеним структурам мозку, що клінічно виражається в змінах ряду тимчасових (хронізація), просторових (іррадіація) і порогових (алодинія і гіпералгезія) характеристик больової чутливості [80].

У клінічному аспекті, центральна сенситизація першого (сегментарного) рівня проявляється гіпералгезією, тактильною і / або термічною алодинією екстракраніальних структур в ділянці іннервації всіх гілок іпсилатерального трійчастого нерва [81]. У міру прогресування центральної сенситизації больові відчуття продовжують наростати, а алодинія може захоплювати контралатеральні ділянки голови [76]. За різними даними, явище шкірної алодинії відзначають у себе від 60 до 80% хворих на мігрень і близько 35% людей, які страждають різними формами ХЩГБ [82, 83].

Незважаючи на те, що периферична сенситизація ініціює розвиток центральної, в подальшому вони можуть існувати незалежно одна від одної [76]. Як правило, тривалість центральної сенситизації більше, ніж периферичної, що клінічно може проявлятися збереженням алодинії екстракраніальних ділянок після припинення ГБ [14, 84].

Центральна сенситизація зачіпає і супрасегментарні структури, задіяні в процесінгу не тільки сенсорних, але і афективних, ендокринних і автономних функцій (гіпоталамічні і таламічні ядра, певні ділянки лімбічної системи, ретикулярна формація) [79, 85]. Клінічно це проявляється в розширенні зони екстракраніальної алодинії контралатерально по відношенню до сторони болю і за межі голови (ділянка верхнього плечового пояса), а також в появі вегетативної симптоматики (нудота, блювання, коливання артеріального тиску), підвищеної чутливості органів зору, слуху та нюху (фото-, фоно- і осмофобія), гормональних і психоемоційних порушень [81, 86].

Однією з ймовірних причин розвитку центральної сенситизації при цефалгіях може бути також дисфункція субкортикальних утворень, які модулюють активність нейронів трійчастого і вентробазального таламічних ядер: навколоводопровідної сірої речовини, ростровентромедіальної ділянки довгастого мозку, гіпоталамуса, парабрахіального комплексу, дорсального ядра шва, блакитної плями [78, 87, 88]. Будь-яка зміна функціонального стану вищевказаних структур тягне за собою неадекватне посилення сенсорного сигналу або недостатнє пригнічення ноцицептивної аферентації [89].

Центральна сенситизація виникає слідом за периферичною через виражене посилення афферентного ноцицептивного потоку від мозкових оболонок в ТЦК по висхідним проекціям аж до сомато-сенсорних зон кори головного мозку, в умовах функціонального дефіциту гальмівних впливів ендогенної антиноцицептивної системи [86]. Ймовірно, саме розвиток центральної сенситизації і її автономізація від периферичних впливів, лежить в основі хронізації як мігрені, так і інших форм епізодичного ГБ [90].

1.3. Клінічні та нейрофізіологічні характеристики центральної сенситизації при ЕМ і ХМ

У наш час шкірна алодинія (ША) розглядається як клінічний маркер центральної сенситизації та незалежний предиктор хронізації мігрені, що може бути легко ідентифікований в рутинній клінічній практиці [31, 32]. ША – відчуття болю або дискомфорту при дії звичайних небольових термічних (тепло або холод) та/або механічних (статичних або динамічних) стимулів на нормальну шкіру [91]. За даними клінічних досліджень, більше двох третин пацієнтів, що страждають від мігрені, відмічають ША [92, 93]. Насправді, багато пацієнтів повідомляють про підвищену чутливість при голінні, розчісуванні волосся, носінні окулярів і прикрас під час нападу мігрені.

Основний механізм краніальної ША – сенситизація ноцицептивних нейронів каудальної частини трійчастого ядра стовбура мозку, яка отримує аферентну

інформацію з твердої мозкової оболонки і шкіри периорбітальної ділянки обличчя [94].

ША зазвичай оцінюють за допомогою кількісного сенсорного тестування. Описані три типи ША (теплова, динамічна механічна і статична механічна алодинія) [95, 96]. Теплова алодинія тестується шляхом вимірювання ноцицептивних порогів до гарячого і холодного та опосередковується за допомогою С-ноцицептивних і Аδ волокон [95, 96]. Динамічна механічна алодинія досліджується за допомогою щіточки, якою подразнюють шкіру, опосередковується Аβ механочутливими волокнами та нечутливим до капсаїцину Аβ волокнами [96]. Калібровані монофіламенти фон Фрея використовуються для оцінки статичної механічної алодинії, яка опосередковується Аδ ноцицептивними волокнами [97].

Кількісне сенсорне тестування вимагає спеціального обладнання, навчання та методично правильного проведення. Це надто громіздка та дороговартісна, для широкого використання в клінічній практиці або загальнопопуляційних дослідженнях, методика. Нагальна потреба мати більш прості, але надійні методи оцінки ША була вирішена шляхом використання Опитувальника симптомів алодиніїї, що включав 12 питань про частоту різних симптомів алодинії в асоціації з нападами ГБ [96]. Він був випробуваний і визнаний валідним у великій популяційній вибірці пацієнтів з мігренню [83].

Наявність і тяжкість ША пов'язані з деякими характеристиками мігрені. Відносний ризик мати краніальну алодинію більш ніж подвоювався при мігрені з нудотою, фотофобією та фонофобією [83]. Алодинія асоціюється з більш високим рівнем професійної та побутової дезадаптації, що об'єктивно вимірюється за допомогою шкали MIDAS [98]. При збільшенні частоти мігренозного ГБ – збільшується частка хворих на мігрень з важкою алодинією [83]. ША частіше зустрічається у пацієнтів з ХМ, а її присутність і тяжкість, пов'язані з тривалістю захворювання [99].

Наявність алодинії значно підвищує ймовірність негативної відповіді на лікування триптанами [100], тому її клінічна оцінка дуже важлива не лише як предиктора хронізаціїї мігрені, а і в якості прогностичного чинника можливої

ефективності лікування. Для того, щоб бути ефективними, триптани, які діють переважно на периферичні ноцицептори, повинні прийматися якомога раніше - до розвитку центральної сенситизації та шкірної алодинії [101].

За даними загальнопопуляційного дослідження, поширеність ША збільшується зі збільшенням ваги і зменшується з віком пацієнтів [31]. У пацієнтів з мігренню та супутнім ожирінням значно частіше спостерігається ША і цей феномен пояснюється збільшеною частотою та важкістю перебігу мігренозних атак у пацієнтів з ожирінням, що сприяє процесам центральної сенситизації [31].

В останні десятиліття нейрофізіологічні та нейровізуалізаційні методи дослідження внесли великий внесок в розуміння ролі сенситизації в механізмах генерації мігренозних нападів [102]. Зокрема, дослідження специфічного ноцицептивного мигального рефлексу (нМР) (за допомогою розробленого Kaube H. і його колегами концентричного електроду [103]) дозволило безпосередньо оцінити функціональний стан ноцицептивної системи трійчастого нерва на рівні стовбура головного мозку.

Мигальний рефлекс (МР) є клінічним аналогом рогівкового рефлекса. Це фізіологічний, захисний, трігемінофаціальний рефлекс, спрямованим на змикання повік у відповідь на загрозливий або потенційно небезпечний подразник [104]. Аферентна частина МР забезпечується надочним нервом системи трійчастого нерва, еферентна частина – гілками лицьового нерва. Стимуляція іпсилатерального надочного нерва призводить до активації обох власних ядер та спинального ядра трійчастого нерва. Пройшовши через групу інтернейронів моста і довгастого мозку, нервові імпульси досягають іпсилатерального і контралатерального ядер лицьового нерва, від яких білатерально розповсюджується еферентний сигнал [105]. Електрофізіологічно рефлекторна відповідь складається з трьох компонентів - R1, R2 і R3. Тільки компонент R2 нМР може бути викликаний селективною активацією ноцицепторів, відображає збудливість інтернейронів стовбура мозку і функції синаптичної передачі в стовбурі мозку, і використовується для оцінки

функціонального стану ТЦК та для опосередкованої оцінки рівня сенстизизації, в тому числі і у пацієнтів з мігренню [103].

Компонент R2 нМР [103] збільшується більш ніж на 500% при гострому нападі мігрені [34]. Ця реакція є специфічною для мігрені і не спостерігалася у пацієнтів з гострим фронтитом [106] або при гіпнічному ГБ [107]. Крім того, деякі засоби абортивної терапії при мігрені впливають на нМР: аспірин і золмітриптан пригнічували компонент R2 рефлексу на 68% і 78%, відповідно, під час нападу мігрені [91, 92]. Тому дослідження нМР під час гострого нападу мігрені, під час проведення абортивної терапії та в міжнападний період, підвищує можливість ідентифіаціїї ендофенотипових нейрофізіологічних маркерів мігрені [109].

Дослідження R2 компоненту нМР також свідчать про підвищену збудливість трійчастого нерва на стороні ГБ, порівняно з контрлатеральною стороною під час нападів цефалгії (у вигляді достовірного зменшення латентності R2 під час гострого нападу мігрені, порівняно з міжнападним періодом) та достовірного збільшення площі під кривою R2 з боку ГБ та на контрлатеральній стороні, порівняно з міжнападним періодом [34].

Особливо цікавим є дослідження нейрофізіологічних маркерів феномену габітуації у пацієнтів з ГБ. Габітуація – явище зниження відповіді в результаті повторної стимуляції [110], що є спільною фізіологічною особливістю відповідей на будь-який вид сенсорної стимуляції. З точки зору альгології, габітуація допомагає зберегти здоровий баланс між ноцицептивною і антиноцицептивною системами. Відсутність звикання під час повторення стимулу, незважаючи на початкову нормальну або трохи меншу амплітуду відповіді є, ймовірно генетично детермінованою особливістю функціонування мозку при мігрені між нападами [111] і може представляти собою базову проблему сприймання та обробки сенсорної інформації у пацієнтів, що страждають на мігрень [112]. Явище дефіциту габітуації було виявлено навіть у близьких родичів пацієнтів, що страждають на мігрень і, отже, це може бути ендофенотиповим маркером для передсимптомної мігрені [109].

Декілька досліджень продемонстрували нормалізацію дефіциту габітуації в міжіктальні періоди мігрені на фоні прийому таких профілактичних препаратів, як бета-блокатори [113] та топірамат [114]. Також було показано зникнення дефіциту габітуації у дітей хворих на мігрень, які отримували поведінкову терапію [115].

Хоча електрофізіологічні методи діагностики значно сприяли кращому розумінню нейронних компонентів і механізмів, задіяних в виникненні і рецидивуванні ГБ при мігрені, залишаються невизначеними нейрофізіологічні маркери хронізаціїї захворювання. Їх ідентифікація може сприяти ранньому визначенню фенотипу з високим ризиком прогресування та оптимізації терапевтичних підходів до профілактики і лікування саме у цієї категорії пацієнтів.

1.4. Роль ожиріння в хронізації мігрені

В останні роки велика увага приділяється аліментарному ожирінню, як незалежному предиктору хронізації мігрені [22].

Ожиріння – це складне, багатофакторне та значною мірою курабельне захворювання, яке, разом з надлишковою масою тіла, вражає понад третину населення світу [23, 24]. Якщо ці тенденції продовжуватимуться, до 2030 року, за оцінками ВООЗ, 38% дорослого населення світу буде мати надлишкову вагу, а ще 20% - ожиріння[25].

За інформацією ВООЗ в 2008 році біля 52% дорослого населення України старше 20 років мало збільшену вагу тіла [116], і близько 20% населення страждали на ожиріння [117]. Серед підлітків міста Києва розповсюдженість надлишкової ваги тіла складає 12% у хлопців та 15% у дівчат [118].

В останні десятиліття традиційний погляд на жирову тканину, як пасивний енергонакопичувач, кардинально змінився. На даний час жирова тканина розглядається, як складний активний секреторний орган з аутокринною, паракринною і ендокринною активністю. Біла жирова тканина містить різні типи клітин, включаючи преадипоцити, адипоцити, стромальні і васкулярній елементи [26]. Надмірний розвиток жирової тканини в організмі, особливо вісцеральної

локалізації, прямо корелює з вираженістю деяких патологічних станів, асоційованих з мігренню: інсулінорезистентністю, протромботичними зрушеннями, ендотеліальною дисфункцією, порушенням мікроциркуляції, синдромом хронічного системного запалення [27–29].

Речовини, що секретуються жировою тканиною - адипоцитокіни і адипокіни - володіють різноманітними системними сигнальними ефектами, в тому числі з множинними можливими впливами на системи регуляції болю[27].

У пацієнтів з мігренню та у пацієнтів з ожирінням досить часто виявляються однакові зміни системних маркерів різноманітних патологічних процесів: підвищення нейропептиду Y у спинномозковій рідині [119], підвищення фактора некрозу пухлини-альфа [120], зниження адипонектину сироватки крові[121].

Питання взаємодії між ожирінням і мігренню є особливо складною і на теперішній час вона вже стала об´єктом декількох великих досліджень.

В одному з перших досліджень щодо взаємозв'язків між ГБ і ожирінням, було проанкетовано 1932 учасника у віці від 18 до 65 років, з яких 798 мали епізодичний (<9 днів на місяць) і 1134 – хронічний щоденний ГБ (> 15 днів на місяць). При другій співбесіді, через 6 місяців, у осіб з ожирінням, які страждають епізодичним ГБ, достовірно збільшувалася в 5,53 рази ймовірність розвитку щоденного ГБ (95% ДІ: 1,4-21,8) в порівнянні з пацієнтами з НМТ [122].

Перше загальнопопуляційне дослідження взаємозв'язку «мігрень-ожиріння» на основі показника індексу маси тіла (ІМТ), що включало 7601 учасників віком від 20 до 85 років, виявило достовірне збільшення в 1,37 разів відносного ризику мігрені у пацієнтів з ожирінням (95% ДІ: 1,09-1,72), порівняно з пацієнтами з НМТ [123].

Зв'язок «мігрень-ожиріння» характеризується значною варіабельністю залежно від віку, статі пацієнтів та розподілу жирової тканини в організмі. Аналіз даних більше 15 500 учасників виявив достовірне збільшення поширеності мігрені у представників обох статей у віці 20-55 років, як з ожирінням взагалі (у жінок - на 39%; 95% ДІ: 1,24-1,55; у чоловіків - на 38%; 95% ДІ: 1,20-1,59), так і з АО (у жінок

- на 39%; 95% ДІ: 1,25-1,56; у чоловіків - на 30%; 95 % ДІ: 1,13-1,48). Однак, ця закономірність є достовірною, незалежно від статі пацієнтів, тільки до 55-річного віку [124,125]. Більш того, повідомляється про відсутність зв'язків між мігренню і АО у літніх чоловіків, і навіть про фактично зворотньо-пропорційну спрямованість цих зв'язків у жінок в постменопаузальному періоді [125–127].

Відносний ризик мігрені у жінок репродуктивного віку істотно зростає зі збільшенням ступеня ожиріння: при ожирінні II ступеня він складає 2,07 (95% ДІ: 1.27-3.39), а при ожирінні III ступеня - 2,75 (95% CI 1.60-4.70) в порівнянні з пацієнтами з нормальною масою тіла (НМТ) [127].

У 1243 пацієнтів, які відповідають критеріям діагнозу ХЩГБ, виявлена тенденція до збільшення його поширеності при підвищенні значень ІМТ: у пацієнтів з ІМТ 18,5-24,9 кг/м2 - частота ХЩГБ становить 3,9%, у пацієнтів з ІМТ 30,0- 34,9 кг/м2 - 5,0%, а у пацієнтів з ІМТ більше 35,0 кг/м2 - 6,8%.

Однак, не зважаючи на те, що, ожиріння пов'язане як з розвитком епізодичного ГБ у пацієнтів репродуктивного віку [122, 125, 127–129], так і може відігравати значиму роль в процесах трансформації ЕМ в ХМ [130], до сьогоднішнього часу до кінця не з'ясовані патогенетичні механізми впливу ожиріння на хронізацію захворювання, не визначені прогностичні функціональні маркери перебігу захворювання у пацієнтів з ожирінням, а також недостатньо розроблені нові, патогенетично обґрунтовані підходи в терапії ХМ у пацієнтів з різними типами / ступенями ожиріння.

1.5. Сучасні принципи профілактики та лікування ХМ. Особливості ведення пацієнтів з мігренню та супутнім ожирінням

Значні економічні втрати, пов'язані з ХМ, і значні витрати на лікарські препарати стимулюють постійний пошук нових методів її лікування [131].

Вибір тактики лікування первинного ГБ взагалі і ХМ зокрема, залежить від безлічі факторів: виду та характеристики ГБ, супутніх станів і коморбідних

розладів, наявності або відсутності абузусного фактора і т. п. Загалом, принципи лікування ГБ складаються з двох основних напрямків: купірування нападів цефалгії (практично завжди застосовуються лікарські засоби) та профілактики нападів цефалгії (застосовується як лікарська терапія, так і нефармакологічні підходи) [132].

Основними завданнями терапії ХМ є зниження частоти, тяжкості і тривалості нападів, запобігання можливого прогресування захворювання, зменшення дезадаптації і поліпшення якості життя пацієнтів [133]. Для досягнення вищевказаних цілей проводиться виявлення і корекція факторів ризику, використання триптанів в ранньому періоді нападу ГБ, а також профілактичне лікування [134]. Вибір препаратів для профілактичного лікування ХМ повинен ґрунтуватися на доказовій їх ефективності і мінімальних побічних ефектах, клінічних особливостях ГБ, врахуванні наявності супутніх захворювань і переконань пацієнта [135].

Ризик трансформації ЕМ в ХМ збільшується при використанні барбітуратів і опіоїдів [136, 137]. НПЗП грають двояку роль в процесах хронізації мігрені, в залежності від початкової частоти ГБ: зменшують ризик при низькій або помірній частоті ГБ (5-9 нападів на місяць), а підвищують ризик - при початково високій частоті (більше 10 нападів на місяць) [137].

Терапевтичні варіанти для ХМ є досить обмеженими, а ефективне лікування, засноване на доказових фактах, включає топірамат, онботулінутоксин А і деякі схеми нейромодуляційної терапії [138]. Більшість препаратів, які використовуються для профілактичного лікування ЕМ (трициклічні антидепресанти, бета-блокатори, антиконвульсанти, блокатори кальцієвих каналів) не проявили достатнього ефекту у пацієнтів з ХМ [138].

При лікуванні ХМ надзвичайно важливо сугестувати пацієнта на реалістичні очікування щодо потенційного ефекту: ефективним купуванням нападів вважається редукція або значне зменшення болю і супутніх симптомів у двох нападах з трьох, а ефективною профілактикою - зниження частоти нападів більш ніж наполовину

[139]. Найчастіше враження пацієнта про ефективність чи неефективність препарату суб'єктивні, тому пацієнти повинні вести щоденник або календар ГБ, завдяки чому пацієнт буде бачити ефект від лікування, і це в значній мірі підвищить його прихильність до терапії, а лікуючий лікар буде отримувати об'єктивну інформацію [140].

Ефективність топірамату при ХМ продемонстрована в декількох подвійних сліпих рандомізованих [141–144] і відкритих проспективних [145–147] дослідженнях.

Топірамат впливає на натрієві та кальцієві канали, пригнічує вивільнення глутамату, збільшує рівень ГАМК [147], модулює трігеміно-васкулярну систему, знижуючи ноцицептивную передачу в ЦНС і пригнічуючи коркову депресію, що поширюється [148]. Клінічно, при застосуванні топірамату знижується кількість днів з ГБ в місяць і потреба в прийомі анальгетиків для купірування цефалгій [141]. Висока ефективність топірамату доведена також і у пацієнтів з ХМ, що зловживають препаратами для купірування нападів ГБ [142]. Більше того, у пацієнтів з ХМ і наявністю абузусного фактора, навіть низька доза топірамату (50 мг на добу) проявляла клінічну ефективність [146]. Також є дані, що використання топірамату може запобігти трансформацію ЕМ в ХМ [149]. Однак, середня частота відмови від лікування топіроматом через виникнення побічних ефектів становить близько 25% [150], серед яких найбільш частими є парестезії (8,0%), когнітивні симптоми (7,3%), втома (4,7%), безсоння (3,4%), нудота (2,3%), втрата апетиту, неспокій і запаморочення (2,1%) [149]. Причому, більшість побічних ефектів виникають в перші 6 тижнів періоду титрування[151, 152].

Ефективність комбінованої терапії при ХМ не достатньо вивчена, однак у випадках відсутності відповіді на монотерапію комбіноване лікування може бути рекомендовано. Наприклад, комбінація β-блокатора (надолол або пропранолол) з топіраматом [153]. Очікуваний позитивний результат подібного підходу заснований на впливі комбінованої терапії на різні рівні патофізіологічних механізмів при ХМ [154], однак при цьому різко збільшується ризик побічних ефектів, що змушує

пацієнтів перервати лікування через погану переносимість навіть звичайних доз цих медикаментів [153].

Окремо необхідно сказати про роль Onabotulinumtoxin A в лікуванні ХМ. Точний механізм дії Onabotulinumtoxin A при ХМ є невизначеним, хоча передбачається зниження центральної сенситизації шляхом пригнічення периферичних ноцицептивних волокон і запобігання вивільнення нейромедіаторів (речовини Р, глутамату і CGRP) [155]. Докази ефективності Onabotulinumtoxin A при ХМ були продемонстровані у двох дослідженнях: PREEMPT 1 і PREEMPT 2 [156], а також в узагальненому аналізі їх результатів[157]. В рамках вищевказаних досліджень досліджено, в цілому 1384 пацієнти, дві третини з яких зловживали знеболюючими препаратами. Onabotulinumtoxin A визнаний значно більш ефективним, ніж плацебо, щодо зниження кількості днів з ГБ, як в PREEMPT 1 (p=0,006), так і в PREEMPT 2 (p=0,001)[157]. За підсумками об'єднаного аналізу результатів обох досліджень виявлено, що застосування Onabotulinumtoxin A, в порівнянні з плацебо, значно знижує як середню кількість днів з ГБ (на 8,4 і на 6,6, відповідно, p=0,0001), так і кількість епізодів цефалгії (на 5,2 і на 4,9, відповідно, p=0,009)[157]. У 2019 році завершено третій етап дослідження - PREEMPT 3, результати якого у поєднанні з попередніми результатами, показують, що лікування Onabotulinumtoxin призводить до стійкого і прогресуючого скорочення днів ГБ починаючи з 1-го тижня лікування та триває протягом усього періоду спостереження (56 тижнів). Це свідчить, що досягнення тривалого терапевтичного ефекту може вимагати багаторазового лікування Onabotulinumtoxin A [158].

Спираючись на вищевказані дослідження, Medicine and Healthcare Regulatory Agency в Великобританії і Food and Drug Administration в США схвалили використання Onabotulinumtoxin A при ХМ [159,160]. Хоча, слід зазначити, що достатня ефективність препарату при ХМ є далеко не у всіх випадках. Тому, лікування Onabotulinumtoxin A має бути припинено, якщо, протягом двох послідовних курсів терапії кількість днів з ГБ протягом місяця знизилася менш, ніж на 30% або у випадках трансформації ХМ в ЕМ [159].

Дослідження останніх років доводять ефективність та безпечність моноклональних антитіл, а саме антагоністів кальцитонін-ген-зв´язаного пептиду (CGRP), у лікуванні ЕМ і ХМ. Вважається, що моноклональні антитіла CGRP проходять через гемато-енцефалічний бар'єр і можуть безпосередньо впливати на центральну нервову систему. Препарат фреманезумаб – антагоніст CGRP може знижувати передачу CGRP в тригеміно-судинній системі, таким чином впливаючи на процеси центральної сенситизації [161]. Фреманезумаб вводиться у вигляді щоквартальних або щомісячних підшкірних ін'єкцій [162, 163] Застосування фреманезумабу, як профілактичного лікування ХМ, порівняно з плацебо, призводило до зниження середньої кількості днів ГБ в місяць та рівня дезадаптації, пов´язаної із ГБ [162].

Дотепер дуже багато пацієнтів з ХМ лишаються толерантними до профілактичної фармакологічної терапії або не в змозі продовжувати її через побічні ефекти, що розвинулися. Тому, пацієнти без належного ефекту від профілактичного застосування, як мінімум чотирьох препаратів протягом року, можуть розглядатися як кандидати для інвазивних методів лікування ХМ [164].
І все ж, першим і найважливішим кроком менеджменту ХМ є суворий контроль факторів ризику її розвитку та супутніх захворювань. Одним із таких станів є ожиріння, а його корекція може вважатися сучасним ефективним напрямком лікування ХМ.

Перше проспективне клінічне дослідження впливу корекції маси тіла на перебіг мігрені було проведено до і після баріатричної хірургії у 24 пацієнтів (88% жінок, середній вік 39,3 років) з ЕМ і важким ожирінням (ІМТ≥35 кг/м2). При середньому зменшенні ІМТ з 46,6 до 34,6, щомісячна кількість днів ГБ, згідно з опитувальником MIDAS, достовірно зменшилася (p=0,01), в середньому, з 3,7 перед операцією до 2,2 через 6 місяців після операції. Причому, ступінь зниження маси тіла прямо корелювала зі зменшенням частоти ГБ [165]. Ефективність хірургічного лікування у пацієнтів з мігренню і важким ожирінням в подальшому була підтверджена в ще декількох ретроспективних дослідженнях. Серед 105 жінок у

передменопаузі, які страждають на мігрень та ожиріння, після баріатричної хірургії спостерігалося достовірне зменшення частоти мігренозних нападів (як серед пацієнтів з ЕМ (з чотирьох до одного епізодів на місяць), так і серед пацієнтів з ХМ (з 16,8 до 8,5 епізодів на місяць)), зменшення тривалості нападів, зменшення вживання лікарських препаратів під час нападу, зменшення кількості супутніх симптомів та зменшення дезадаптації, пов'язаної з ГБ (за показниками MIDAS та HIT-6) [166]. В дослідженні, що включало 102 пацієнта з ожирінням та мігренню після хірургічного лікування шляхом накладання обхідного анастомозу шлунку по Ру було виявлено, що втрата ваги після оперативного лікування суттєво поліпшує клінічний перебіг мігрені, особливо коли розвиток ожиріння передує появі останньої [167].

Модифікація способу життя (фізична активність, дієтичні рекомендації) є як невід'ємним компонентом заходів щодо нормалізації маси тіла, так і найважливішим принципом профілактики мігренозних пароксизмів. Так, недостатня фізична активність асоціюється з достовірним збільшенням відносного ризику мігренозних нападів на 21% у дорослих [168] і на 50% у підлітків [129]. З іншого боку, необхідно відзначити, що підвищена фізична активність може бути самостійним тригером ГБ у пацієнтів з мігренню [169]. Тому, у пацієнтів з ожирінням, які страждають на мігрень, показані саме помірні фізичні навантаження [170–173].

До теперішнього часу, немає наукових доказів ефективності будь-якого певного дієтичного раціону з метою профілактики мігренозних пароксизмів. Однак, поєднання помірних фізичних навантажень і збалансованої дієти за компонентами у пацієнтів з мігренню і ожирінням, згідно з кількома рандомізованими контрольованими клінічними дослідженнями, може бути ефективним в менеджменті цефалгій і поліпшенні якості життя пацієнтів [173–175].

Багато лікарських препаратів, які використовуються для лікування ХМ, в тій чи іншій мірі можуть впливати на масу тіла пацієнтів [140, 176]. Вибираючи фармакологічні варіанти лікування для пацієнтів, які страждають на мігрень і

ожирінням, лікар повинен завжди враховувати потенційний вплив препарату на масу тіла пацієнта, схиляючись до вибору лікарських засобів, що не провокують подальше збільшення ваги. Наприклад, значне збільшення ваги при прийомі амітриптиліну і вальпроєвої кислоти є однією з найпоширеніших причин відмови пацієнтів від профілактичного протимігренозного лікування [177–179]. З іншого боку, прийом топірамату супроводжується, як правило, втратою ваги [176,180,181].

Двадцятитижневий прийом топірамату (в середній дозі 100 мг/добу) у хворих з мігренню супроводжувався достовірним зниженням (ІМТ) (на 7,2+/-1,4%), зниженням частки жиру в тілі (на 11,6+/-3,6%), зниженням показників окружності талії (на 4,2+/-1,2%). Вищенаведені клінічні ефекти супроводжувалися певними метаболічними змінами: достовірним підвищенням чутливості до інсуліну, підвищенням концентрації адипонектину сироватки крові у всіх досліджуваних пацієнтів [180].

Підсумовуючи усе вищевикладене, можна зробити деякі узагальнення. Мігрень – це хронічний рецидивуючий розлад з епізодичними проявами і здатністю до прогресування в осіб із високою генетичною схильністю або в осіб, що піддаються хронічному впливу факторів ризику. АО, як самостійний феномен, може впливати на особливості перебігу мігрені та сприяти більш швидкому прогресуванню ЕМ та трансформації її в ХМ, яка характеризується високими показниками інвалідності та несе тяжкий соціально-економічний та особистий тягар. Але, досі лишається невідомим через які центральні та периферичні ланки патогенезу здійснюється прогресування мігрені в осіб з АО. Нейрофізіологічні тести, в тому числі дослідження нМР, стали важливими інструментами в дослідженні мозкової збудливості, центральних та периферичних механізмів сприйняття та хронізації болю. Необхідні подальші клініко-нейрофізіологчні дослідження з метою вивчення патогенетичних механізмів, що лежать в основі більш важкого клінічного перебігу мігрені та більш вираженої шкірної алодинії (як маркера центральної сенситизації) у пацієнтів з АО, а також з метою ідентифікації прогностичних нейрофізіологічних маркерів хронізаціїї мігрені у цієї категорії

пацієнтів. Найбільшим внеском електрофізіологічного тестування в стратегію персоналізованого менеджменту мігрені, швидше за все, буде виділення фенотипових підгруп пацієнтів з мігренню, що мають специфічні електрофізіологічні та клінічні ознаки.

РОЗДІЛ 2
ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ, МЕТОДИ ЇХ ОБСТЕЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ

2.1. Дизайн дослідження та загальна характеристика пацієнтів

Всі дослідження виконані з дотриманням основних біоетичних норм та вимог Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини в якості суб'єкта дослідження» (1964–2013 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідного положення Всесвітньої організації охорони здоров'я, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та Наказів Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 р. та № 616 від 03.08.2012 р. Дотримання морально-біоетичних норм при проведенні досліджень засвідчив комітет з біоетики Української медичної стоматологічної академії (протокол № 162 від 22.02.2018 р.). У всіх пацієнтів перед початком дослідження отримана письмова добровільна інформована згода.

Дизайн дослідження: проспективне, відкрите, нерандомізоване, порівняльне, моноцентрове клінічне.

Програма дослідження за дизайном складалася з двох етапів.

Перший етап дослідження передбачав вивчення клінічних характеристик пацієнтів з мігренню різних вагових категорій. Було проаналізовано демографічні, соціально-епідеміологічні та клінічні фактори, що можуть потенційно впливати на перебіг та хронізацію цього захворювання. На цьому етапі також визначалися безпосередньо клінічні характеристики мігренозного пароксизму: тривалість, інтенсивність ГБ, особливості мігренозного продрому та ША.

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

1. Мігрень без аури, мігрень з аурою (ЕМ та ХМ).

2. Письмова згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення пацієнтів з дослідження:

1. Вік до 18 років і старше 65 років

2. Тяжка залежність від знеболюючих препаратів (значення опитувальника LDQ більше 22 балів).

3. Клінічно значимі депресивні та тривожні розлади (значення підшкал тривоги та депресії шкали HADS більше 10).

4. Для жінок період вагітності та використання оральних контрацептивів.

5. Наявність периферичної нейропатії лицьового або трійчастого нервів, дерматологічні захворювання.

6. Лікування ботулотоксином протягом останніх трьох місяців.

У дослідження включено 96 пацієнтів з мігренню обох статей, віком від 18 до 55 років, що звернулися до «Центру для хворих на первинний головний біль» на кафедру нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою УМСА та неврологічного відділення комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР» з приводу головного болю у період – 2015-2019 р.р.

Діагноз ЕМ та ХМ було встановлено згідно критеріїв МКГБ-3, 2018 [8]

Усі пацієнти були поділені на 4 групи:

- пацієнти з ЕМ та НМТ (група ЕМ та НМТ) – 27 пацієнтів;
- з пацієнти ЕМ та АО (група ЕМ та АО) – 25 пацієнтів;
- з пацієнти ХМ та НМТ (група ХМ та НМТ) – 22 пацієнти;
- з пацієнти ХМ та АО (група ХМ та НМТ) – 22 пацієнти;

Всім пацієнтам проведено загальний огляд та дослідження неврологічного статусу з метою виключення іншого неврологічного захворювання та вторинності ГБ.

Пацієнтам роз´яснено механізми, що лежать в основі ГБ при мігрені, дані рекомендації щодо немедикаментозної профілактики мігрені, розроблено та призначено індивідуальне лікування згідно міжнародних протоколів та стандартів лікування ГБ.

Другий етап дослідження включав вивчення нейрофізіологічних особливостей ноцицептивного тригемінального шляху у пацієнтів з мігренню та супутнім ожирінням. 5-ти пацієнтам було проведено щоденну моніторингову

ноцицептивну стимуляцію трійчастого нерва протягом всього мігренозного циклу (30 днів).

У 79-ти пацієнтам з мігренню (20-ти з ЕМ та НМТ, 19-ти з ЕМ та АО, 19-ти з ХМ та НМТ, і 21-у з ХМ та АО) вивчено нейрофізіологічні зміни ноцицептивного тригемінального шляху в міжіктальні періоди мігрені.

2.2. Методи дослідження пацієнтів

2.2.1. Клініко-неврологічні дослідження

Соціально-демографічні дані збиралися безпосередньо при контакті з пацієнтами з використанням структурованого опитувальника. Серед демографічних характеристик аналізувалися вік та стать пацієнтів. Серед соціально-епідеміологічних чинників вивчалися: сімейний статус, освіта, професійна зайнятість, проживання в місті/селі. За сімейним статусом пацієнти були розділені на одружені, неодружені та розлучені. За рівнем освіти на вищу, середню спеціалізовану та середню. За професійною зайнятістю пацієнти були розподілені на працюючі, безробітні та студенти. За місцем проживання: жителі міста та жителі сільської місцевості. Серед характеристик способу життя пацієнтів та шкідливих звичок вивчалися: регулярні фізичні навантаження за останні 3 міс. (в т.ч. ходьба щонайменше 30 хв на добу), тютюнопаління (хто палив регулярно на протязі останнього року), зловживання кофеїном (більше 3 порцій натуральної кави/добу). Також пацієнти були опитані щодо наявності мігрені у кровних родичів.

Для уточнення діагнозу з верифікацією типу ГБ всі пацієнти пройшли ретельне загально-клінічне та неврологічне обстеження. Дані збиралися безпосередньо при контакті з пацієнтами з використанням структурованого опитувальника, який включав дані щодо тривалості захворювання (роки), частоти мігренозних нападів (кількість на місяць), середньої тривалості мігренозних

нападів (години). Хворих просили вести щоденник ГБ протягом 1 міс з послідуючою явкою.

Тяжкість мігренозного ГБ оцінювалась за допомогою Візуальної аналогової шкали (ВАШ) [182], коли на 10-ти сантиметровому відрізку пацієнт відмічав на скільки сильно він відчував біль під час мігрені. Значення 1 (найменший, що відчував в житті) до значення 10 (найбільший, що відчував в житті).

Для оцінки важкості продромального періоду мігрені: симптому або сукупності симптомів, які виникають за (2-24) години до розвитку мігренозного ГБ використовувався розроблений нами Опитувальника симптомів продромальної фази мігрені (авторське право на твір № 81192 від 11.06.2018р.). Пацієнт ретроспективно відмічає наявність продромального симптому/симптомів, а також відмічає частоту – у якій кількості випадків мігрені (Менше, ніж в половині випадків/ В половині випадків та більше), інтенсивність, де «+» легка, «++» середня, «+++» важка, приблизну тривалість вказаного симптому (у годинах чи хвилинах). Результати оцінюються лікарем.

Рівні тривоги та депресії оцінювалися за допомогою Госпітальної Шкали Тривоги та Депресії (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale) [183], що складається з 14 тверджень, які розподілені у дві підшкали: підшкала Т – «тривога» (непарні пункти), підшкала Д – «депресія» (парні пункти). Кожному твердженню відповідають 4 варіанти відповіді, що відображають ступінь наростання симптоматики, – градації вираженості ознаки, і кодуються за наростанням тяжкості симптому від 0 балів (відсутність) до 3 (максимальна вираженість). Для інтерпретації необхідно підсумувати бали по кожній частині окремо: 0-7 балів норма (відсутність достовірно виражених симптомів тривоги і депресії), 8-10 балів субклінічні депресивні та тривожні розлади, 11 балів і вище клінічно виражена тривога / депресія.

Для оцінки вираженості залежності від знеболюючих препаратів використовувався Лідський опитувальник залежності (LDQ, Leeds Dependence Questionnaire) [184], що складається із 10 запитань. Кожному твердженню

відповідають 4 варіанти відповіді від 0-3 балів. Ступінь залежності оцінюють після сумації балів: 1-10 балів – легка, 11-22 балів – середня, більше 22 балів - тяжка залежність.

Для оцінки якості сну протягом останнього місяця був використаний Пітсбургський індекс якості сну (PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index) [185]. Градація шкали - від 0 до 3 з максимальним балом 21. Значення 5 та більше балів вважалися критерієм поганої якості сну.

Пацієнти були опитані щодо наявності супутньої патології: артеріальної гіпертензії, наявності болю іншої етіології (біль в нижній частині спини, фіброміалгії), алергічні захворювання (алергічний риніт, контактний/атопічний дерматит, харчова/медикаментозна алергія та ін.).

Кількісні та якісні характеристики ША (механічної, динамічної, термічної) досліджувалися за допомогою опитувальника симптомів алодинії (ASC-12, Allodynia Symptom Checklist)[83], про частоту 12-ти різних симптомів аллодінії під час атак ГБ (механічна динамічна – 2 питання, механічна статична – 5 питань, термічна – 5 питань). Відповіді були оцінені як 0 балів (тобто ніколи, рідко, або не стосується мене), 1 бал (менше половини часу) та 2 бали (половина часу або більше), загалом від 0 до 24 балів. Сума балів визначала ступінь тяжкості ША: немає (0-2), легка (3-5), помірна (6-8), тяжка (9 та більше).

Ступінь побутової та професійної дезадаптації протягом останніх 3 місяців визначався за допомогою Шкали оцінки дезадаптації при мігрені (MIDAS, Migraine Disability Assessment Score)[186]. Пацієнту пропонувалося відповісти на 5 простих питань про втрату часу через ГБ в трьох основних сферах його життя: навчання і трудова діяльність, робота по дому і сімейна, спортивна або громадська активність. При цьому оцінювалися не тільки повністю "втрачені" дні, але і кількість днів зі зниженою активністю (наприклад, дні зі зниженням продуктивності 50%). Хворий підраховував дні ретроспективно (для зручності можна використовувати календарик) за три останніх місяці. Далі відповідно до суми балів був оцінений ступінь тяжкості впливу мігрені у даного пацієнта. Шкала MIDAS ділить пацієнтів

на 4 групи, залежно від ступеня дезадаптації: I ст. (0-5 балів) відповідає мінімальному порушення повсякденної активності (або його відсутності), II ст. (6-10 балів) незначне порушення повсякденної активності, III ст. (11-20 балів) виражене порушення повсякденної активності, IV ст. характеризується важким ступенем порушення повсякденної активності.

Всім пацієнтам було проведено антропометричне обстеження.

Маса тіла пацієнтів вимірювалася механічними вагами, зріст визначався за допомогою ростоміру. За допомогою сантиметрової стрічки вимірювали окружність талії (посередині відстані між краєм реберної дуги і гребнем стегнової кістки). На основі антропометричних даних вираховували ІМТ – співвідношення ваги тіла (в кг) до квадрату зросту пацієнта в (м). Нормальна маса тіла вважалася при ІМТ (18,5-24,9) кг/м2, ожиріння – при ІМТ 30,0 кг/м2 і > [346]. АО діагностувалося при значеннях окружності талії >102 см у чоловіків та >88 см у жінок. Таким чином, сформовано групи пацієнтів з НМТ та АО.

2.2.2. Нейрофізіологічне дослідження

Нейрофізіологічні дослідження виконувались з використанням електронейроміографа Нейрософт МВП-2 (ТОВ «Нейрософт», Росія, Іваново). Щоб вивчити можливі дисфункції збудливості нейронів стовбура головного мозку досліджувався компонент R2 специфічного нМР, викликаного шляхом вибіркової стимуляції А-δ-волокон надочного нерва (без деполяризації неноцицептивних А-β волокон в більш глибоких шарах шкіри) спеціальним електродом з високою щільністю струму (inomed Medizintechnik GmbH, Emmendingen, Germany, http://www.inomed.com) Рис1.

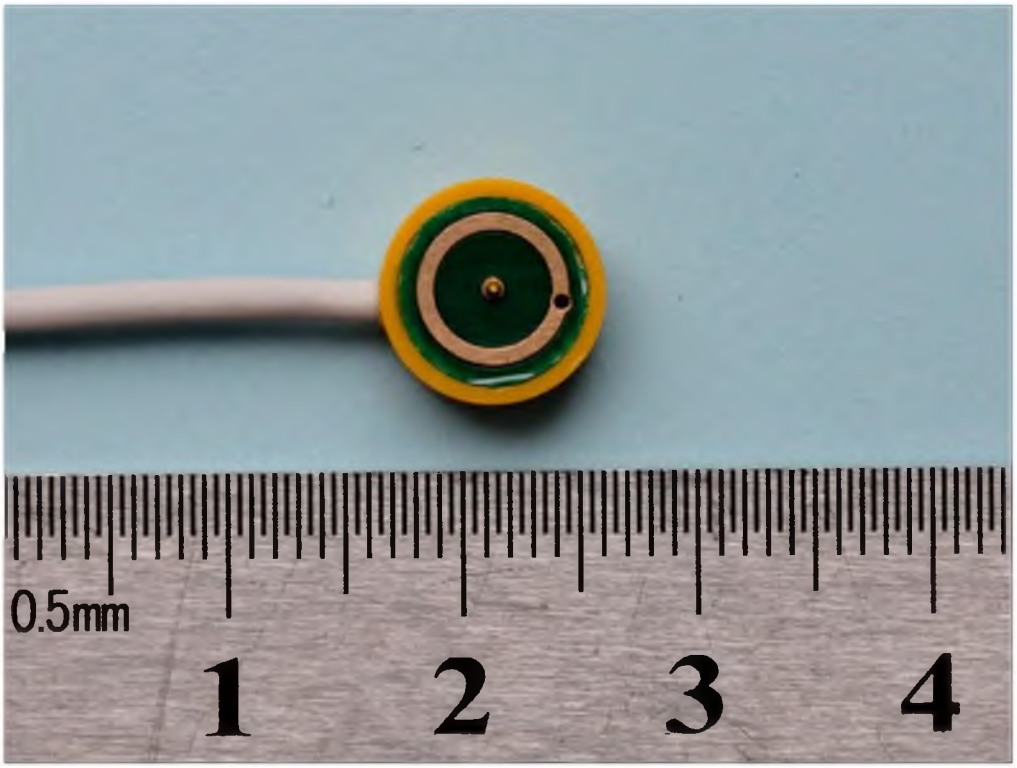


Рис. 2.1 Спеціальний стимулюючий електрод з центральним катодом і зовнішнім анодним кільцем для подачі струму високої щільності.

5-ти пацієнтам, які чітко відчувають продромальну фазу мігрені, проводилась місячна щоденна моніторингова ноцицептивна стимуляція трійчастого нерва для вивчення циклічних змін збудливості стовбура мозку під час різних фаз мігренозного циклу. Записи були виконані в один і той самий час доби (між 13.00-16.00). Характеристики типової мігренозної цефалгії (локалізація, інтенсивність за ВАШ болю) і супутні симптоми (нудота, блювота, фото- та фонофобія), симптоми продрома оцінювалися щодня за допомогою структурованого щоденника ГБ. Пацієнти не мали будь-яких супутніх захворювань і не приймали профілактичні препарати. Пацієнтам було рекомендовано утриматися від прийняття будь-яких абортивних ліків принаймні, за 12 годин до кожного дослідження, якщо це можливо.

79-ти пацієнтам (20-ти з ЕМ та НМТ, 19-ти з ЕМ та АО, 19-ти ХМ та НМТ, та 21 з ХМ та АО) вивчено нейрофізіологічні зміни ноцицептивного тригемінального шляху в міжіктальні періоди мігрені: щонайменше через дві доби після останнього нападу, але для пацієнтів з ХМ допускався легкий фоновий ГБ.

Експериментальна процедура

Пацієнт перебував у положенні лежачи на спині із закритими очима під час запису. Для зручності пацієнтів, і щоб уникнути тривалої процедури, ми провели однобічну стимуляцію. Концентричний стимулюючий електрод був розміщений в ділянці надбрівної дуги, приблизно на 10 мм вище надочного отвору, для стимуляції надочного нерва справа. Заземляючий електрод – в ділянці мочки вуха. Поверхневі відвідні електроди для запису нМР були розміщені в інфраорбітальній ділянці (активний) і в ділянці спинки носа (референтний), що наведено на рисунку 2.2. Для запису були використані: частота дискретизації – 2,5 кГц, довжина розгортки – 7,5 мс, час аналізу – 200 мс і чутливість – 75 мкВ.

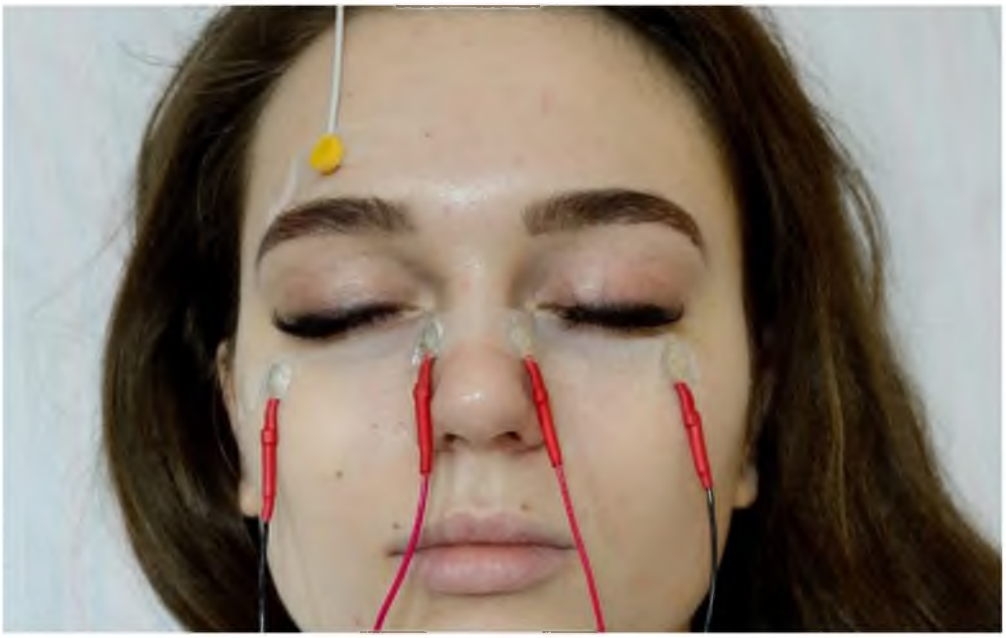


Рис. 2.2 Техніка накладання стимулюючого та відвідних електродів для запису нМР.

Для викликання нМР була використана інтенсивність електричного стимулу 1,5 × значення індивідуального больового порогу. Інтенсивність стимуляції > 2 мА була виключена, щоб мінімізувати ризик активації А-β волокон [5]. Порогові значення індивідуального сенсорного і больового сприйняття були визначені як мінімальна інтенсивність стимуляції, яка викликала тактильне і больове відчуття, відповідно. Спочатку ми визначили сенсорні і больові пороги в надбрівній ділянці з обох боків з використанням висхідного одиночного імпульсу з кроком 0,1 мА,

тривалістю 0,2 мс і міжстимульним інтервалом 20 с (рандомізований інтервал). Повторна стимуляція проводилася через 20 с, щоб отримати не менше 11 послідовних відповідей. Перший запис був виключений з аналізу, щоб уникнути недостовірності відповіддю переляку.

Вимірювалися наступні параметри іпсилатерального і контрлатерального компонента R2 нМР:

- латентність (мс), що визначалася візуально, як початкова точка відхилення від середньої лінії [187];
- середня амплітуда (мкВ),
- площа під кривою, що визначалася між 27 мс і 87 мс компоненут R2 і була вирахувана за допомогою програми ImageJ в пікселях;
- індекс габітуації (відношення площі під кривою десятого R2 компонента до першого R2 компонента).

2.3. Статистичні методи

Статистична обробка отриманих результатів проводилась з використанням пакету статистичних програм Microsoft Office Excel 2003 для Windows XP та «STATISTICA 5.5».

Кількісні значення були представлені у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного (25%-75%) розмаху (Q1-Q3).

При аналізі статистичних вибірок використовувався непараметричний парний U-критерій Манна-Уітні (між двома незалежними вибірками).

Якісні показники були представлені у вигляді абсолютних значень (n) та відсотків (%). Множинні зіставлення якісних показників в незв'язаних групах проводили за допомогою точного критерію Фішера для таблиць 2×2.

Кількісний аналіз частоти розвитку певної події в окремих групах проводили за допомогою показника „відношення шансів" з ДІ 95%.

Сила зв'язку між перемінними визначалася за допомогою рангової кореляції Кендалла.

В усіх випадках достовірними вважали відмінності при $p<0,05$.

РОЗДІЛ 3
ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦІЄНТІВ З МІГРЕННЮ ТА КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МІГРЕНІ ПРИ НАЯВНОСТІ АО

3.1. Характеристика пацієнтів з ЕМ та ХМ при наявності АО

В цьому підрозділі нами проаналізовані саме ті демографічні, соціально-епідеміологічні та клінічні харктеристики, що можуть потенційно впливати на перебіг мігрені і на її хронізацію.

В табл. 3.1 наведені дані про вік пацієнтів та тривалість мігрені, залежно від типу захворювання та наявності АО.

Таблиця 3.1

Вік пацієнтів та тривалість мігрені, Me (Q1-Q3)

Групи пацієнтів	Вік (роки)	Тривалість мігрені (роки)
ЕМ та НМТ	38,0 (32,0-48,0)	12,0 (9,0-15,0)
ЕМ та АО	37,0 (29,5-43,0)	11,0 (7,5-13,0)
ХМ та НМТ	37,0 (31,0-42,5)	12,5 (7,5-16,5)
ХМ та АО	31,0 (27,8-33,0)*	8,0 (6,0-10,0)*

* - достовірна різниця ($p<0,05$), згідно U-критерію Манна-Уітні при порівнянні з пацієнтами з ХМ та НМТ.

Табл. 3.1 демонструє, що у пацієнтів з ХМ, наявність АО асоціюється з достовірно меншою тривалістю захворювання та з достовірно нижчим віком. Цей факт може опосередковано свідчити про більш швидку хронізацію мігрені в умовах АО.

Таблиця 3.2

Гендерний розподіл пацієнтів з мігренню, n (%)

Групи пацієнтів	Стать	
	жіноча	чоловіча

Продовж. табл. 3.2

ЕМ та НМТ	23 (85%)	4 (15%)
ЕМ та АО	23 (92%)	2 (8%)
ХМ та НМТ	19 (86%)	3 (14%)
ХМ та АО	18 (82%)	4 (18%)

Табл. 3.2 свідчить про чітке переважання жіночої статі у всіх групах пацієнтів з мігренню.

Таблиця 3.3

Сімейний статус пацієнтів, n (%)

Групи пацієнтів	Сімейний статус		
	одружені	неодружені	розлучені
ЕМ та НМТ	13 (48%)	10 (37%)	4 (15%)
ЕМ та АО	10 (40%)	8 (32%)	7 (28%)
ХМ та НМТ	9 (41%)	8 (36%)	5 (23%)
ХМ та АО	6 (27%)	6 (27%)	10 (45%)

Згідно даних табл. 3.3, в усіх групах пацієнтів, окрім групи ХМ та АО, спостерігається рівномірний розподіл певних сімейних статусів. В групі ж пацієнтів з ХМ та АО, згідно точного критерію Фішера, виявлено достовірно вищу ($p=0,03$) питому частку розлучених осіб, порівняно з пацієнтами групи ЕМ та НМТ.

Таблиця 3.4

Розподіл пацієнтів за рівнем освіти, n (%)

Групи пацієнтів	Освіта		
	вища	середня спеціалізована	середня
ЕМ та НМТ	17 (63%)	4 (15%)	6 (22%)
ЕМ та АО	14 (56%)	8 (32%)	3 (12%)
ХМ та НМТ	13 (59%)	5 (23%)	4 (18%)
ХМ та АО	11 (52%)	6 (29%)	4 (19%)

Табл. 3.4 демонструє рівномірний розподіл пацієнтів за рівнем освіти, з переважанням в усіх групах пацієнтів з вищою освітою.

Таблиця 3.5

Розподіл пацієнтів за професійним статусом, n (%)

Групи пацієнтів	Професійний статус		
	працюючий	безробітний	студент
ЕМ та НМТ	19 (70%)	4 (15%)	4 (15%)
ЕМ та АО	14 (64%)	4 (18%)	4 (18%)
ХМ та НМТ	11 (50%)	9 (41%)	2 (9%)
ХМ та АО	9 (41%)	10 (45%)	3 (14%)

Табл. 3.5 демонструє підвищений відсоток безробітних серед пацієнтів з ХМ, порівняно з пацієнтами з ЕМ, не залежно від наявності (відсутності) у них АО. Згідно ж точного критерію Фішера, питома частка безробітних у пацієнтів з ХМ та АО є достовірно збільшена (p=0,03), порівняно з пацієнтами ЕМ та НМТ. Ця закономірність може бути непрямими свідченням більш високого ступеня професійної дезадаптації у пацієнтів з ХМ в умовах наявності АО.

Таблиця 3.6

Розподіл пацієнтів за місцем проживання, n (%)

Групи пацієнтів	Місце проживання	
	місто	сільська місцевість
ЕМ та НМТ	22 (81%)	5 (19%)
ЕМ та АО	18 (75%)	6 (25%)
ХМ та НМТ	19 (86%)	3 (14%)
ХМ та АО	18 (82%)	4 (18%)

Табл. 3.6 демонструє, що більша частка обстежених нами пацієнтів – це жителі міста, що ймовірно пов'язано з особливостями рекрутингу пацієнтів.

Таблиця 3.7

Розподіл пацієнтів за рівнем фізичної активності та шкідливими звичками, n (%)

Групи пацієнтів	Параметр

Продовж. табл. 3.7

	регулярні фізичні навантаження	тютюнопаління	зловживання кофеїном
ЕМ та НМТ	8 (30%)	5 (19%)	8 (30%)
ЕМ та АО	3 (12%)	7 (28%)	6 (24%)
ХМ та НМТ	6 (27%)	4 (18%)	4 (18%)
ХМ та АО	3 (14%)	5 (23%)	6 (27%)

Згідно даних табл. 3.7, у пацієнтів з АО, незалежно від типу мігрені, виявляються найнижчі рівні фізичної активності (без вірогідної різниці в групах). Відсотковий розподіл тютюнопаління та зловживання кофеїном в усіх групах пацієнтів істотно не відрізняється.

Частота обтяжної спадковості по мігрені істотно не відрізнялась між групами пацієнтів та становила: ЕМ та НМТ – 14 випадків (68%), ЕМ та АО – 17 випадків (68%), ХМ та НМТ – 14 випадків (64%), ХМ та АО – 16 випадків (73%).

Для більш детального розуміння особливостей хронізації мігрені на фоні АО, ми дослідили частоту деяких супутніх коморбідних станів.

Таблиця 3.8

Частота субклінічних психо-емоційних розладів, згідно шкали HADS, n (%)

Субклінічні розлади	Групи пацієнтів			
	ЕМ та НМТ	ЕМ та АО	ХМ та НМТ	ХМ та АО
тривожні	8 (30%)	16 (64%)*	17 (77%)*	18 (82%)*
депресивні	9 (33%)	18 (72%)*	16 (73%)*	17 (77%)*

* - достовірна різниця ($p<0,05$), згідно точного критерію Фішера, при порівнянні з пацієнтами, що мають ЕМ та НМТ.

Таблиця 3.8 демонструє, що, згідно точного критерію Фішера, у пацієнтів з ЕМ та НМТ виявляється достовірно нижча частота субклінічних тривожних та депресивних розладів, в порівнянні з усіма іншими групами. Серед пацієнтів з ХМ

вищевказана особливість нівелюється – незалежно від вагової категорії виявляється висока частота субклінічних тривожних та депресивних розладів.

Таблиця 3.9

Частота ступенів залежності від знеболюючих препаратів, згідно LDQ, n (%)

Залежність від знеболюючих препаратів	Групи пацієнтів			
	ЕМ та НМТ	ЕМ та АО	ХМ та НМТ	ХМ та АО
низька	21 (78%)	15 (60%)	17 (77%)	8 (36%)
середня	6 (22%)	10 (40%)	5 (23%)	14 (64%)*

* - достовірна різниця ($p<0,05$), згідно точного критерію Фішера при порівнянні з пацієнтами, що мають ХМ та НМТ.

Табл. 3.9 показує, що у пацієнтів з ХМ, незалежно наявності (відсутності) АО, в усіх випадках виявлена залежність від знеболюючих препаратів. У пацієнтів з ЕМ залежність від знеболюючих препаратів спостерігається менш, ніж в половині випадків. Але, в групі ХМ та АО фіксувалася достовірно вища питома частка пацієнтів з залежністю середнього ступеня, порівняно з групою ХМ та НМТ. Тому, ймовірно, АО слід вважати фактором ризику не тільки прогресування мігрені, але і фактором ризику «абузусного» ГБ, що обтяжує перебіг мігрені та істотно ускладнює проблему її лікування.

Таблиця 3.10

Частота коморбідної патології, n (%)

Коморбідна патологія	Групи пацієнтів			
	ЕМ та НМТ	ЕМ та АО	ХМ та НМТ	ХМ та АО
Погана якість сну, згідно PSQI	4 (15%)	5 (20%)	8 (36%)	10 (45%)
Артеріальна гіпертензія	2 (7%)	5 (20%)	2 (9%)	5 (23%)

Продовж. табл. 3.10

Алергічні захворювання	2 (7%)	2 (8%)	3 (14%)	3 (14%)
Хронічний больовий синдром іншої етіології	1 (4%)	0 (0%)	2 (9%)	3 (14%)

Як свідчить табл. 3.10, серед інших коморбідних станів, що вивчалися, не було знайдено достовірних відмінностей між групами пацієнтів. Разом з тим, прослідковується тенденція до збільшення частоти артеріальної гіпертензії у пацієнтів з АО та порушень сну у пацієнтів ХМ.

3.2. Клінічні особливості ЕМ та ХМ у пацієнтів з АО

Таблиця 3.11

Клінічні особливості ГБ при мігренозних пароксизмах

Клінічні характеристики ГБ	Групи пацієнтів			
	ЕМ та НМТ	ЕМ та АО	ХМ та НМТ	ХМ та АО
тривалість (години), Me (Q1-Q3)	9,0 (7,0-12,0)	12,0 (9,0-14,5)*	10,0 (6,5-13,0)	12,0 (9,0-16,0)
інтенсивність (бали), Me (Q1-Q3)	7,0 (6,0-8,0)	8,0 (7,0-9,0)*	7,0 (6,0-8,0)	8,0 (6,0-9,0)

* - достовірна різниця ($p<0,05$), згідно U-критерію Манна-Уітні, при порівнянні з пацієнтами, що мають ЕМ та НМТ.

Табл. 3.11 демонструє, що у пацієнтів з АО спостерігаються більш виражені негативні характеристики ГБ. При ЕМ тривалість та інтенсивність цефалгій у пацієнтів з АО достовірно вища, ніж у пацієнтів з НМТ. У групах пацієнтів з ХМ, при наявності АО спостерігалась лише тенденція до більшої тривалості ($p=0,07$) та інтенсивності нападів ГБ ($p=0,1$).

Але ГБ це лише одна із фаз мігренозної атаки, тому наступним кроком було вивчення продромальної фази мігрені у пацієнтів різних груп.

В усіх групах пацієнтів спостерігається доволі висока частота мігренозного продрому: при ЕМ та НМТ – в 20 випадках (74%), при ЕМ та АО – в 20 випадках (80%), при ХМ та НМТ – в 17 випадках (77%), при ХМ та АО – в 18 випадках (82%).

Таблиця 3.12

Кількість продромальних симптомів, Me (Q1-Q3)

Групи пацієнтів	Кількість продромальних симптомів
ЕМ та НМТ	3,5 (3,0-5,0)
ЕМ та АО	5,5 (4,5-6,0)*
ХМ та НМТ	4,0 (3,0-5,0)
ХМ та АО	6,0 (5,5-7,0)**

* - достовірні відмінності ($p<0,05$), згідно U-критерію Манна-Уітні, при порівнянні з групою пацієнтів з ЕМ та НМТ;

** - достовірні відмінності ($p<0,05$), згідно U-критерію Манна-Уітні, при порівнянні з групою пацієнтів з ХМ та НМТ.

Як видно з таблиці 3.12, при наявності у пацієнтів мігренозного продрому, супутнє АО, незалежно від типу мігрені, асоціюється зі статистично вищою кількістю продромальних симптомів в одного пацієнта порівняно з пацієнтами, які мають НМТ.

Таблиця 3.13

Частота продромальних симптомів мігрені, n (%)

Симптоми продрому	Групи пацієнтів			
	ЕМ та НМТ	ЕМ та АО	ХМ та НМТ	ХМ та АО
Підвищення апетиту	3 (11%)	11 (44%)*	3 (14%)	12 (55%)**
Зміна смакових вподобань	4 (15%)	11 (44%)*	3 (14%)	11 (50%)**
Нудота	4 (15%)	7 (28%)	4 (18%)	5 (23%)

Продовж. табл. 3.13

Почастішання актів сечопуску	3 (11%)	5 (20%)	3 (14%)	4 (18%)
Підвищення/зниження лібідо	2 (7%)	6 (24%)	2 (9%)	5 (23%)
Порушення сну	6 (22%)	8 (32%)	4 (18%)	5 (23%)
Денна сонливість	3 (11%)	5 (20%)	5 (23%)	7 (32%)
Відчуття втоми	8 (30%)	10 (40%)	8 (36%)	6 (27%)
Порушення концентрації уваги	7 (26%)	10 (40%)	7 (32%)	5 (23%)
Різкі зміни настрою	12 (44%)	12 (48%)	9 (41%)	10 (45%)
Відчуття тривоги	7 (26%)	8 (32%)	8 (36%)	10 (45%)
Відчуття збудження, ейфорії	6 (22%)	8 (32%)	6 (27%)	9 (41%)
Відчуття напруженості м'язів шиї	7 (26%)	7 (28%)	8 (36%)	9 (41%)
Зівота	9 (33%)	10 (40%)	8 (36%)	11 (50%)
Підвищення чутливості до світла	7 (26%)	5 (20%)	5 (23%)	9 (41%)
Підвищення чутливості до шуму	5 (19%)	9 (36%)	5 (23%)	8 (36%)
Підвищення чутливості до запахів	5 (19%)	7 (28%)	4 (19%)	9 (41%)

* - достовірна різниця ($p<0,05$), згідно точного критерію Фішера, при порівнянні з групою пацієнтів з ЕМ та з НМТ.

** - достовірна різниця ($p<0,05$), згідно точного критерію Фішера, при порівнянні з групою пацієнтів з ХМ та з НМТ.

Згідно даних табл. 3.13, загалом серед найбільш розповсюджених продромальних симптомів були: різкі зміни настрою (45%), зівота (40%), відчуття збудження та ейфорії (34%), відчуття тривоги (34%), відчуття напруженості м’язів шиї (32%), підвищення апетиту (30%), зміна смакових вподобань (30%), порушення концентрації уваги (30%). Важливо, що саме зміни харчової поведінки, як продромальні симптоми, статистично частіше спостерігаються в у пацієнтів АО, порівняно з пацієнтами із НМТ, незалежно від типу мігрені. В продромальну фазу мігренозного пароксизму, у пацієнтів з ЕМ та АО, достовірно збільшена ймовірність виникнення «підвищення апетиту» – ВШ 6,3 (ДІ 95%, 1,5-26,4; p=0,01)

та «зміни смакових уподобань» – ВШ 4,5 (ДІ 95%, 1,2-17,0; p=0,03), порівняно з пацієнтами з ЕМ та НМТ. Крім того, вищезгадані закономірності спостерігались також серед пацієнтів з ХМ - ВШ 7,6 (ДІ 95%, 1,7-33,3; p=0,01) та ВШ 6,3 (ДІ 95%, 1,4-27,7; p=0,01), відповідно. Таким чином, асоціації між АО та підвищеною ймовірністю виникнення змін харчової поведінки в продромальну фазу мігрені, значною мірою схожі, незалежно від типу мігрені. Відповідно, під час продромальної фази, у поєднаній когорті пацієнтів з ЕМ та ХМ, наявність АО асоціюється з достовірно підвищеною ймовірністю «підвищення апетиту» (ВШ 8,4; ДІ 95%, 3,0–23,7; p<0,01) та «змін смакових уподобань» (ВШ 6,4; ДІ 95%, 2,3-17,3; p<0,01), порівняно з поєднаною когортою пацієнтів з ЕМ та ХМ, які мають НМТ.

Насамкінець, серед клінічних особливостей мігрені, нами був проаналізовані рівні дезадаптації пацієнтів за шкалою MIDAS.

Таблиця 3.14

Розподіл ступенів дезадаптації, згідно шкали MIDAS, n (%)

Ступенів дезадаптації	Групи пацієнтів			
	ЕМ та НМТ	ЕМ та АО	ХМ та НМТ	ХМ та АО
I ст.	7 (26%)	2 (8%)	0	0
II ст.	12 (44%)	5 (20%)	5 (23%)	2 (9%)
III ст.	4 (15%)	10 (40%)	7 (32%)	8 (36%)
IV ст.	4 (15%)	8 (32%)	10 (45%)	12 (55%)

Як видно з табл. 3.14, в групі ЕМ та НМТ спостерігаються зменшені відсоткові показники III та IV ступенів дезадаптації, порівняно з усіма іншими групами. Згідно ж точного критерію Фішера, в групі ЕМ та АО сумарна питома частка випадків дезадаптації III та IV ст. (72%) є достовірно вищою (p<0,01), ніж питома частка відповідних випадків в групі ЕМ та НМТ (30%).

Також нами було проаналізовано взаємозв'язки між інтенсивністю продромальних симптомів мігрені та характеристиками ГБ і ступенем дезадаптації, за шкалою MIDAS.

Для збільшення наочності та для зручності сприйняття інформації широкий і неоднорідний набір продромальних симптомів мігрені ми розділили на 6 груп:

1) порушення функції шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і харчової поведінки,

2) порушення в сечо-статевій сфері,

3) порушення циклу «сон-неспання»,

4) психо-емоційні порушення,

5) порушення сприйняття зовнішніх подразників,

6) інші.

Спочатку ми дослідили можливі взаємозв'язки між інтенсивністю продромальних симптомів мігрені та інтенсивністю ГБ за ВАШ.

Таблиця 3.15

Показники кореляційного аналізу між інтенсивністю порушень функції ШКТ і змінами харчової поведінки та інтенсивністю ГБ (за ВАШ)

Симптом продрому	Групи пацієнтів			
	ЕМ та НМТ	ЕМ та АО	ХМ та НМТ	ХМ та АО
Підвищення апетиту	τ =0,02 (p=0,89)	τ =0,54 (p = 0,01)*	τ=-0,14 (p = 0,57)	τ=0,48 (p =0,049)*
Зміна смакових вподобань	τ=0,27 (p=0,14)	τ=0,43 (p=0,03)*	τ=0,20 (p=0,35)	τ=-0,07 (p=0,72)
Нудота	τ=0,07 (p=0,71)	τ=-0,02 (p=0,89)	τ=0,25 (p=0,35)	τ=0,37 (p=0,10)

Як свідчить табл. 3.15, згідно рангової кореляції Кендала, тільки у пацієнтів з АО, незалежно від типу мігрені, спостерігалися достовірні зв’язки між інтенсивністю продромальних симптомів у вигляді змін харчової поведінки та інтенсивністю ГБ за ВАШ.

Таблиця 3.16

Показники кореляційного аналізу між інтенсивністю порушень у сечо-статевій системі та інтенсивністю ГБ (за ВАШ)

Симптом продрому	Групи пацієнтів			
	ЕМ та НМТ	ЕМ та АО	ХМ та НМТ	ХМ та АО
Почастішання актів сечопуску	τ=0,03 (p=0,90)	τ=-0,24 (p=0,44)	τ=-0,45 (p=0,21)	τ=0,18 (p=0,58)
Підвищення/зниження лібідо	τ=0,00 (p=1)	τ=0,38 (p=0,28)	τ=-0,33 (p=0,46)	τ=-0,25 (p=0,52)

Табл. 3.16 свідчить про відсутність будь-яких достовірних кореляційних зв'язків між інтенсивністю продромальних симптомів у вигляді порушень у сечо-статевій системі та інтенсивністю ГБ за ВАШ.

Таблиця 3.17

Показники кореляційного аналізу між інтенсивністю порушень циклу «сон-неспання» та інтенсивністю ГБ (за ВАШ)

Симптом продрому	Групи пацієнтів			
	ЕМ та НМТ	ЕМ та АО	ХМ та НМТ	ХМ та АО
Порушення сну	τ=0,15 (p=0,51)	τ=-0,23 (p=0,35)	τ=0,30 (p=0,30)	τ=0,02 (p=0,93)
Денна сонливість	τ=0,47 (p=0,16)	τ=-0,43 (p=0,17)	τ=-0,43 (p=0,17)	τ=-0,54 (p=0,18)

Табл. 3.17 показує відсутність достовірних кореляційних зв'язків між інтенсивністю продромальних симптомів у вигляді порушень циклу «сон-неспання» та інтенсивністю ГБ за ВАШ.

Таблиця 3.18

Показники кореляційного аналізу між інтенсивністю психо-емоційних порушень та інтенсивністю ГБ (за ВАШ)

Симптом продрому	Групи пацієнтів			
	ЕМ та НМТ	ЕМ та АО	ХМ та НМТ	ХМ та АО
Відчуття втоми	τ=0,28 (p=0,27)	τ=-0,28 (p=0,27)	τ=-0,12 (p=0,69)	τ=-0,38 (p=0,16)
Порушення концентрації уваги	τ=-0,23 (p=0,33)	τ=-0,26 (p=0,36)	τ=-0,14 (p=0,65)	τ=0,23 (p=0,39)
Різкі зміни настрою	τ=-0,15 (p=0,45)	τ=0,02 (p=0,90)	τ=-0,31 (p=0,29)	τ=0,10 (p=0,64)
Відчуття тривоги	τ=-0,52 (p=0,02)*	τ=0,31 (p=0,14)	τ=0,06 (p=0,78)	τ=0,12 (p=0,58)
Відчуття збудження, ейфорії	τ=0,02 (p=0,90)	τ=0,00 (p=1,0)	τ=-0,36 (p=0,32)	τ=0,32 (p=0,22)

Табл. 3.18 свідчить, що згідно рангової кореляції Кендала, у пацієнтів з ЕМ та НМТ інтенсивність продромального симптому «Відчуття тривоги» мала зворотню кореляцію з вираженістю мігренозного ГБ, за шкалою ВАШ.

Таблиця 3.19

Кореляційний аналіз між інтенсивністю порушень сприйняття зовнішніх подразників та інтенсивністю ГБ (за ВАШ)

Симптом продрому	Групи пацієнтів			
	ЕМ та НМТ	ЕМ та АО	ХМ та НМТ	ХМ та АО
Підвищення чутливості до світла	τ=-0,24 (p=0,25)	τ=-0,58 (p=0,02)*	τ=-0,22 (p=0,45)	τ=0,36 (p=0,13)

Продовж. табл. 3.19

Підвищення чутливості до шуму	τ=0,66 (p=0,14)	τ=0,59 (p=0,11)	τ=-0,38 (p=0,30)	τ=0,06 (p=0,85)
Підвищення чутливості до запахів	τ=-0,48 (p=0,11)	τ=-0,07 (p=0,83)	τ=0,07 (p=0,84)	τ=-0,67 (p=0,032)*

За даними табл. 3.19, згідно рангової кореляції Кендала, у пацієнтів з ЕМ та АО наявні негативні достовірні зв'язки між ступенем підвищення чутливості до світла у продромальну фазу мігрені та інтенсивністю ГБ, а у пацієнтів з ХМ та АО – негативні достовірні зв'язки між ступенем підвищення чутливості до запахів та інтенсивністю ГБ.

Таблиця 3.20

Показники кореляційного аналізу між інтенсивністю інших продромальних симптомів мігрені та інтенсивністю ГБ (за ВАШ)

Симптом продрому	Групи пацієнтів			
	ЕМ та НМТ	ЕМ та АО	ХМ та НМТ	ХМ та АО
Зівота	τ=-0,07 (p=0,74)	τ=-0,04 (p=0,83)	τ=-0,05 (p=0,83)	τ=-0,07 (p=0,74)
Відчуття напруженості м'язів шиї	τ=0,13 (p=0,63)	τ=-0,37 (p=0,11)	τ=0,04 (p=0,86)	τ=0,26 (p=0,29)

Табл. 3.20 свідчить про відсутність будь-яких достовірних кореляційних зв'язків між інтенсивністю інших продромальних симптомів та інтенсивністю ГБ за ВАШ.

Наступним кроком було виявлення можливих взаємозв'язків між інтенсивністю продромальних симптомів мігрені та тривалістю мігренозної цефалгії (в годинах).

Таблиця 3.21

Показники кореляційного аналізу між інтенсивністю порушень функції ШКТ і змінами харчової поведінки та тривалістю ГБ

Симптом продрому	Групи пацієнтів			
	ЕМ та НМТ	ЕМ та АО	ХМ та НМТ	ХМ та АО
Підвищення апетиту	τ=0,17 (p=0,34)	τ=0,48 (p = 0,02)*	τ=-0,20 (p = 0,40)	τ=0,40 (p =0,08)
Зміна смакових вподобань	τ=0,27 (p=0,14)	τ=0,42 (p=0,03)*	τ=0,20 (p=0,35)	τ=0,49 (p=0,02)*
Нудота	τ=0,02 (p=0,88)	τ=0,04 (p=0,80)	τ=0,32 (p=0,22)	τ=0,46 (p=0,03)*

Табл. 3.21 демонструє, що згідно рангової кореляції Кендала, фіксуються достовірні позитивні кореляційні зв’язки між інтенсивністю продромальних симптомів у вигляді змін харчової поведінки («Підвищення апетиту», «Зміна смакових вподобань», «Нудота») та тривалістю ГБ саме у пацієнтів з АО, незалежно від типу мігрені.

Таблиця 3.22

Показники кореляційний аналіз між інтенсивністю порушень у сечо-статевій системі та тривалістю ГБ

Симптом продрому	Групи пацієнтів			
	ЕМ та НМТ	ЕМ та АО	ХМ та НМТ	ХМ та АО

Продовж. табл. 3.22

Почастішання актів сечопуску	τ=0,28 (p=0,34)	τ=0,17 (p=0,56)	τ=-0,36 (p=0,29)	τ=0,35 (p=0,27)
Підвищення/зниження лібідо	τ=0,18 (p=0,64)	τ=0,26 (p=0,41)	τ=-0,63 (p=0,15)	τ=0,48 (p=0,21)

Табл. 3.22 показує відсутність достовірних кореляційних зв'язків між інтенсивністю продромальних симптомів у вигляді порушень у сечо-статевій системі та тривалістю ГБ не виявлено.

Таблиця 3.23

Показники кореляційного аналізу між інтенсивністю порушень циклу «сон-неспання» та тривалістю ГБ

Симптом продрому	Групи пацієнтів			
	ЕМ та НМТ	ЕМ та АО	ХМ та НМТ	ХМ та АО
Порушення сну	τ=0,44 (p=0,051)	τ=-0,29 (p=0,24)	τ=0,08 (p=0,76)	τ=0,20 (p=0,42)
Денна сонливість	τ=0,39 (p=0,23)	τ=-0,52 (p=0,09)	τ=0,30 (p=0,34)	τ=-0,08 (p=0,83)

Табл. 3.23 свідчить про відсутність достовірних кореляційних зв'язків між інтенсивністю продромальних симптомів у вигляді порушень циклу «сон-неспання» та тривалістю ГБ.

Таблиця 3.24

Показники кореляційного аналізу між інтенсивністю психо-емоційних порушень та тривалістю ГБ

Симптом продрому	Групи пацієнтів			
	ЕМ та НМТ	ЕМ та АО	ХМ та НМТ	ХМ та АО

Продовж. табл. 3.24

Відчуття втоми	τ=0,54 (p=0,02)*	τ=-0,22 (p=0,35)	τ=-0,15 (p=0,60)	τ=0,04 (p=0,86)
Порушення концентрації уваги	τ=0,06 (p=0,78)	τ=0,14 (p=0,57)	τ=-0,14 (p=0,66)	τ=0,27 (p=0,30)
Різкі зміни настрою	τ=-0,17 (p=0,39)	τ=0,05 (p=0,77)	τ=-0,03 (p=0,91)	τ=0,14 (p=0,53)
Відчуття тривоги	τ=-0,05 (p=0,81)	τ=0,34 (p=0,09)	τ=-0,03 (p=0,89)	τ=0,12 (p=0,55)
Відчуття збудження, ейфорії	τ=0,14 (p=0,50)	τ=0,41 (p=0,059)	τ=-0,27 (p=0,43)	τ=0,16 (p=0,50)

Табл. 3.24 показує, що згідно рангової кореляції Кендала, існують прямі достовірні зв'язки між вираженістю відчуття втоми у продромальну стадію мігрені та тривалістю ГБ у пацієнтів з ЕМ та НМТ.

Таблиця 3.25

Показники кореляційного аналізу між інтенсивністю порушень сприйняття зовнішніх подразників та тривалістю ГБ

Симптом продрому	Групи пацієнтів			
	ЕМ та НМТ	ЕМ та АО	ХМ та НМТ	ХМ та АО
Підвищення чутливості до світла	τ=-0,17 (p=0,39)	τ=-0,43 (p=0,08)	τ=-0,31 (p=0,25)	τ=0,32 (p=0,16)

Продовж. табл. 3.25

Підвищення чутливості до шуму	τ=0,25 (p=0,56)	τ=0,50 (p=0,15)	τ=-0,06 (p=0,84)	τ=-0,24 (p=0,48)
Підвищення чутливості до запахів	τ=-0,12 (p=0,66)	τ=-0,07 (p=0,84)	τ=0,41 (p=0,24)	τ=-0,15 (p=0,60)

Згідно даних табл. 3.25, не виявлено достовірних кореляційних зв'язків між інтенсивністю продромальних симптомів у вигляді порушень сприйняття зовнішніх подразників та тривалістю ГБ.

Таблиця 3.26

Показники кореляційного аналізу між інтенсивністю інших продромальних симптомів мігрені та тривалістю ГБ

Симптом продрому	Групи пацієнтів			
	ЕМ та НМТ	ЕМ та АО	ХМ та НМТ	ХМ та АО
Зівота	τ=0,21 (p=0,28)	τ=0,25 (p=0,20)	τ=-0,12 (p=0,59)	τ=0,09 (p=0,67)
Відчуття напруженості м'язів шиї	τ=0,53 (p=0,04)*	τ=-0,33 (p=0,12)	τ=0 (p=1,0)	τ=0,18 (p=0,44)

Як показує табл. 3.26, згідно рангової кореляції Кендала, у пацієнтів з ЕМ та НМТ існує прямий достовірний зв'язок між ступенем напруження м'язів шиї у продромальну стадію мігрені та тривалістю ГБ.

Наступним кроком було виявлення можливих взаємозв'язків між інтенсивністю продромальних симптомів мігрені та ступенем професійної та побутової дезадаптації за шкалою MIDAS.

Таблиця 3.27

Показники кореляційного аналізу між інтенсивністю порушень функції ШКТ і змінами харчової поведінки та ступенем дезадаптації за шкалою MIDAS

Симптом продрому	Групи пацієнтів			
	ЕМ та НМТ	ЕМ та АО	ХМ та НМТ	ХМ та АО
Підвищення апетиту	τ= -0,19 (p=0,33)	τ= 0,47 (p=0,03)*	τ= 0,19 (p=0,47)	τ= 0,61 (p=0,02)*
Зміна смакових вподобань	τ=-0,13 (p=0,51)	τ= 0,46 (p=0,02)*	τ=0,13 (p=0,58)	τ=0,13 (p=0,56)
Нудота	τ=-0,16 (p=0,42)	τ=-0,02 (p=0,92)	τ=0,37 (p=0,21)	τ=0,43 (p=0,08)

Як свідчить табл. 3.27, згідно рангової кореляції Кендала, існують прямі достовірні зв'язки між виразністю змін харчової поведінки в продромальну стадію мігрені та ступенем дезадаптації саме у пацієнтів з АО, незалежно від типу мігрені.

Таблиця 3.28

Показники кореляційного аналізу між інтенсивністю порушень у сечо-статевій системі та ступенем дезадаптації за шкалою MIDAS

Симптом продрому	Групи пацієнтів			
	ЕМ та НМТ	ЕМ та АО	ХМ та НМТ	ХМ та АО
Почастішання актів сечопуску	τ=0,41 (p=0,19)	τ=-0,24 (p=0,44)	τ=-0,15 (p=0,69)	τ=0,31 (p=0,37)
Підвищення/зниження лібідо	τ=0,18 (p=0,44)	τ=0,09 (p=0,67)	τ=0,30 (p=0,34)	τ=0,05 (p=0,77)

Табл. 3.28 свідчить про відсутність будь-яких достовірних кореляційних зв'язків між інтенсивністю продромальних симптомів у вигляді порушень у сечо-статевій системі та рівнем дезадаптації за шкалою MIDAS.

Таблиця 3.29

Показники кореляційного аналізу між інтенсивністю порушень циклу «сон-неспання» та ступенем дезадаптації за шкалою MIDAS

Симптом продрому	Групи пацієнтів			
	ЕМ та НМТ	ЕМ та АО	ХМ та НМТ	ХМ та АО
Порушення сну	τ=-0,06 (p=0,84)	τ=0,14 (p=0,50)	τ=0,17 (p=0,56)	τ=-0,14 (p=0,65)
Денна сонливість	τ=0,41 (p=0,24)	τ=0,48 (p=0,21)	τ=0,21 (p=0,28)	τ=0,20 (p=0,42)

Згідно даних табл. 3.29, відсутні достовірні кореляційні зв'язки між інтенсивністю продромальних симптомів у вигляді порушень циклу «сон-неспання» та рівнем дезадаптації за шкалою MIDAS не виявлено.

Таблиця 3.30

Показники кореляційного аналізу між інтенсивністю психо-емоційних порушень та ступенем дезадаптації за шкалою MIDAS

Симптом продрому	Групи пацієнтів			
	ЕМ та НМТ	ЕМ та АО	ХМ та НМТ	ХМ та АО
Відчуття втоми	τ=0,04 (p=0,80)	τ=-0,20 (p = 0,40)	τ=-0,05 (p=0,81)	τ=0,06 (p=0,85)
Порушення концентрації уваги	τ=0,09 (p=0,67)	τ=-0,05 (p=0,83)	τ=0,02 (p=0,90)	τ=0,27 (p=0,14)
Різкі зміни настрою	τ=0,21 (p=0,28)	τ=-0,03 (p=0,91)	τ=0,35 (p=0,27)	τ=-0,23 (p=0,35)

Продовж. табл. 3.30

Відчуття тривоги	τ= 0,19 (p=0,47)	τ=0,17 (p=0,34)	τ=0,31 (p=0,14)	τ= -0,19 (p=0,33)
Відчуття збудження, ейфорії	τ=0,05 (p=0,77)	τ=0,40 (p =0,08)	τ=0,38 (p=0,28)	τ=-0,43 (p=0,17)

Табл. 3.30 показує відсутність будь-яких достовірних кореляційних зв'язків між інтенсивністю продромальних симптомів у вигляді психо-емоційних порушень та рівнем дезадаптації за шкалою MIDAS.

Таблиця 3.31

Показники кореляційного аналізу між інтенсивністю порушень сприйняття зовнішніх подразників та ступенем дезадаптації за шкалою MIDAS

Симптом продрому	Групи пацієнтів			
	ЕМ та НМТ	ЕМ та АО	ХМ та НМТ	ХМ та АО
Підвищення чутливості до світла	τ=-0,20 (p = 0,40)	τ=0,28 (p=0,34)	τ=0,40 (p =0,08)	τ=0,30 (p=0,34)
Підвищення чутливості до шуму	τ=-0,12 (p=0,66)	τ=-0,12 (p=0,59)	τ=0,17 (p=0,56)	τ=0,05 (p=0,77)
Підвищення чутливості до запахів	τ=-0,08 (p=0,83)	τ=-0,07 (p=0,84)	τ=0,09 (p=0,67)	τ=0,34 (p=0,09)

Як видно з табл. 3.31, не спостерігається достовірних кореляційних зв'язків між інтенсивністю продромальних симптомів у вигляді сприйняття зовнішніх подразників та рівнем дезадаптації за шкалою MIDAS.

Таблиця 3.32

Показники кореляційного аналізу між інтенсивністю інших продромальних симптомів мігрені та ступенем дезадаптації за шкалою MIDAS

Симптом продрому	Групи пацієнтів			
	ЕМ та НМТ	ЕМ та АО	ХМ та НМТ	ХМ та АО
Зівота	τ=0,66 (p=0,14)	τ=0,59 (p=0,11)	τ=0,35 (p=0,27)	τ=0,25 (p=0,20)
Відчуття напруженості м'язів шиї	τ=-0,17 (p=0,39)	τ=-0,31 (p=0,25)	τ=0,41 (p=0,24)	τ=0,02 (p=0,90)

Табл. 3.32 демонструє відсутність достовірних кореляційних зв'язків між інтенсивністю інших продромальних симптомів мігрені та рівнем дезадаптації за шкалою MIDAS.

Висновки до розділу 3

Загалом, підсумовуючи даний розділ, ми дійшли висновку, що наявність АО асоціюється з певними особливостями клінічного перебігу мігрені, роблячи його більш важким.

У пацієнтів з ХМ, наявність АО асоціюється з достовірно меншою тривалістю захворювання та з достовірно нижчим віком пацієнтів, що може опосередковано свідчити про більш швидку хронізацію мігрені у пацієнтів, що мають АО.

У пацієнтів з ЕМ, при наявності АО виявляється достовірно вища частота субклінічних тривожних та депресивних розладів (за шкалою HADS), в порівнянні з пацієнтами з НМТ.

В групі ХМ та АО фіксувалася достовірно вища питома частка пацієнтів з середньою залежністю від знеболюючих препаратів, порівняно з групою ХМ та НМТ. Тому, на нашу думку, ожиріння слід вважати фактором ризику не тільки прогресування мігрені та розвитку ХМ, але і фактором ризику медикаментозно-

індукованого ГБ, що обтяжує перебіг мігрені та істотно ускладнює проблему її лікування.

При ЕМ тривалість та інтенсивність цефалгій у пацієнтів з АО достовірно вища, ніж у пацієнтів з НМТ, а рівень професійної і побутової дезадаптації (за шкалою MIDAS) достовірно вищий пацієнтів з АО, порівняно з пацієнтами, що мають НМТ.

Продромальні симптоми мігрені, що вивчалися нами, досить розповсюджені серед пацієнтів з мігренню і мають дуже специфічну для кожного окремого пацієнта інформацію. Наявність у пацієнтів з мігренню АО, незалежно від типу мігрені, асоціюється зі статистично вищою кількістю продромальних симптомів на одного пацієнта порівняно з групою НМТ. Нами були виявлені позитивні асоціації між АО та підвищеною частотою змін харчової поведінки, як продромальних симптомів мігрені. Крім того, нами знайдені достовірні кореляційні зв'язки між інтенсивністю продромальних симптомів у вигляді змін харчової поведінки та інтенсивністю і тривалістю ГБ за ВАШ у пацієнтів з АО.

Вищенаведені закономірності є клінічним відображенням складних, мультифакторіальних взаємозв'язків між ожирінням та мігренню, коли ці два патологічні стани, через різноманітні феномени (біологічні, психологічні, поведінкові), обтяжують один одного. Тому є необхідним встановити нейрофізіологічні механізми, що лежать в основі особливостей перебігу мігрені у пацієнтів з АО.

Основні положення та результати цього розділу висвітлені у таких публікаціях і виступах:

1. Nikiforova O. S. Migraine prodromal features in abdominally obese patients / O.S. Nikiforova, M.Yu. Delva // Світ медицини та біології. — 2019. — Т. 3(69). С. 128—133.
2. Нікіфорова О. С. Клінічні особливості продромальної симптоматики мігрені у пацієнтів з абдомінальним ожирінням / О. С. Нікіфорова // Науково-

практична конференція «Разом задля покращення неврологічного та психічного здоров´я». - Програма конференції, 3-4 жовтня 2018. С.21. (стендова доповідь).

3. Нікіфорова О. С. Клінічні особливості мігренозного продрому у пацієнтів з абдомінальним ожирінням / Нікіфорова О. С. // Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука – 2018». – Матеріали конференції, 16 листопада 2018 року. С.26-27. (усна доповідь).

РОЗДІЛ 4
ОСОБЛИВОСТІ ШКІРНОЇ АЛОДИНІЇ ЯК КЛІНІЧНОГО МАРКЕРА ЦЕНТРАЛЬНОЇ СЕНСИТИЗАЦІЇ ПРИ МІГРЕНІ У ОСІБ З АО

За результатами нашого дослідження, ША фіксувалась у 77 пацієнтів (80%): в групі ЕМ та НМТ – у 20 (74%), в групі ЕМ та АО – у 19 (78%), в групі ХМ та НМТ – у 19 (86%) та в групі ХМ та АО – у 19 (86%). Таким чином, ША широко представлена в усіх групах пацієнтів, з тенденцією до збільшення її частоти у пацієнтів з ХМ.

Внаслідок порівняно невеликої когорти пацієнтів без ША (19 осіб), не можливо статистично проаналізувати характеристики пацієнтів та мігрені в кожній групі, тому ми провели аналіз основних демографічних, соціально-епідеміологічних та клінічних характеристик пацієнтів, а також характеристик мігрені, залежно від наявності (відсутності) ША, в загальній когорті пацієнтів.

Таблиця 4.1

Демографічні та соціально-епідеміологічні характеристики пацієнтів, залежно від наявності (відсутності) ША, за 12-ASC

Параметр		ША	
		є	немає
вік пацієнтів (роки), Me (Q1-Q3)		35,5 (30,5-41,5)	37,0 (32,0-40,5)
тривалість мігрені, Me (Q1-Q3)		9,0 (7,0-11,0)*	11,5 (7,5-15,5)
стать, n (%)	чоловіча	10 (13%)	3 (16%)
	жіноча	67 (87%)	16 (84%)
сімейний статус, n (%)	одружені	33 (40%)	5 (38%)
	неодружені	30 (36%)	2 (16%)
	розлучені	20 (24%)	6 (46%)
освіта, n (%)	вища	51 (61%)	4 (31%)

Продовж. табл. 4.1

	середня спеціалізована	17 (21%)	6 (46%)
	середня	15 (18%)	3 (23%)
професійний статус, n (%)	працюючий	49 (59%)	7 (54%)
	безробітний	24 (29%)	3 (23%)
	студент	10 (12%)	3 (23%)
місце проживання, n (%)	місто	70 (84%)	8 (62%)
	село	13 (16%)	5 (38%)
регулярні фізичні навантаження, n (%)		16 (19%)	4 (31%)
тютюнопаління, n (%)		18 (22%)	3 (23%)
зловживання кофеїном, n (%)		19 (23%)	5 (38%)
обтяжена спадковість по мігрені, n (%)		54 (65%)	7 (54%)

* - достовірні відмінності ($p<0,05$), згідно U-критерію Манна-Уітні, при порівнянні з пацієнтами без ША.

Як демонструє табл. 4.1, наявність у пацієнтів ША асоціюється з достовірно меншою тривалістю мігрені. Усі решта проаналізовані демографічні та соціально-епідеміологічні характеристики не відрізняються, залежно від наявності (відсутності) мігрені.

Табл. 4.2

Клінічні характеристики пацієнтів, залежно від наявності (відсутності) ША, за 12-ASC, n (%)

Параметр	ША	
	є	немає
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS)	55 (66%)	4 (31%)*
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	56 (67%)	4 (31%)*

Продовж. табл. 4.2

залежність від знеболюючих препаратів, згідно Лідського опитувальника залежності	низька	47 (61%)	14 (74%)
	середня	30 (39%)	5 (26%)
коморбідна патологія	погана якість сну, згідно PSQI	22 (27%)	5 (38%)
	артеріальна гіпертензія	11 (13%)	3 (23%)
	алергічні захворювання	7 (8%)	3 (23%)
	хронічний больовий синдром іншої етіології	5 (6%)	1 (8%)

* - достовірна різниця ($p<0,05$), згідно точного критерію Фішера, при порівнянні з пацієнтами, які мають ША.

Як демонструє табл. 4.2, наявність у пацієнтів з мігренню ША асоціюється з достовірним збільшенням частоти субклінічних тривожних і депресивних розладів (згідно шкали HADS). При аналізі, за допомогою відношення шансів, у пацієнтів з ША, порівняно з пацієнтами без ША, ймовірність виявлення субклінічних тривожних розладів збільшена в 4,4 рази (ДІ 95%, 1,3-15,6; p=0,02), субклінічних депресивних розладів – в 4,7 разів (ДІ 95%, 1,3-16,5; p=0,02), а залежності від знеболюючих препаратів – в 3,9 разів (95% ДІ, 1,2-13,2; p=0,03).

Таблиця 4.3

Клінічні особливості мігрені, залежно від наявності (відсутності) ША, за 12-ASC, Me (Q1-Q3)

Параметр	ША	
	є	немає

Продовж. табл. 4.3

тривалість ГБ (години)	11,0 (8,0-14,0)*	9,0 (7,0-13,0)
інтенсивність ГБ за ВАШ (бали)	8,0 (6,0-9,0)*	7,0 (6,0-8,0)
кількість продромальних симптомів	5,0 (4,0-6,5)	4,5 (4,0-7,0)

* - достовірні відмінності ($p<0,05$), згідно U-критерію Манна-Уітні, при порівнянні з пацієнтами без ША.

Як свідчить табл. 4.3, у пацієнтів з ША відмічається достовірне збільшення як тривалості, так і інтенсивності мігренозного ГБ, порівняно з пацієнтами, які не мали ША.

Таблиця 4.4

Частота продромальних симптомів мігрені, залежно від наявності (відсутності) ША, за 12-ASC, n (%)

Симптоми продрому	ША	
	є	немає
Підвищення апетиту	25 (30%)	4 (31%)
Зміна смакових вподобань	20 (24%)	5 (38%)
Нудота	17 (20%)	3 (23%)
Почастішання актів сечопуску	12 (14%)	3 (23%)
Підвищення/зниження лібідо	11 (13%)	4 (31%)
Порушення сну	19 (23%)	4 (31%)
Денна сонливість	17 (20%)	3 (23%)
Відчуття втоми	28 (34%)	4 (31%)
Порушення концентрації уваги	26 (31%)	3 (23%)
Різкі зміни настрою	36 (43%)	7 (54%)
Відчуття тривоги	29 (35%)	4 (31%)
Відчуття збудження, ейфорії	24 (29%)	5 (38%)
Відчуття напруженості м'язів шиї	26 (31%)	5 (38%)
Зівота	33 (40%)	5 (38%)
Підвищення чутливості до світла	20 (24%)	6 (46%)

Продовж. табл. 4.4

Підвищення чутливості до шуму	22 (27%)	5 (38%)
Підвищення чутливості до запахів	21 (25%)	4 (31%)

Як видно з табл. 4.4, наявність у пацієнтів з мігренню ША не має жодних асоціацій з достовірними змінами частоти виникнення будь-якого мігренозного продромального симптому.

Таблиця 4.5

Розподіл рівнів дезадаптації, згідно шкали MIDAS, залежно від наявності (відсутності) ША, за 12-ASC, n (%)

Рівень дезадаптації	ША	
	є	немає
I ст.	4 (5%)	5 (37%)
II ст.	22 (26%)	2 (15%)
III ст.	26 (31%)	3 (23%)
IV ст.	32 (38%)	2 (15%)

Згідно даних табл. 4.5, наявність у пацієнтів ША не асоціюється з достовірними змінами в структурі розподілу ступенів дезадаптації, згідно шкали MIDAS.

Наступним кроком було вивчення якісних і кількісних характеристик ША у пацієнтів різних груп.

Таблиця 4.6

Розподіл типів ША, за 12-ASC, n (%)

Групи пацієнтів	Типи ША		
	механічна		термічна
	статична	динамічна	
ЕМ, нормальна маса тіла	11 (55%)	6 (30%)	7 (35%)
ЕМ, АО	11 (58%)	13 (68%)*	15 (79%)*
ХМ, нормальна маса тіла	13 (68%)	14 (74%)	16 (84%)

Продовж. табл. 4.6

ХМ, АО	12 (63%)	16 (84%)	17 (89%)

* - достовірна різниця ($p<0,05$), згідно точного критерію Фішера, при порівнянні з групою пацієнтів з ЕМ та з нормальною масою тіла.

Згідно табл. 4.6, в групі ЕМ та АО, порівняно з групою ЕМ та НМТ, спостерігається достовірно підвищена частота динамічної та термічної ША. Відповідно, при аналізі, за допомогою відношення шансів, у пацієнтів з ЕМ та АО, порівняно з пацієнтами з ЕМ та АО ймовірність наявності динамічної ША збільшена в 5,1 рази (ДІ 95%, 1,3-19,7; $p=0,02$), а термічної ША – в 7,0 разів (ДІ 95%, 1,7-29,3; $p=0,01$).

Таблиця 4.7

Інтенсивність ША, за 12-ASC, Me (Q1-Q3)

Група пацієнтів	Тип алодинії			Загалом
	динамічна	статична	термічна	
ЕМ та НМТ	2,0 (2,0-4,0)	4,0 (2,5-4,0)	2,5 (1,8-3,8)	3,5 (2,8-7,3)
ЕМ та АО	4,0 (4,0-4,0)	5,0 (1,8-5,8)	6,0 (4,0-7,5)*	12,0 (6,3-16,3)*
ХМ та НМТ	4,0 (2,0-4,0)	4,0 (4,0-5,0)	7,0 (2,5-10,0)*	15,0 (4,5-18,0)*
ХМ та АО	4,0 (2,0-4,0)	6,0 (2,8-9,0)	8,0 (7,0-9,0)*	13,0 (4,5-20,0)*

* - достовірні відмінності ($p<0,05$), згідно U-критерію Манна-Уітні, при порівнянні з групою пацієнтів з ЕМ та нормальною масою тіла.

Як демонструє табл. 4.7, у пацієнтів з ЕМ та АО спостерігається статистично достовірне зниження інтенсивності ША (за рахунок її термічної модальності), порівняно з пацієнтами усіх інших груп. Особливої уваги потребує факт достовірно збільшеної інтенсивності ША у пацієнтів з ЕМ та АО, порівняно з пацієнтами з ЕМ та НМТ, що може свідчити про значно більш виражену інтенсивність центральної сенситизації у пацієнтів з ЕМ при наявності АО.

Наступним кроком було виявлення можливих зв'язків між особливостями продромальної фази мігрені (симптоми розділені попередньо на 6 груп) та тяжкістю ША у пацієнтів різних груп.

Таблиця 4.8

Показники кореляційного аналізу між інтенсивністю продромальних симптомів у вигляді порушень функції ШКТ та харчової поведінки і тяжкістю ША, за 12-ASC

Симптом продрому	Групи пацієнтів			
	ЕМ та НМТ	ЕМ та АО	ХМ та НМТ	ХМ та АО
Підвищення апетиту	τ=0,37 (p=0,10)	τ=0,49 (p=0,02)*	τ=-0,14 (p = 0,57)	τ=0,54 (p=0,02)*
Зміна смакових вподобань	τ=0,30 (p=0,30)	τ= 0,47 (p=0,03)*	τ=0,20 (p=0,35)	τ= 0,46 (p=0,02)*
Нудота	τ=0,02 (p=0,93)	τ=-0,16 (p=0,42)	τ=0,25 (p=0,35)	τ=0,43 (p=0,08)

Як свідчить табл. 4.8, згідно рангової кореляції Кендала, у пацієнтів з АО, незалежно від типу мігрені (ЕМ та ХМ), спостерігалися достовірні зв’язки між інтенсивністю продромальних симптомів у вигляді змін харчової поведінки («підвищення апетиту», «зміна смакових вподобань») та тяжкістю ША.

Таблиця 4.9

Показники кореляційного аналізу між інтенсивністю порушень у сечо-статевій системі та тяжкістю ША, за 12-ASC

Симптом продрому	Групи пацієнтів			
	ЕМ та НМТ	ЕМ та АО	ХМ та НМТ	ХМ та АО

Продовж. табл. 4.9

Почастішання актів сечопуску	τ=-0,23 (p=0,35)	τ=0,02 (p=0,90)	τ=-0,43 (p=0,17)	τ=0,13 (p=0,63)
Підвищення/зниження лібідо	τ=0,31 (p=0,14)	τ=0,59 (p=0,11)	τ=0,06 (p=0,85)	τ=-0,37 (p=0,11)

Табл. 4.9 свідчить про відсутність будь-яких достовірних кореляційних зв'язків між інтенсивністю продромальних симптомів у вигляді порушень у сечостатевій системі та тяжкістю ША.

Таблиця 4.10

Показники кореляційного аналізу між інтенсивністю порушень циклу «сон-неспання» та тяжкістю ША, за 12-ASC

Симптом продрому	Групи пацієнтів			
	ЕМ та НМТ	ЕМ та АО	ХМ та НМТ	ХМ та АО
Порушення сну	τ=-0,24 (p=0,25)	τ=-0,37 (p=0,11)	τ=0,66 (p=0,14)	τ=0,28 (p=0,27)
Денна сонливість	τ=0,00 (p=1,0)	τ=0,32 (p=0,22)	τ=0,06 (p=0,85)	τ=0,26 (p=0,29)

Табл. 4.10 показує відсутність достовірних кореляційних зв'язків між інтенсивністю продромальних симптомів у вигляді порушень циклу «сон-неспання» та тяжкістю ША.

Таблиця 4.11

Показники кореляційного аналізу між інтенсивністю психо-емоційних порушень та тяжкістю ША, за 12-ASC

Симптом продрому	Групи пацієнтів			
	ЕМ та НМТ	ЕМ та АО	ХМ та НМТ	ХМ та АО

Продовж. табл. 4.11

Відчуття втоми	τ=0,12 (p=0,58)	τ=0,03 (p=0,90)	τ=-0,24 (p=0,44)	τ=-0,15 (p=0,45)
Порушення концентрації уваги	τ=0,28 (p=0,27)	τ=0,66 (p=0,14)	τ=0,06 (p=0,78)	τ=0,30 (p=0,30)
Різкі зміни настрою	τ=-0,23 (p=0,33)	τ=0,59 (p=0,11)	τ=-0,23 (p=0,35)	τ=-0,23 (p=0,33)
Відчуття тривоги	τ=0,58 (p=0,02)*	τ=0,02 (p=0,93)	τ=-0,24 (p=0,44)	τ=0,38 (p=0,28)
Відчуття збудження, ейфорії	τ=0,18 (p=0,58)	τ=0,20 (p=0,35)	τ=-0,25 (p=0,52)	τ=0,25 (p=0,35)

Табл. 4.11 свідчить, що згідно рангової кореляції Кендала, у пацієнтів з ЕМ та НМТ інтенсивність продромального симптому «Відчуття тривоги» мала пряму кореляцію з тяжкістю ША.

Таблиця 4.12

Кореляційний аналіз між інтенсивністю порушень сприйняття зовнішніх подразників та тяжкістю ША, за 12-ASC

Симптом продрому	Групи пацієнтів			
	ЕМ та НМТ	ЕМ та АО	ХМ та НМТ	ХМ та АО
Підвищення чутливості до світла	τ=0,02 (p=0,88)	τ=-0,26 (p=0,36)	τ=-0,28 (p=0,27)	τ=0,17 (p=0,56)

Продовж. табл. 4.12

Підвищення чутливості до шуму	τ=0,66 (p=0,14)	τ=-0,24 (p=0,25)	τ=0,04 (p=0,86)	τ=0,31 (p=0,14)
Підвищення чутливості до запахів	τ=0,02 (p=0,90)	τ=0,27 (p=0,14)	τ=0,26 (p=0,29)	τ=-0,36 (p=0,29)

Табл. 4.1 свідчить про відсутність будь-яких достовірних кореляційних зв'язків між інтенсивністю продромальних симптомів у вигляді порушень сприйняття зовнішніх подразників та тяжкістю ША.

Таблиця 4.13

Показники кореляційного аналізу між інтенсивністю інших продромальних симптомів мігрені та тяжкістю ША, за 12-ASC

Симптом продрому	Групи пацієнтів			
	ЕМ та НМТ	ЕМ та АО	ХМ та НМТ	ХМ та АО
Зівота	τ=0,48 (p=0,21)	τ=0,40 (p=0,08)	τ=-0,03 (p=0,91)	τ=0,14 (p=0,50)
Відчуття напруженості м'язів шиї	τ=0,17 (p=0,34)	τ=0,04 (p=0,80)	τ=0,17 (p=0,56)	τ=0,21 (p=0,28)

Табл. 4.14 свідчить про відсутність будь-яких достовірних кореляційних зв'язків між інтенсивністю інших продромальних симптомів та тяжкістю ША.

Висновки до розділу 4

Таким чином, наше дослідження демонструє, що ША, як клінічний маркер центральної сенситизації, досить розповсюджене явище серед пацієнтів з мігренню

та асоціюється з достовірно меншою тривалістю захворювання і її наявність може вважатися предиктором хронізаціїї мігрені.

Наявність ША асоціюється як з певними характеристиками пацієнтів (збільшений ризик виявлення субклінічних тривожних і депресивних розладів, за шкалою HADS), так і певними особливостями перебігу мігрені (зменшення тривалості захворювання, подовження та посилення мігренозного ГБ).

В групі пацієнтів з ЕМ та АО достовірно збільшувалась частота ША (за рахунок збільшення випадків термічної ША) в порівнянні з групою ЕМ та НМТ і практично відповідала кількості в обох групах пацієнтів з ХМ. Більше того, у пацієнтів з ЕМ та АО інтенсивність ША, як явища загалом, так і її термічної складової є статистично вищою, ніж у пацієнтів з ЕМ та АО. Тобто, у пацієнтів з АО рівень сенситизації при ЕМ наближається до такого, як при ХМ. В розрізі нашого дослідження, АО слід розглядати, як фактор ризику хронізації мігрені, який може брати участь в патогенезі прогресування мігрені шляхом посилення центральної сенситизації.

Нами знайдені достовірні прямі кореляційні зв'язки між інтенсивністю продромальних симптомів у вигляді змін харчової поведінки та інтенсивністю ША саме у пацієнтів з АО, незалежно від типу мігрені.

Підсумовуючи усе вищенаведене, стає зрозумілим необхідність встановлення нейрофізіологічних механізмів, що лежать в основі якісних і кількісних особливостей ША у пацієнтів з ЕМ при наявності АО.

Основні положення та результати цього розділу висвітлені у таких публікаціях і виступах:

4. Нікіфорова О. С. Особливості клінічного перебігу та прогресування мігрені у пацієнтів з абдомінальним ожирінням / О. С. Нікіфорова, М. Ю. Дельва // Актуальні проблеми сучасної медицини. — 2018. — Т. 2(62). С. 75—79.

5. Нікіфорова О. С. Особливості клінічного перебігу мігрені у пацієнтів з абдомінальним ожирінням / О. С. Нікіфорова // Науково-практична конференція «Сучасні аспекти клінічної неврології». - Журнал Неврологии им. Б.Н. Маньковского, 13-15 березня 2018. — Т. 6 (1). — С. 5—6. (перемога у конкурсі молодих вчених у галузі неврології).
6. Нікіфорова О. С. Кількісні та якісні характеристики шкірної алодинії у пацієнтів з мігренню та абдомінальним ожирінням / О. С. Нікіфорова // Науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи клінічної неврологіїі». - Програма конференції, 27-28 вересня 2018. С.10. (стендова доповідь).

РОЗДІЛ 5

НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ НОЦИЦЕПТИВНОГО ТРИГЕМІНАЛЬНОГО ШЛЯХУ В РІЗНІ ФАЗИ ЕПІЗОДИЧНОЇ МІГРЕНІ

Протягом одномісячного періоду у 5-ти досліджуваних пацієнтів (тих, хто чітко відчувають продром) виникло від 1-го до 5-ти нападів мігрені (3 в середньому) з типовими для мігрені супутніми симптомами.

Для оптимального наочного сприйняття отриманих даних, відхилення значень кожного з показників відносно місячної медіани їх значень наведені у вигляді діаграм першого та п'ятого квантилей цих відхилень. Насамперед, часові паттерни змін параметрів іпсілатерального та контрлатерального R2 компоненту нМР були практично однаковими, тому, для уникнення дубляжу, ми наводимо зміни тільки іпсілатерального нМР.

Згідно отриманих результатів, ми спостерігали циклічні зміни показників компоненту R2 нМР, які співпадали з клінічними проявами в різні періоди мігренозного циклу.

Пацієнт №1

Протягом одномісячного періоду у пацієнта виникло два напади мігрені. Перша мігренозна атака виникла на 6-й день спостереження у вигляді правобічної гемікранії тривалістю 9 годин з піковою інтенсивністю болю 7 балів за ВАШ. Другий напад мігренозного болю виник на 19-й день, мав лівобічну локалізацію з піковою інтенсивністю 9 балів за ВАШ та тривалістю 12 годин. Всі супутні симптоми (нудота, блювання, фото-, фонофобія) відзначалися під час нападу №2. Під час нападу №1 були лише нудота і фотофобія. Обом атакам передувала продромальна фаза, тривалістю до 6 годин у вигляді різких перепадів настрою, відчуття тривоги, частої зівоти. По завершенню обох мігренозних атак відмічалися

постдромальні симптоми у вигляді відчуття втоми, пригніченого настрою, що тривали до 12 годин.

Визначені пороги сенсорного і больового сприйняття 0,3 мА та 1,2 мА відповідно. Інтенсивність стимулу розрахована 1,2 мА×1,5 і становила 1,8 мА. Результати нМР, пов'язані з ноцицептивною обробкою на рівні ТЦК стовбура мозку наведені в Таблиці 1.

Таблиця 5.1

Часовий ряд показників нМР

Доба спостереження	Показники нМР							
	Латентність R2 (мс)		Амплітуда R2 (мкВ)		Тривалість R2, мс		Індекс габітуації R2	
	iR2	cR2	iR2	cR2	iR2	cR2	iR2	cR2
1	44,6	46,9	69,1	58,2	43,6	43,1	0,841	0,907
2	42,6	44,5	75,4	66,5	42,6	41,7	0,839	0,931
3	43,1	46,1	66,8	63,7	39,4	40,3	0,896	0,842
4	42,8	47,3	94,7	75,5	46,1	45,2	0,615	0,627
5	40,3	43,1	145,2	135,1	48,6	48,0	0,398	0,441
6	37,3	40,2	156,4	137,8	49,5	49,1	0,363	0,444
7	39,8	41,8	120,5	112,8	48,8	48,1	0,472	0,532
8	42,5	45,3	81,3	71,3	37,9	38,1	0,781	0,814
9	43,9	47,7	65,7	56,8	41,6	42,4	0,825	0,795
10	44,1	47,2	61,9	50,8	39,5	40,4	0,756	0,688
11	44,3	46, 8	75,6	67,7	37,2	39,1	0,884	0,787
12	41,6	45,9	61,8	56,1	38,7	40,1	0,839	0,820
13	43,2	46,8	82,5	71,3	42,4	43,6	0,751	0,818
14	42,8	47,3	89,9	76,5	39,9	41,6	0,802	0,767
15	43,7	49,1	69,8	56,2	43,5	44,2	0,784	0,751
16	44,2	48,2	71,3	67,8	39,6	41,2	0,785	0,799
17	40,8	42,2	100,3	82,8	46,3	47,9	0,473	0,498
18	39,6	41,7	128,8	105,4	46,5	48,1	0,382	0,422
19	36,8	39,5	164,4	123,2	48,9	49,1	0,402	0,369
20	40,1	43,6	127,3	108,5	45,8	46,7	0,548	0,697
21	41,8	46,6	89,0	77,6	39,1	41,2	0,865	0,679
22	42,6	45,9	76,5	70,3	37,3	39,7	0,876	0,743
23	43,7	47,3	71,2	60,7	38,5	39,1	0,775	0,732
24	44,2	46,9	65,4	57,5	36,7	37,8	0,86	0,728

Продовж. табл. 5.1

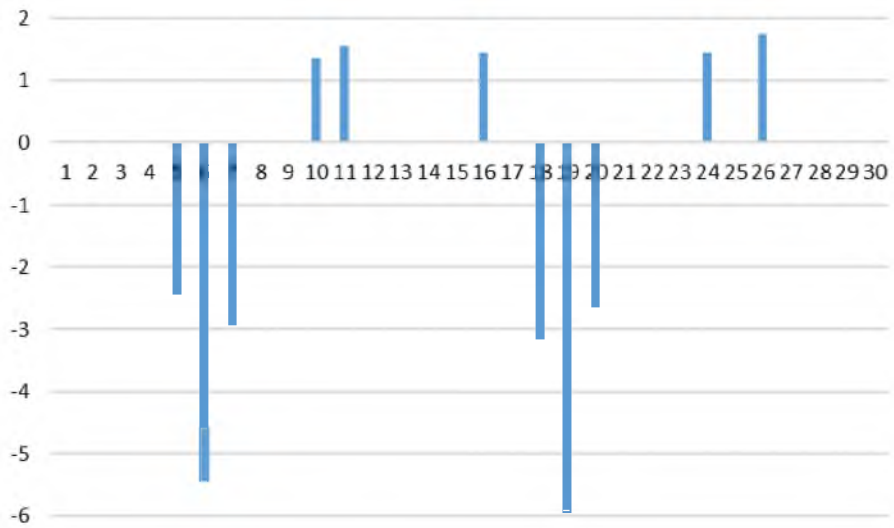
25	42,7	47,1	68,3	66,5	41,2	42,5	0,658	0,711
26	44,5	46,4	72,5	60,1	40,2	41,3	0,895	0,787
27	42,8	47,2	64,3	55,5	40,3	41,3	0,869	0,891
28	42,7	46,8	67,8	58,2	37,9	38,4	0,711	0,833
29	42,6	45,2	71,3	69,7	38,6	38,9	0,68	0,745
30	43,3	45,7	62,1	58,9	38,7	39,2	0,733	0,692

iR2 - R2 компонент іпсілатерального нМР;

cR2 - R2 компонент контрлатерального нМР,

Діаграма 5.1

Часовий ряд відхилень латентності R2 компоненту нМР (першого та п’ятого квантилей) відносно місячної медіани її значень



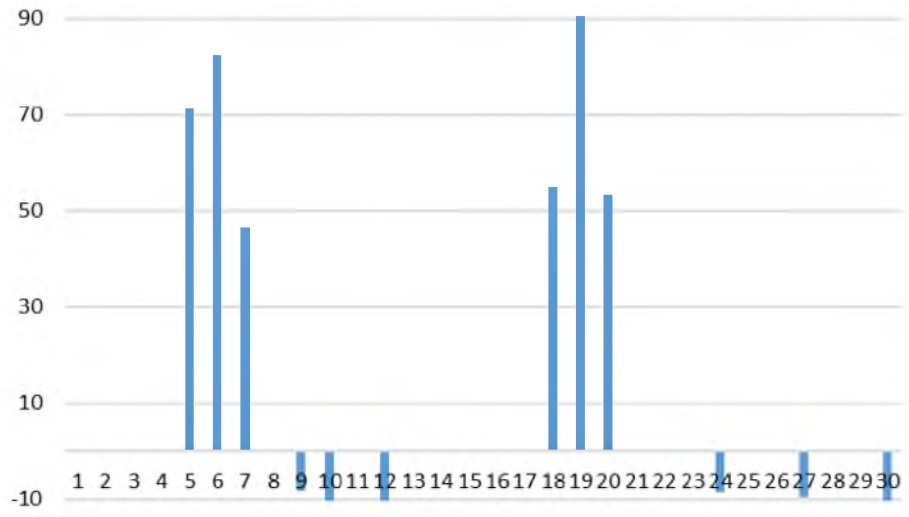
Вісь X – дні спостереження,

Вісь Y – відхилення показників латентності R2 нМР (мс),

Як видно з діаграми 5.1, латентність R2 компоненту нМР істотно знижувалась в фази продрома (5-й та 18-й дні спостереження) та в фази постдрому (7-й та 20-й дні спостереження). Мінімальні значення латентності були в виявлені в фазу цефалгії на 6-й та 19-й дні спостереження.

Діаграма 5.2

Часовий ряд відхилень амплітуди R2 компоненту нМР (першого та п’ятого квантилей) відносно місячної медіани її значень



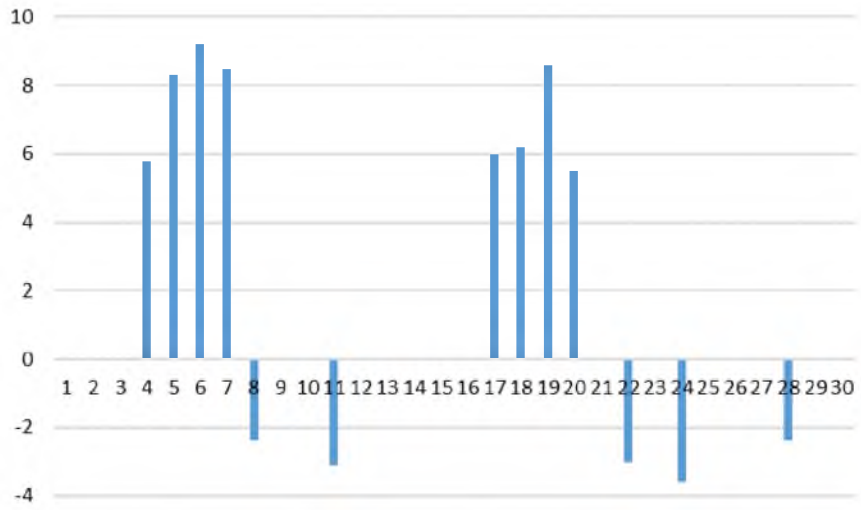
Вісь X – дні спостереження,

Вісь Y – відхилення показників амплітуди R2 нМР (мкВ),

Діаграма 5.2 показує, що значення амплітуди компонента R2 нМР були максимальними на 6-й та 19-й дні спостереження, які відповідали фазі цефалгії. Істотне підвищення амплітуди спостерігалось на 5-й, 7-й, 18-й та 20-й дні, що співпадало, відповідно, з фазами продрому і постдрому,

Діаграма 5.3

Часовий ряд відхилень тривалості R2 нМР (першого та п’ятого квантилей) відносно місячної медіани її значень



Вісь X – дні спостереження,

Вісь Y – відхилення показників тривалості R2 нМР (мс),

Діаграма 5.3 демонструє значне підвищення тривалості R2 компоненту саме в фази продрому, цефалгії та прострдрому (4-7-й дні, 17-20-й дні) в порівнянні з міжіктальними періодами.

Згідно отриманих результатів, спостерігався дефіцит габітуації R2 нМР протягом усієї міжіктальної фази. В іктальні фази відмічалось нормалізація габітуаціїї в порівнянні з показниками в міжіктальних періодах.

Пацієнт №2

Протягом одномісячного періоду виникло 5 нападів мігрені. Перша мігренозна атака виникла на 3-й день спостереження у вигляді правобічної гемікранії тривалістю 9 годин з піковою інтенсивністю болю 7 балів за ВАШ та тривалість 10 годин. Другий напад мігренозного болю виник на 8-й день, мав лівобічну локалізацію з піковою інтенсивністю 9 балів за ВАШ та тривалістю 12 годин. Третій напад відбувся на 16-й день спостереження у вигляді правобічної гемікранії, що через 4 год, мала двосторонню локалізацію болю з піковою інтенсивністю 6 балів та тривалістю 9 год. Четвертий напад – на 20-й день у вигляді правобічної гемікранії з піковою інтенсивністю 6 балів за ВАШ, тривалістю 6 год. П'ятий напад – на 29-й день спостереження з правобічною локалазацією болю та з піковою інтенсивністю 8 балів за ВАШ, тривалістю 10 год. Усі супутні симптоми (нудота, блювання, фото-, фонофобія) відзначалися під час нападу №1, 2, 5. Під час нападу №3, 4 були лише нудота і фотофобія. Всім атакам передувала продромальна фаза, тривалістю до 4 годин у вигляді відчуття тривоги, напруження м'язів шиї, зміни смакових вподобань. По завершенню всіх мігренозних атак відмічалися постдромальні симптоми у вигляді відчуття втоми, нудоти, що тривали до 15 годин.

Визначені пороги сенсорного і больового сприйняття 0,5 мА та 1,3 мА відповідно. Інтенсивність стимулу розрахована 1,3 мА×1,5 і становила 1,9 мА.

Результати нМР, пов'язані з ноцицептивною обробкою на рівні ТЦК стовбура мозку наведені в Таблиці 2.

Таблиця 5.2

Часовий ряд показників нМР

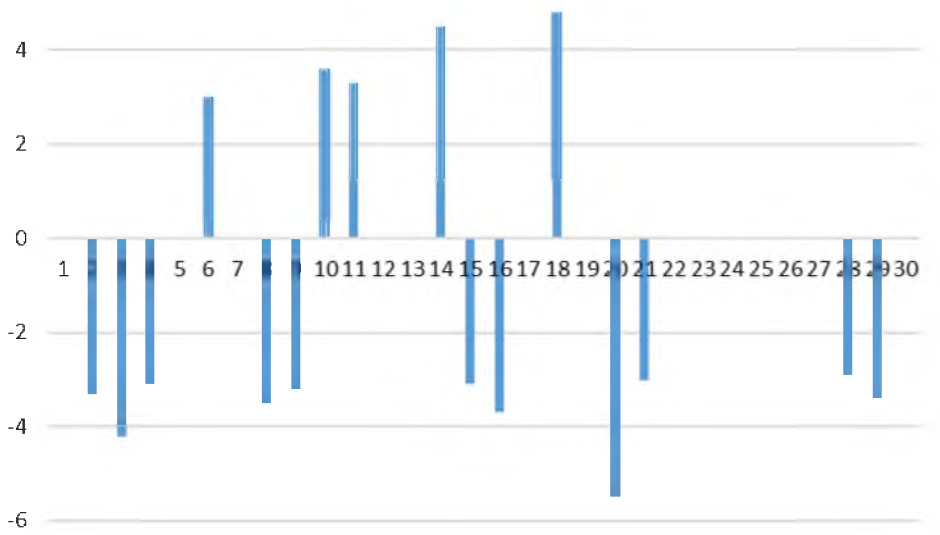
Доба спостереження	Показники нМР							
	Латентність R2 (мс)		Амплітуда R2 (мкВ)		Тривалість R2, мс		Індекс габітуації R2	
	iR2	cR2	iR2	cR2	iR2	cR2	iR2	cR2
1	44,6	48,1	68,9	60,1	38,0	39,3	0,805	0,832
2	40,2	44,5	100,3	89,9	42,1	44,7	0,567	0,509
3	37,6	40,1	124,5	115,8	46,7	47,9	0,444	0,386
4	39,9	44,2	99,1	89,7	43,6	44,0	0,687	0,680
5	46,8	49,1	72,4	64,6	44,7	44,5	0,764	0,815
6	45,3	48,8	69,1	60,8	42,9	43,2	0,789	0,703
7	40,8	44,2	112,1	100,6	44,8	44,3	0,403	0,510
8	38,3	42,0	129,8	117,6	47,2	49,0	0,387	0,413
9	41,6	45,3	89,5	78,9	37,9	38,1	0,711	0,687
10	45,4	49,3	66,9	57,3	42,9	43,0	0,910	0,876
11	45,1	49,3	71,9	62,8	44,8	45,1	0,873	0,768
12	43,8	47,6	72,1	64,7	39,6	41,1	0,738	0,745
13	44,3	48,8	68,8	59,7	37,8	39,0	0,810	0,807
14	46,3	49,0	70,7	62,1	38,2	40,1	0,756	0,864
15	41,7	45,1	105,8	96,7	42,4	42,8	0,460	0,505
16	38,1	41,9	122,7	111,5	45,9	47,2	0,456	0,463
17	40,7	45,0	93,6	87,1	40,6	41,2	0,680	0,710
18	46,6	49,8	74,6	66,4	41,2	41,9	0,879	0,798
19	39,8	44,0	89,9	79,6	39,3	40,9	0,500	0,534
20	36,3	40,1	130,1	121,3	46,4	46,8	0,516	0,478
21	38,8	42,9	110,2	100,8	41,4	43,1	0,710	0,685
22	44,3	48,7	77,2	68,4	37,9	38,9	0,834	0,815
23	41,9	45,7	72,6	65,0	39,6	42,0	0,856	0,807
24	43,8	37,6	75,7	66,3	43,4	44,1	0,805	0,926
25	44,0	47,8	69,8	60,5	42,5	44,1	0,794	0,786
26	42,9	46,7	74,5	66,1	38,8	41,2	0,785	0,867
27	42,8	46,8	73,8	68,5	38,9	38,8	0,904	0,804
28	39,8	43,1	100,2	89,6	40,2	41,2	0,480	0,524
29	38,4	42,5	126,8	118,1	48,1	49,6	0,413	0,467
30	39,0	43,1	104,3	93,8	39,8	41,1	0,730	0,754

iR2 - R2 компонент іпсілатерального нМР;

cR2 - R2 компонент контрлатерального нМР,

Гістограма 5.5

Часовий ряд відхилень латентності R2 компоненту нМР (першого та п’ятого квантилей) відносно місячної медіани її значень



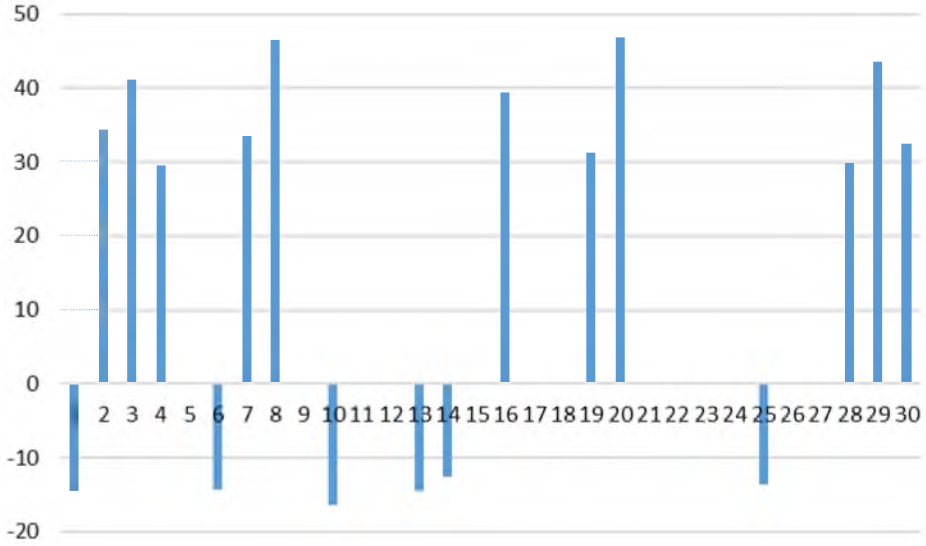
Вісь X – дні спостереження,

Вісь Y – відхилення показників латентності R2 нМР (мс),

Як видно з гістограми 5.5, латентність R2 компоненту нМР істотно знижувалась в іктальні фази (3-й, 8-й, 16-й, 20-й та 29-й дні спостереження) та фази продрома (2-й, 8-й, 15-й, 28-й дні спостереження) та простдрома (4-й та 21-й дні спостереження).

Гістограма 5.6

Часовий ряд відхилень амплітуди R2 компоненту нМР (першого та п’ятого квантилей) відносно місячної медіани її значень



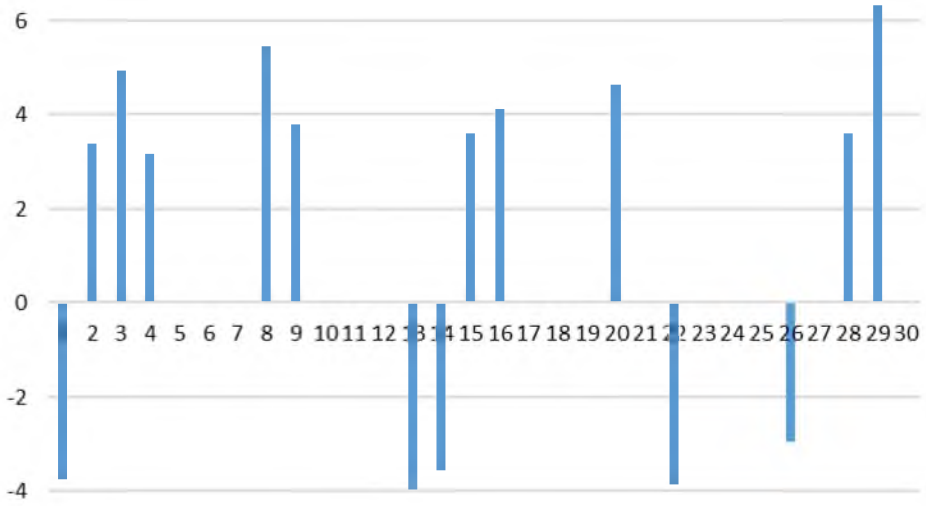
Вісь X – дні спостереження,

Вісь Y – відхилення показників амплітуди R2 нМР (мкВ),

Гістограма 5.6 показує, що значення амплітуди компонента R2 нМР були максимальними на 3-й, 8-й, 16-й, 20-й та 29-й дні спостереження, які відповідали фазі цефалгії. Істотне підвищення амплітуди спостерігалось на 2-й, 19-й, 28-й дні, що співпадало, відповідно, з фазами продрому.

Гістограма 5.7

Часовий ряд відхилень тривалості R2 нМР (першого та п’ятого квантилей) відносно місячної медіани її значень



Вісь X – дні спостереження,

Вісь Y – відхилення показників тривалості R2 нМР (мс),

Гістограма 5.7 демонструє значне підвищення тривалості R2 компоненту саме в фази продрому (2-й, 15-й, 28-й дні спостереження), цефалгії (-й, 8-й, 16-й, 20-й та 29-й дні спостереження) та постдрому (4-й, 9-й дні) в порівнянні з міжіктальними періодами.

Дефіцит габітуації R2 нМР спостерігався протягом усієї міжіктальної фази. В іктальні фази відмічалось нормалізація габітуаціїї в порівнянні з показниками в міжіктальних періодах.

Пацієнт № 3

Протягом одномісячного періоду виник 1 напад мігрені на 26-й день спостереження у вигляді правобічної гемікранії тривалістю 16 годин з піковою інтенсивністю болю 7 балів за ВАШ та тривалістю 12 годин. Під час нападу відзначалися супутні симптоми у вигляді нудоти, блювання, фото-, фонофобії. Мігренозній цефалгії передувала продромальна фаза, тривалістю до 5 годин у вигляді нудоти, порушення концентрації уваги. По завершенню фази ГБ відмічалися постдромальні симптоми у вигляді підвищеної чутливості до запахів, відчуття втоми, що тривали до 18 годин.

Визначені пороги сенсорного і больового сприйняття 0,3 мА та 1,16 мА відповідно. Інтенсивність стимулу розрахована 1,16 мА×1,5 і становила 1,75 мА.

Результати нМР, пов'язані з ноцицептивною обробкою на рівні ТЦК стовбура мозку наведені в Таблиці 3.

Таблиця 5.3

Доба спостереження	Показники нМР							
	Латентність R2 (мс)		Амплітуда R2 (мкВ)		Тривалість R2, мс		Індекс габітуації R2	
	iR2	cR2	iR2	cR2	iR2	cR2	iR2	cR2
1	45,5	46,1	125,6	104,7	42,8	43,0	0,779	0,785
2	48,2	49,0	134,8	121,4	44,6	44,0	0,765	0,812
3	46,7	45,7	121,2	106,7	39,6	39,9	0,830	0,886
4	44,8	45,5	127,4	118,3	40,6	41,5	0,792	0,806

Продовж. табл. 5.3

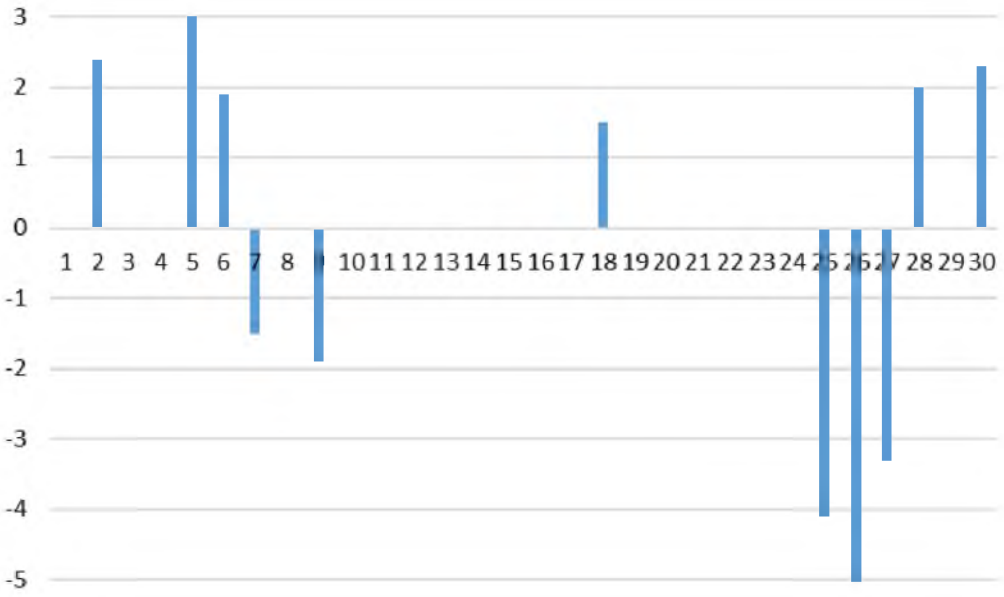
5	48,8	46,3	111,2	110,3	39,2	41,2	0,786	0,808
6	47,7	46,5	110,5	90,5	43,1	42,4	0,814	0,904
7	44,3	45,0	109,5	89,4	42,3	40,6	0,836	0,760
8	47,2	48,4	123,3	105,2	40,8	41,2	0,725	0,614
9	43,9	44,0	134,4	106,8	43,8	43,9	0,715	0,689
10	45,6	46,0	115,6	100,4	44,1	42,5	0,769	0,810
11	46,3	45,1	120,6	98,9	40,4	40,5	0,834	0,856
12	44,7	45,3	124,3	107,7	38,5	40,4	0,818	0,835
13	46,2	46,3	131,1	119,4	39,9	39,0	0,816	0,805
14	44,3	46,7	127,5	109,4	42,1	40,8	0,765	0,769
15	45,8	46,2	109,4	93,0	42,8	41,5	0,837	0,773
16	47,2	48,0	122,4	113,7	42,7	42,0	0,912	0,770
17	46,7	47,1	132,4	116,6	41,5	42,0	0,781	0,812
18	47,3	47,1	116,7	93,4	43,0	43,0	0,783	0,880
19	46,8	47,0	125,5	108,6	38,9	40,2	0,845	0,881
20	44,7	45,6	118,7	90,4	40,3	41,2	0,813	0,754
21	44,8	46,3	139,4	122,5	39,0	38,8	0,766	0,713
22	45,2	46,0	132,2	117,5	41,1	42,2	0,754	0,761
23	47,1	47,9	116,2	98,0	42,2	40,9	0,782	0,805
24	44,6	45,8	130,5	110,9	43,7	44,1	0,830	0,808
25	41,7	42,2	212,8	193,6	46,2	46,1	0,576	0,780
26	40,6	42,4	236,2	200,3	47,8	47,7	0,342	0,456
27	42,5	43,1	210,1	178,9	45,2	46,1	0,449	0,489
28	47,8	48,0	113,6	78,3	42,1	43,1	0,896	0,766
29	46,1	46,9	136,7	116,4	40,0	42,1	0,872	0,910
30	48,1	48,8	127,3	100,4	44,2	43,1	0,780	0,764

iR2 - R2 компонент іпсілатерального нМР;

cR2 - R2 компонент контрлатерального нМР.

Гістограма 5.9

Часовий ряд відхилень латентності R2 компоненту нМР (першого та п’ятого квантилей) відносно місячної медіани її значень



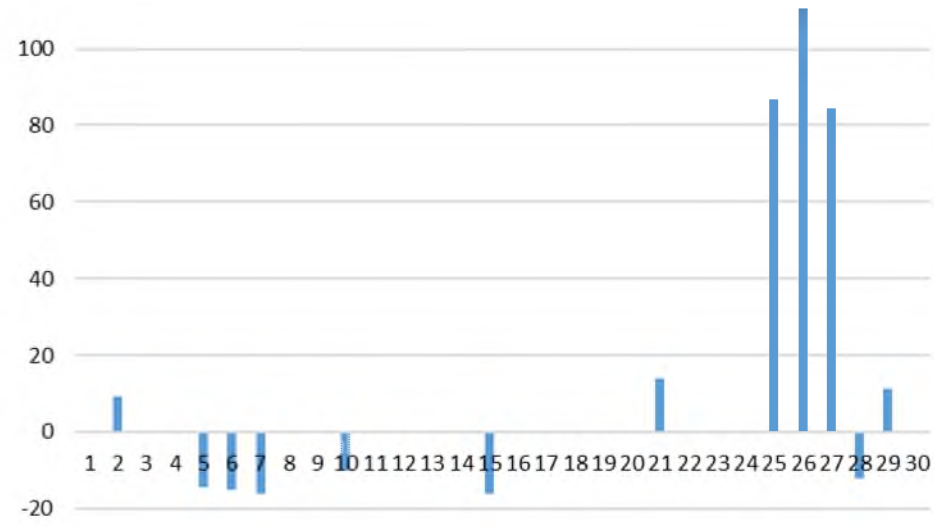
Вісь X – дні спостереження,

Вісь Y – відхилення показників латентності R2 нМР (мс),

Як видно з гістограми 5.9, латентність R2 компоненту нМР істотно знижувалась в фазу продрома (25-й день спостереження) та в фазу постдрому (27-й день спостереження). Мінімальні значення латентності були в виявлені в фазу цефалгії на 26-й день спостереження.

Гістограма 5.10

Часовий ряд відхилень амплітуди R2 компоненту нМР (першого та п’ятого квантилей) відносно місячної медіани її значень



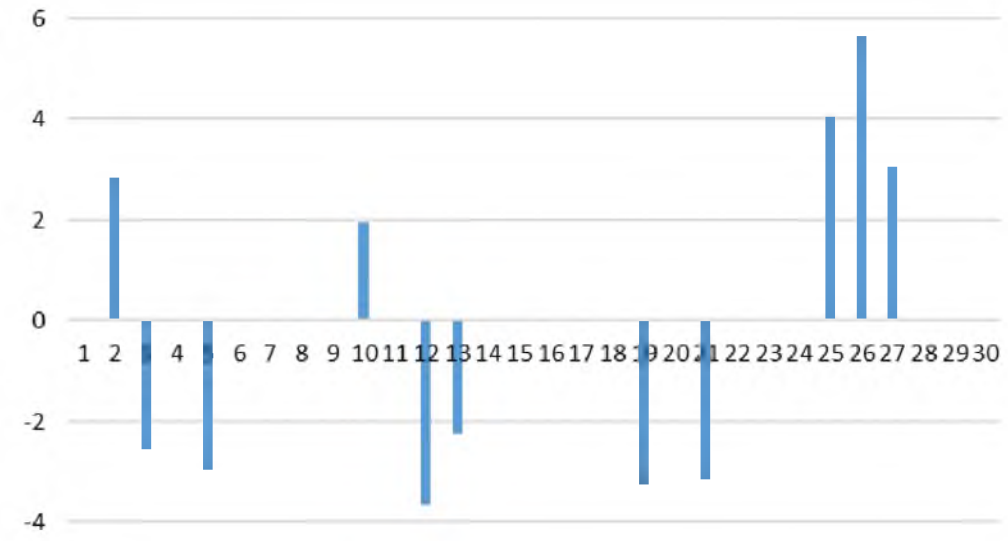
Вісь X – дні спостереження,

Вісь Y – відхилення показників амплітуди R2 нМР (мкВ),

Гістограма 5.10 показує, що значення амплітуди компонента R2 нМР були максимальними на 26-й день спостереження, що відповідав фазі цефалгії. Істотне підвищення амплітуди спостерігалось на 25-й та 27-й дні, що співпадало, відповідно, з фазами продрому і постдрому,

Гістограма 5.11

Часовий ряд відхилень тривалості R2 нМР (першого та п'ятого квантилей) відносно місячної медіани її значень



Вісь X – дні спостереження,

Вісь Y – відхилення показників тривалості R2 нМР (мс),

Гістограма 5.11 демонструє значне підвищення тривалості R2 компоненту саме в фази продрому, цефалгії та прострдрому (25-й, 26-й, 27-й дні) в порівнянні з міжіктальними періодами.

Явище дефіциту габітуації R2 нМР спостерігалося протягом усієї міжіктальної фази. В іктальній фазі та фазах продрому і постдрому відмічалось нормалізація габітуаціїї в порівнянні з показниками в міжіктальних періодах.

Пацієнт №4

Протягом одномісячного періоду у пацієнта виникло два напади мігрені. Перша мігренозна атака виникла на 13-й день спостереження у вигляді правобічної гемікранії тривалістю 8 годин з піковою інтенсивністю болю 8 балів за ВАШ. Другий напад мігренозного болю виник на 22-й день, мав правобічну локалізацію з піковою інтенсивністю 7 балів за ВАШ та тривалістю 10 годин. Всі супутні симптоми (нудота, блювання, фото-, фонофобія) відзначалися під час нападу №1, Під час нападу №2 спостерігалась лише фотофобія. Обом атакам передувала продромальна фаза, тривалістю до 3 годин у вигляді різких відчуття тривоги, порушення концентрації уваги, напруження м'язів шиї. По завершенню обох мігренозних атак відмічалися постдромальні симптоми у вигляді підвищеної чутливості до запахів та світла, що тривали до 6 годин.

Визначені пороги сенсорного і больового сприйняття 0,4 мА та 1,33 мА відповідно. Інтенсивність стимулу розрахована 1,33 мА×1,5 і становила 1,99 мА.

Результати нМР, пов'язані з ноцицептивною обробкою на рівні ТЦК стовбура мозку наведені в Таблиці 4.

Таблиця 5.4

Часовий ряд показників нМР

Доба спостереження	Показники нМР							
	Латентність R2 (мс)		Амплітуда R2 (мкВ)		Тривалість R2, мс		Індекс габітуації R2	
	iR2	cR2	iR2	cR2	iR2	cR2	iR2	cR2
1	43,8	44,7	56,3	43,3	38,8	37,2	0,825	0,795
2	45,2	45,0	68,7	51,8	39,1	39,0	0,839	0,931
3	42,4	43,9	49,2	40,5	39,4	40,3	0,908	0,896
4	42,9	44,0	67,8	55,3	37,8	40,1	0,615	0,627
5	41,9	42,9	59,0	47,9	36,3	37,6	0,923	0,910
6	44,6	45,3	71,3	66,9	38,0	38,5	0,896	0,842
7	43,8	45,0	66,4	53,2	37,7	38,1	0,841	0,907
8	44,0	45,4	59,7	47,3	38,6	38,3	0,781	0,814
9	46,1	46,9	55,6	44,2	39,9	41,2	0,924	0,867
10	45,4	46,2	61,5	50,6	37,4	40,1	0,756	0,688
11	44,7	45,8	72,3	61,7	38,9	34,2	0,884	0,787
12	41,6	42,8	117,6	104,3	41,2	43,1	0,524	0,671

Продовж. табл. 5.4

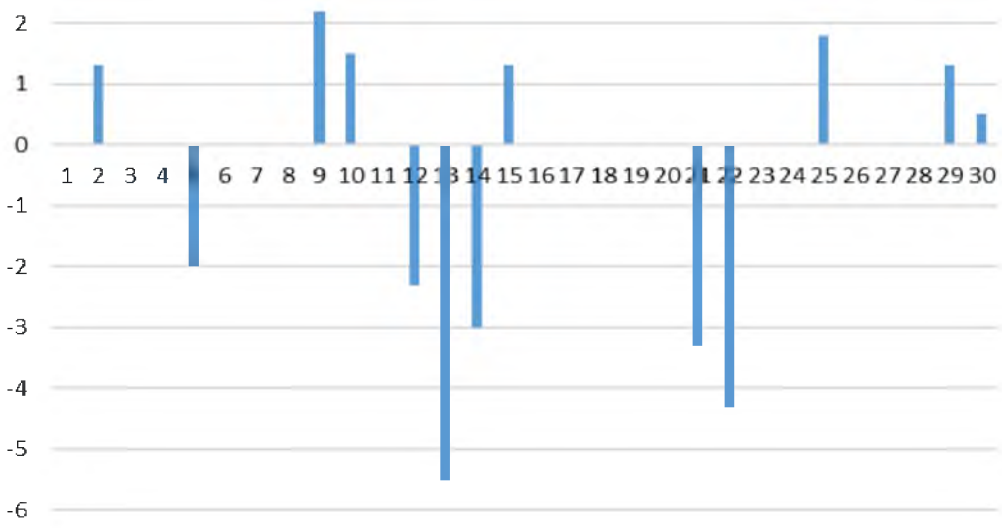
13	38,4	39,7	124,5	111,4	45,7	45,6	0,245	0,206
14	40,9	41,1	118,8	101,8	40,9	42,5	0,435	0,412
15	45,2	46,7	68,3	51,1	37,9	37,8	0,784	0,751
16	44,7	45,2	63,4	50,6	39,0	39,4	0,785	0,799
17	42,6	44,1	58,1	47,3	40,1	39,7	0,686	0,706
18	44,0	44,9	55,0	50,2	36,8	36,5	0,813	0,884
19	44,5	45,8	49,8	43,8	38,5	39,4	0,635	0,665
20	43,7	45,1	67,3	49,3	37,2	38,4	0,845	0,765
21	40,6	41,2	121,1	110,5	39,9	41,8	0,412	0,517
22	39,6	40,4	131,3	118,9	44,9	45,1	0,186	0,241
23	42,5	43,8	115,6	98,0	43,0	44,2	0,518	0,501
24	44,5	45,4	61,8	53,2	38,4	39,4	0,860	0,728
25	45,7	46,1	49,3	47,3	36,4	37,1	0,658	0,714
26	42,8	44,2	56,4	46,8	39,3	38,6	0,895	0,787
27	43,5	44,8	53,1	50,3	39,0	39,5	0,713	0,899
28	44,8	45,3	67,3	51,0	37,7	38,1	0,711	0,833
29	45,2	46,3	62,8	52,6	37,5	37,7	0,680	0,745
30	44,4	45,7	64,2	56,3	36,8	37,3	0,734	0,690

iR2 - R2 компонент іпсілатерального нМР;

cR2 - R2 компонент контрлатерального нМР.

Гістограма 5.13

Часовий ряд відхилень латентності R2 компоненту нМР (першого та п’ятого квантилей) відносно місячної медіани її значень



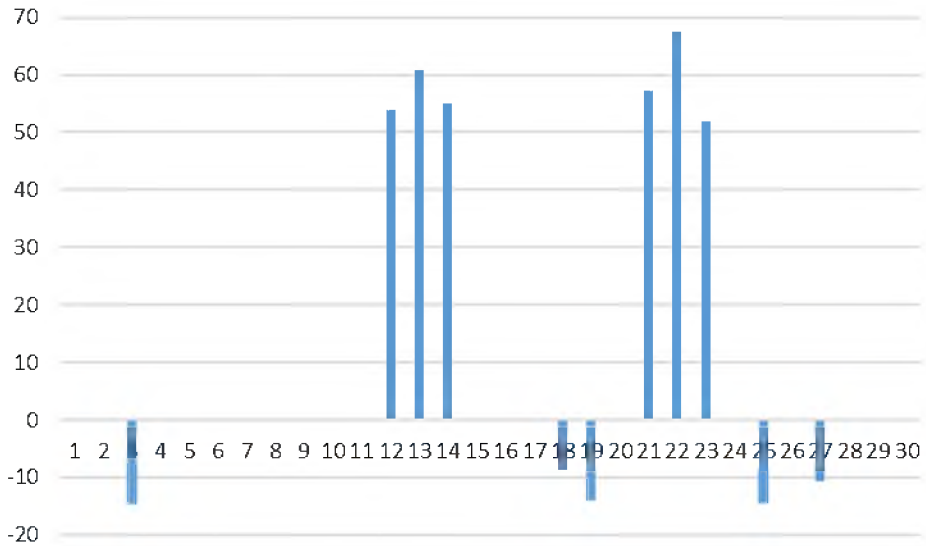
Вісь X – дні спостереження,

Вісь Y – відхилення показників латентності R2 нМР (мс),

Як видно з гістограми 5.13, латентність R2 компоненту нМР істотно знижувалась в фази продрома (12-й та 21-й дні спостереження) та в фазу постдрому (14-й день спостереження). Мінімальні значення латентності були в виявлені в фазу цефалгії на 13-й та 22-й дні спостереження.

Гістограма 5.14

Часовий ряд відхилень амплітуди R2 компоненту нМР (першого та п'ятого квантилей) відносно місячної медіани її значень



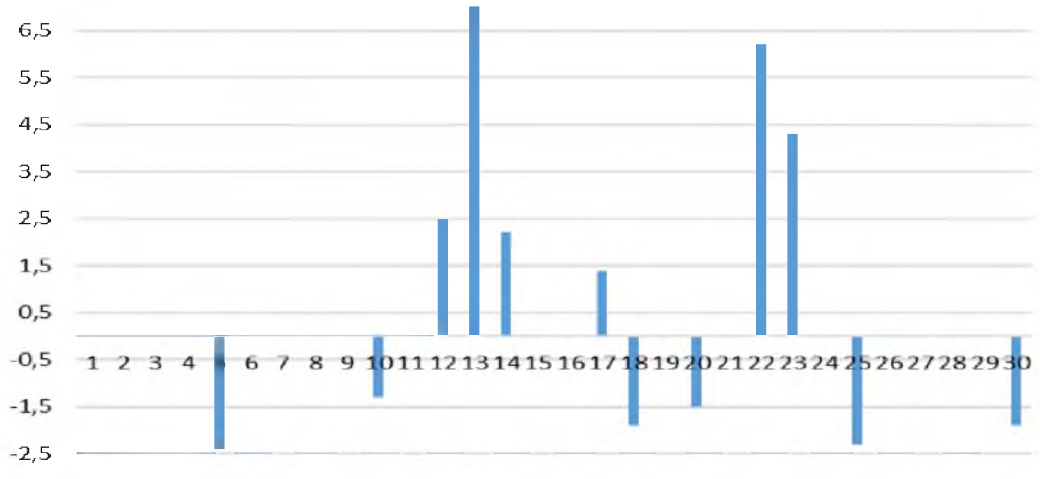
Вісь X – дні спостереження,

Вісь Y – відхилення показників амплітуди R2 нМР (мкВ),

Гістограма 5.14 показує, що значення амплітуди компонента R2 нМР були максимальними на 13-й та 22-й дні спостереження, які відповідали фазі цефалгії. Істотне підвищення амплітуди спостерігалось на 12-й, 14-й, 21-й та 23-й дні, що співпадало, відповідно, з фазами продрому і постдрому,

Гістограма 5.15

Часовий ряд відхилень тривалості R2 нМР (першого та п'ятого квантилей) відносно місячної медіани її значень



Вісь X – дні спостереження,

Вісь Y – відхилення показників тривалості R2 нМР (мс),

Гістограма 5.15 демонструє значне підвищення тривалості R2 компоненту саме в фази продрому, цефалгії та прострдрому (12-13-14-й дні, 22-й та 23-й дні) в порівнянні з міжіктальними періодами.

Дефіцит габітуації R2 нМР спостерігався протягом усієї міжіктальної фази. В іктальні фази відмічалось нормалізація габітуаціїї в порівнянні з показниками в міжіктальних періодах.

Пацієнт №5

Протягом одномісячного періоду у пацієнта виникло чотири напади мігрені. Перша мігренозна атака виникла на 11-й день спостереження у вигляді правобічної гемікранії тривалістю 11 годин з піковою інтенсивністю болю 7 балів за ВАШ. Другий напад мігренозного болю виник на 18-й день, мав правобічну локалізацію з піковою інтенсивністю 8 балів за ВАШ та тривалістю 13 годин. Третій напад відбувся на 23-й день спостереження у вигляді правобічної гемікранії, що через 6 год, мала двосторонню локалізацію болю з піковою інтенсивністю 6 балів та тривалістю 9 год. Четвертий напад – на 29-й день у вигляді правобічної гемікранії з піковою інтенсивністю 8 балів за ВАШ, тривалістю 16 год. Усі супутні симптоми (нудота, блювання, фото-, фонофобія) відзначалися під час нападу №1, 2, 4. Під час нападу №3 були лише нудота і фотофобія. Перед усіма мігренозними нападами

відзначалася продромальна фаза, тривалістю до 5 годин у вигляді відчуття тривоги, різких змін настрою, напруження м'язів шиї, зміни смакових вподобань. По завершенню 1, 2 ,4 мігренозних атак відмічалися постдромальні симптоми у вигляді відчуття втоми, розбитості, що тривали до 8 годин.

Визначені пороги сенсорного і больового сприйняття 0,3 мА та 1,28 мА відповідно, Інтенсивність стимулу розрахована 1,28 мА×1,5 і становила 1,92 мА,

Результати нМР, пов'язані з ноцицептивною обробкою на рівні ТЦК стовбура мозку наведені в Таблиці 5.

Таблиця 5.5

Часовий ряд показників нМР

Доба спостереження	Показники нМР							
	Латентність R2 (мс)		Амплітуда R2 (мкВ)		Тривалість R2, мс		Індекс габітуації R2	
	iR2	cR2	iR2	cR2	iR2	cR2	iR2	cR2
1	43,8	44,7	67,8	55,3	38,8	37,2	0,713	0,899
2	44,4	45,1	68,7	51,8	38,6	38,3	0,839	0,931
3	42,4	43,9	51,7	47,8	39,4	40,3	0,908	0,896
4	46,5	45,7	66,7	53,9	37,8	40,1	0,615	0,627
5	41,9	42,9	59,0	47,9	39,9	41,2	0,923	0,910
6	45,1	46,8	71,3	66,9	38,0	38,5	0,896	0,842
7	42,8	44,6	66,4	53,2	37,7	38,1	0,841	0,907
8	44,6	45,3	49,2	40,5	36,8	36,9	0,781	0,814
9	46,1	46,9	55,6	44,2	37,4	38,0	0,924	0,867
10	39,5	39,9	96,4	90,4	40,7	39,6	0,618	0,736
11	37,1	38,4	119,8	109,3	44,2	45,3	0,245	0,301
12	40,5	41,0	100,5	95,3	41,5	42,0	0,663	0,615
13	43,8	45,0	62,7	60,1	36,3	37,6	0,889	0,711
14	46,2	46,8	58,3	55,9	39,1	39,0	0,668	0,713
15	45,2	46,7	68,3	51,1	37,9	37,8	0,784	0,751
16	44,1	44,7	63,4	50,6	39,0	39,4	0,785	0,799
17	40,5	40,1	92,5	88,4	39,9	39,4	0,413	0,405
18	38,1	39,2	112,6	103,4	41,8	42,0	0,314	0,386
19	41,6	42,4	82,8	61,4	40,6	41,2	0,645	0,710
20	43,7	45,1	67,3	49,3	37,2	38,4	0,845	0,765
21	43,5	44,8	56,8	51,3	39,9	41,8	0,825	0,795

Продовж. табл. 5.5

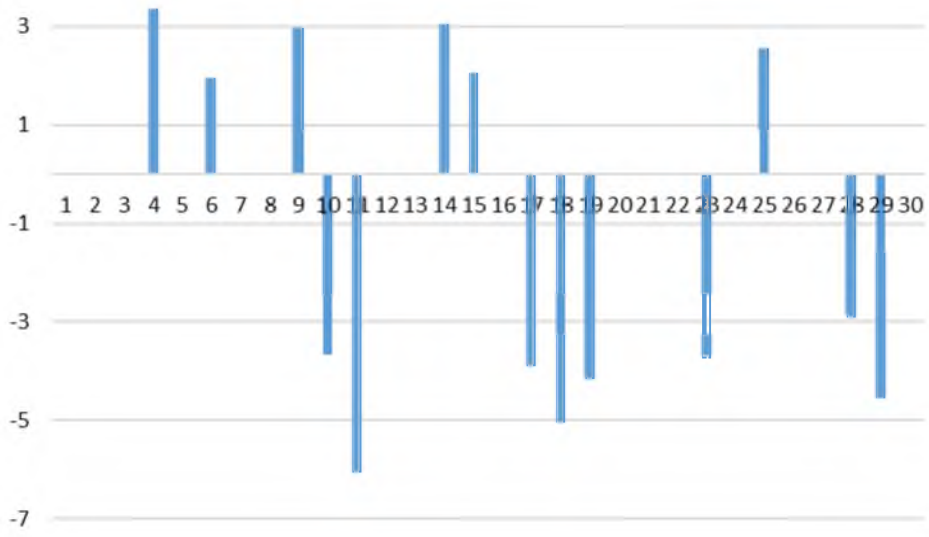
22	40,5	41,2	89,7	77,3	41,5	40,4	0,715	0,685
23	39,4	40,3	123,4	109,6	43,7	43,9	0,368	0,302
24	41,4	41,9	115,4	92,0	40,8	39,7	0,412	0,517
25	45,7	46,1	49,3	47,3	36,4	37,1	0,658	0,714
26	44,7	45,2	56,4	46,8	39,3	38,6	0,895	0,787
27	44,3	44,9	53,1	50,3	39,0	39,5	0,853	0,765
28	41,2	42,1	104,3	89,6	42,3	41,5	0,435	0,456
29	38,6	39,1	117,5	106,3	46,4	45,8	0,415	0,318
30	42,7	43,6	96,8	87,3	44,1	44,2	0,653	0,676

iR2 - R2 компонент іпсілатерального нМР;

cR2 - R2 компонент контрлатерального нМР

Гістограма 5.17

Часовий ряд відхилень латентності R2 компоненту нМР (першого та п'ятого квантилей) відносно місячної медіани її значень



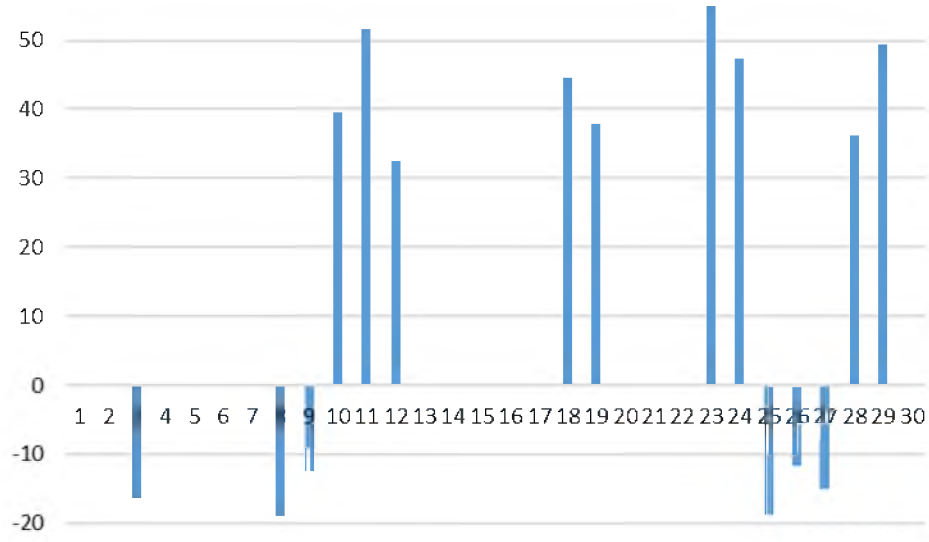
Вісь X – дні спостереження,

Вісь Y – відхилення показників латентності R2 нМР (мс),

Як видно з гістограми 5.17, латентність R2 компоненту нМР істотно знижувалась в фази продрома (10-й, 17-й, 28-й дні спостереження) та в фазу постдрому (19-й день спостереження). Мінімальні значення латентності були в виявлені в фазу цефалгії на 11-й, 18, 23, 29-й дні спостереження.

Гістограма 5.18

Часовий ряд відхилень амплітуди R2 компоненту нМР (першого та п’ятого квантилей) відносно місячної медіани її значень



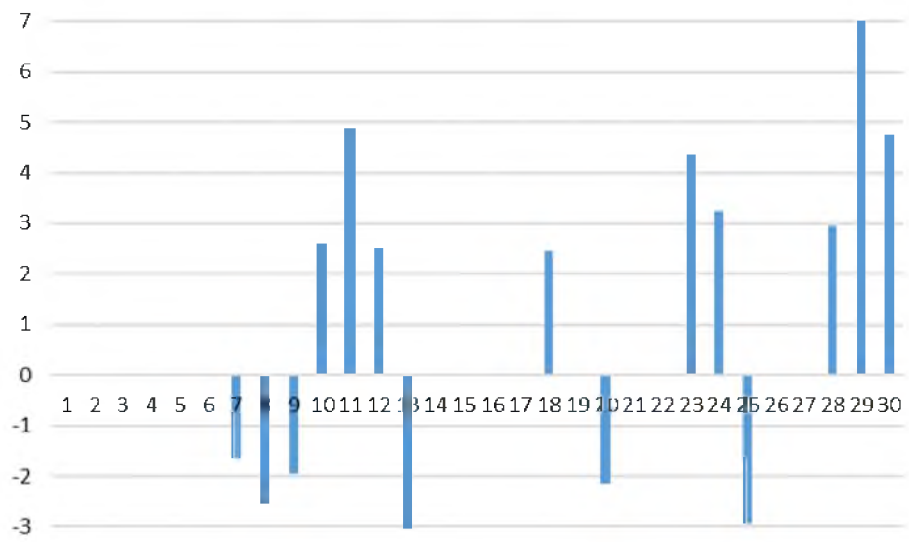
Вісь X – дні спостереження,

Вісь Y – відхилення показників амплітуди R2 нМР (мкВ),

Гістограма 5.18 показує, що значення амплітуди компонента R2 нМР були максимальними на 11-й, 18-й, 23-й та 29-й дні спостереження, які відповідали фазі цефалгії. Істотне підвищення амплітуди спостерігалось на 10-й, 12-й, 18-й, 24-й, 28-й дні, що співпадало, відповідно, з фазами продрому і постдрому,

Гістограма 5.19

Часовий ряд відхилень тривалості R2 нМР (першого та п’ятого квантилей) відносно місячної медіани її значень



Вісь X – дні спостереження,

Вісь Y – відхилення показників тривалості R2 нМР (мс),

Гістограма 5.19 демонструє значне підвищення тривалості R2 компоненту саме в фази цефалгії (11-й, 18-й, 23-й та 29-й дні спостереження), фази продрому (10-й, 28-й дні) та постдрому (12-й дні, 24-й та 30-й дні) в порівнянні з міжіктальними періодами.

Дефіцит габітуації R2 нМР спостерігався протягом усієї міжіктальної фази. В іктальні фази відмічалось нормалізація габітуаціїї в порівнянні з показниками в міжіктальних періодах.

Висновки до розділу 5

Підсумовуючи отримані результати, ми спостерігали циклічні зміни показників компоненту R2 нМР, які співпадали з клінічними проявами в різні періоди мігренозного циклу.

Вважається, що феномени габітуації і сенситизації є найбільш корисними для вивчення нейрональних субстратів обробки сенсорної інформації в ЦНС, особливо

при первинних головних болях, що мають циклічний часовий патерн (міжіктальна, продромальна, іктальна та постдромальна фази).

В усі іктальні фази нами була виявлена значно вища амплітуда і тривалість іпсилатерального і контралатерального R2 компонентів, а латентність достовірно знижалася в порівнянні з періодами між нападами. Ці зміни починалися ще в фазу продрому (в переважній більшості випадків), досягаючи максимальних значень в фазі цефалгії з післядією в фазі постдрому. Явища фасилітації трійчастої ноцицептивної обробки, яку ми спостерігали, ймовірно пов´язана з мігрень-специфічною гіперзбудливістю на рівні стовбура мозку під час фази цефалгії.

В міжіктальні фази ЕМ ноцицептивні провідні шляхи стовбура мозку характеризується відсутністю звикання до повторних сенсорних та больових подразників (електричного струму), тобто нами був виявлений дефіцит габітуації компонента R2 нМР. Ця ненормальна обробка інформація в міжнападний період мігрені, що надходить до мозку, досягає свого максимуму за кілька днів до початку нападу і нормалізується під час нападу, в той момент, коли сенситизація також може бути присутня.

Тобто функціональні аномалії в обробці сенсорної інформації при мігрені на рівні стовбура мозку не є постійними, а існують у вигляді коливань протягом різних фаз мігренозного циклу. Краще розуміння патофізіологічної природи іктальних/міжіктальних дисфункцій при первинних головних болях може допомогти краще зрозуміти механізм дії доступних методів лікування і тим самим прокладає шлях до нових терапевтичних мішеней.

Основні положення та результати цього розділу висвітлені у таких публікаціях і виступах:

1. Нікіфорова О. С. Нейрофізіологічні особливості ноцицептивного тригемінального шляху в різні фази епізодичної мігрені / О. С. Нікіфорова, М. Ю. Дельва // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. — 2019. — Т. 19 (1). — С. 31—38.

2. Нікіфорова О. С. Нейрофізіологічні особливості мігренозного циклу / Нікіфорова О. С. // Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я». – Матеріали конференції, 23 листопада 2019 року. С.21. (усна доповідь).
3. Нікіфорова О. С. Клініко-нейрофізіологічні особливості продромальної фази епізодичної мігрені / Нікіфорова О. С. // Науково-практичний симпозіум «Профілактика і чинники ризику неврологічних, психічних та наркологічних розладів». – Програма конференції, 3-4 жовтня, 2019 року. С.28. (стендова доповідь).

РОЗДІЛ 6

НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ СЕНСИТИЗАЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З АО В МІЖІКТАЛЬНІ ПЕРІОДИ МІГРЕНІ

Таблиця 6.1

Значення больових порогів в залежності від типу мігрені та наявності АО, Me (Q1-Q3)

Група пацієнтів	Больовий поріг, (мА)
ЕМ та НМТ	0,70 (0,59-1,03)
ЕМ та АО	0,55 (0,34-0,63)*
ХМ та НМТ	0,61 (0,48-0,83)
ХМ та АО	0,52 (0,39-0,81)

*- достовірна різниця, згідно U-критерію Манна-Уітні, при порівнянні з групою пацієнтів з ЕМ та з НМТ

Табл. 6.1 демонструє достовірне зниження больових порогів в міжіктальні періоди ЕМ у пацієнтів з АО та НМТ. В поєднаній когорті пацієнтів з АО (ЕМ та ХМ) больові пороги є достовірно нижчими, ніж у поєднаній когорті пацієнтів з НМТ (p=0,03), що може свідчити про порушення больової модуляції внаслідок антиноцицептивного дефіциту у пацієнтів з АО.

Таблиця 6.2

Параметри компоненту R2 нМР, залежно від типу мігрені та наявності АО, Me (Q1-Q3)

Група пацієнтів	Параметри R2 нМР		
	латентність, мс	амплітуда, мкВ	тривалість, мс
ЕМ та НМТ	46,75 (42,93-52,34)	124 (76-144)	46,7 (45,8-52,3)
ЕМ та АО	36,59 (31,95-42,41)*	158 (115-197)*	49,2 (40,7-50,8)

Продовж. табл. 6.2

ХМ та НМТ	49,42 (39,27-54,52)	85 (71-110)*	48,3 (41,9-49,6)
ХМ та АО	52,84 (37,21-56,54)	93 (62-118)* **	42,6 (39,0-50,7)

* - достовірна різниця, ($p<0,05$), згідно U-критерію Манна-Уітні, при порівнянні з групою пацієнтів з ЕМ та з НМТ;

** - достовірна різниця, ($p<0,05$), згідно U-критерію Манна-Уітні, при порівнянні з групою пацієнтів з ЕМ та з АО.

Як видно з табл. 6.2, середня латентність компоненту R2 нМР була достовірно знижена в групі пацієнтів з ЕМ та АО, порівняно з групою пацієнтів з ЕМ та НМТ. У пацієнтів з ХМ достовірної різниці не зафіксовано, не залежно від маси тіла.

Середня амплітуда компоненту R2 нМР була достовірно вищою в групах пацієнтів з ЕМ, порівняно із ХМ, не залежно від маси тіла. При порівнянні груп з ЕМ на фоні АО та НМТ виявлено достовірне підвищення середньої амплітуди компоненту R2 нМР в групі з АО.

В усіх групах пацієнтів достовірних відмінностей середньої тривалості компоненту R2 нМР не виявлено.

Таблиця 6.3

Значення індексу габітуації, залежно від типу мігрені та наявності АО, Me (Q1-Q3)

Група пацієнтів	Індекс габітуації
ЕМ та НМТ	0,87 (0,82-0,94)
ЕМ та АО	0,58 (0,32-0,84)*
ХМ та НМТ	0,41 (0,26-0,48)
ХМ та АО	0,49 (0,29-0,74)

* - достовірна різниця, ($p<0,05$), згідно U-критерію Манна-Уітні, при порівнянні з групою пацієнтів з ЕМ та з НМТ.

Згідно даних табл. 6.3., дефіциту габітуації, як специфічної електрофізіологічної ознаки ЕМ в міжіктальний період у пацієнтів з АО не спостерігалось, навпаки зафіксовано нормальні показники габітуаціїї, що характерно для ХМ та іктальних періодів ЕМ.

Наступним кроком нашого дослідження було вивчення нейрофізіологічних особливостей центральної сенситизації, залежно від наявності (відсутності) певного продромального симптому у пацієнтів з АО та з НМТ. В зв'язку з відносно обмеженою кількістю спостережень, ми аналізували поєднані когорти пацієнтів (ЕМ та ХМ).

Таблиця 6.4

Нейрофізіологічні показники, залежно від наявності (відсутності) підвищеного апетиту як продромального симптому мігрені, Me (Q1-Q3)

Нейрофізіологічний параметр	Когорти пацієнтів			
	НМТ (ЕМ+ХМ)		АО (ЕМ+ХМ)	
	1	2	1	2
больовий поріг, (мА)	0,58 (0,43-0,92)	0,63 (0,55-1,01)	0,55 (0,46-0,75)	0,61 (0,37-0,90)
латентність компоненту R2 нМР, мс	48,8 (38,08-52,21)	45,32 (41,37-54,34)	35,83 (31,48-38,57)*	52,84 (42,41-45,92)
амплітуда компоненту R2 нМР, мкВ	123 (68-141)	102 (73-124)	115 (75-155)	108 (72-164)
тривалість компоненту R2 нМР, мс	50,5 (46,0-56,1)	46,2 (42,3-49,6)	49,3 (46,2-51,1)*	41,3 (38,4-49,2)
індекс габітуації	0,60 (0,25-0,93)	0,74 (0,41-0,88)	0,59 (0,32-0,76)	0,43 (0,30-0,75)

1 – присутній продромальний симптом у вигляді підвищення апетиту;

2 – відсутній продромальний симптом у вигляді підвищення апетиту.

* - достовірна різниця, ($p<0,05$), згідно U-критерію Манна-Уітні, при порівнянні з когортою пацієнтів з АО, без підвищеного апетиту як продромального симптому мігрені.

Табл. 6.4 демонструє, що виникнення «підвищення апетиту» в продромальну фазу мігрені у пацієнтів з АО асоціюється з достовірним зменшенням латентності та з достовірним збільшенням тривалості компоненту R2 нМР, тоді як у пацієнтів з НМТ подібних закономірностей не зафіксовано.

Таблиця 6.5

Нейрофізіологічні показники, залежно від наявності (відсутності) змін смакових уподобань як продромального симптому мігрені, Me (Q1-Q3)

Нейрофізіологічний параметр	Когорти пацієнтів			
	НМТ (ЕМ+ХМ)		АО (ЕМ+ХМ)	
	1	2	1	2
больовий поріг, (мА)	0,82 (0,60-1,00)	0,67 (0,55-0,94)	0,55 (0,46-0,89)	0,61 (0,37-0,82)
латентність компоненту R2 нМР, мс	49,84 (43,33-2,21)	45,32 (40,81-4,34)	35,83 (31,42-,54)*	52,84 (41,69-5,90)
амплітуда компоненту R2 нМР, мкВ	129 (73-178)	102 (72-118)	115 (63-149)	130 (72-171)
тривалість компоненту R2 нМР, мс	46,2 (45,3-52,9)	47,3 (42,3-49,6)	49,2 (42,6-51,1)*	41,5 (38,6-40,5)
індекс габітуації	0,87 (0,66-0,93)	0,71 (0,37-0,85)	0,49 (0,31-0,76)	0,58 (0,30-0,75)

1 – присутній продромальний симптом у вигляді підвищення апетиту;

2 – відсутній продромальний симптом у вигляді підвищення апетиту.

* - достовірна різниця, ($p<0,05$), згідно U-критерію Манна-Уітні, при порівнянні з когортою пацієнтів з АО, без змін смакових уподобань як продромального симптому мігрені.

Як видно із табл. 6.5, наявність «змін смакових уподобань» в продромальну фазу мігрені у пацієнтів з АО асоціюється з достовірним зменшенням латентності та з достовірним збільшенням тривалості компоненту R2 нМР, тоді як у пацієнтів з НМТ подібних закономірностей також не виявлено.

Таблиця 6.6

Нейрофізіологічні показники, залежно від наявності (відсутності) нудоти як продромального симптому мігрені, Me (Q1-Q3)

Нейрофізіологічний параметр	Когорти пацієнтів			
	НМТ (ЕМ+ХМ)		АО (ЕМ+ХМ)	
	1	2	1	2
больовий поріг, (мА)	0,62 (0,54-1,00)	0,63 (0,50-0,84)	0,55 (0,37-0,75)	0,67 (0,37-1,01)
латентність компоненту R2 нМР, мс	48,80 (42,56-54,33)	42,84 (39,77-52,46)	40,96 (33,27-55,48)	38,02 (32,28-44,15)
амплітуда компоненту R2 нМР, мкВ	108 (71-143)	94 (69-114)	115 (75-171)	108 (71-148)
тривалість компоненту R2 нМР, мс	46,8 (45,0-50,0)	47,1 (42,1-51,0)	49,2 (40,7-50,8)	42,6 (39,8-50,8)
індекс габітуації	0,71 (0,42-0,89)	0,79 (0,39-0,90)	0,42 (0,30-0,72)	0,59 (0,31-0,79)

Табл. 6.6 демонструє відсутність будь-яких достовірних відмінностей у нейрофізіологічних показниках у пацієнтів як з АО, так і з НМТ, залежно від наявності (відсутності) «нудоти» як продромального симптому мігрені.

Таблиця 6.7

Нейрофізіологічні показники, залежно від наявності (відсутності) почастішання актів сечопуску як продромального симптому мігрені, Me (Q1-Q3)

Нейрофізіологічний параметр	Когорти пацієнтів			
	НМТ (ЕМ+ХМ)		АО (ЕМ+ХМ)	
	1	2	1	2
больовий поріг, (мА)	0,62 (0,54-1,02)	0,63 (0,57-0.79)	0,58 (0,39-0,80)	0,61 (0,39-0,93)
латентність компоненту R2 нМР, мс	49,42 (42,12-53,45)	43,28 (40,27-53,27)	38,57 (32,28-54,85)	41,97 (33,91-52,28)
амплітуда компоненту R2 нМР, мкВ	110 (71-143)	100 (74-110)	135 (79-178)	107 (65-130)
тривалість компоненту R2 нМР, мс	46,2 (43,3-52,3)	47,3 (44,9-49,3)	49,2 (40,8-50,7)	45,1 (39,3-50,7)
індекс габітуації	0,74 (0,44-0,93)	0,60 (0,33-0,84)	0,43 (0,31-0,70)	0,62 (0,30-0,81)

Табл. 6.7 свідчить про відсутність будь-яких достовірних відмінностей у нейрофізіологічних показниках у пацієнтів як з АО, так і з НМТ, залежно від наявності (відсутності) «почастішання актів сечопуску» як продромального симптому мігрені.

Таблиця 6.8

Нейрофізіологічні показники, залежно від наявності (відсутності) підвищення/зниження лібідо як продромального симптому мігрені, Me (Q1-Q3)

Нейрофізіологічний параметр	Когорти пацієнтів			
	НМТ (ЕМ+ХМ)		АО (ЕМ+ХМ)	
	1	2	1	2
больовий поріг, (мА)	0,73 (0,54-1,05)	0,61 (0,52-0,72)	0,55 (0,41-0,79)	0,62 (0,37-0,91)
латентність компоненту R2 нМР, мс	46,75 (41,35-53,83)	48,18 (41,39-52,58)	38,59 (32,61-53,27)	41,53 (33,27-55,87)
амплітуда компоненту R2 нМР, мкВ	107 (71-143)	102 (73-118)	127 (68-178)	108 (78-130)
тривалість компоненту R2 нМР, мс	46,2 (44,5-53,1)	47,3 (42,3-49,2)	48,1 (40,2-50,7)	48,1 (40,7-51,1)
індекс габітуації	0,78 (0,47-0,93)	0,48 (0,26-0,82)	0,43 (0,32-0,74)	0,59 (0,30-0,76)

Табл. 6.8 показує відсутність будь-яких достовірних відмінностей у нейрофізіологічних показниках у пацієнтів як з АО, так і з НМТ, залежно від наявності (відсутності) «підвищення/зниження лібідо» як продромального симптому мігрені.

Таблиця 6.9

Нейрофізіологічні показники, залежно від наявності (відсутності) порушення сну як продромального симптому мігрені, Me (Q1-Q3)

Нейрофізіологічний параметр	Когорти пацієнтів			
	НМТ (ЕМ+ХМ)		АО (ЕМ+ХМ)	
	1	2	1	2

Продовж. табл. 6.9

больовий поріг, (мА)	0,69 (0,55-1,03)	0,60 (0,52-0,78)	0,53 (0,41-0,72)	0,72 (0,37-0,94)
латентність компоненту R2 нМР, мс	46,08 (41,75-53,83)	48,18 (41,34-52,58)	38,59 (33,89-53,27)	41,53 (33,27-55,24)
амплітуда компоненту R2 нМР, мкВ	107 (71-140)	102 (73-118)	106 (63-174)	115 (92-142)
тривалість компоненту R2 нМР, мс	46,2 (44,5-53,1)	47,3 (42,3-49,2)	49,2 (39,2-50,8)	47,7 (41,5-49,3)
індекс габітуації	0,82 (0,47-0,93)	0,48 (0,26-0,82)	0,43 (0,31-0,68)	0,59 (0,30-0,84)

Табл. 6.9 демонструє відсутність будь-яких достовірних відмінностей у нейрофізіологічних показниках у пацієнтів як з АО, так і з НМТ, залежно від наявності (відсутності) «порушення сну» як продромального симптому мігрені.

Таблиця 6.10

Нейрофізіологічні показники, залежно від наявності (відсутності) денної сонливості як продромального симптому мігрені, Me (Q1-Q3)

Нейрофізіологічний параметр	Когорти пацієнтів			
	НМТ (ЕМ+ХМ)		АО (ЕМ+ХМ)	
	1	2	1	2
больовий поріг, (мА)	0,72 (0,53-1,04)	0,62 (0,55-0,77)	0,54 (0,45-0,73)	0,72 (0,37-0,93)
латентність компоненту R2 нМР, мс	48,18 (40,27-54,32)	46,75 (41,48-52,58)	38,02 (31,95-51,84)	40,06 (33,27-53,92)

Продовж. табл. 6.10

амплітуда компоненту R2 нМР, мкВ	110 (71-143)	103 (73-115)	105 (63-175)	112 (82-130)
тривалість компоненту R2 нМР, мс	46,2 (44,2-54,3)	47,2 (43,2-48,5)	48,6 (39,0-50,7)	48,7 (41,8-51,0)
індекс габітуації	0,79 (0,46-0,92)	0,60 (0,28-0,87)	0,43 (0,30-0,74)	0,57 (0,30-0,82)

Табл. 6.10 показує відсутність будь-яких достовірних відмінностей у нейрофізіологічних показниках у пацієнтів як з АО, так і з НМТ, залежно від наявності (відсутності) «денної сонливості» як продромального симптому мігрені.

Таблиця 6.11

Нейрофізіологічні показники, залежно від наявності (відсутності) відчуття втоми як продромального симптому мігрені, Me (Q1-Q3)

Нейрофізіологічний параметр	Когорти пацієнтів			
	НМТ (ЕМ+ХМ)		АО (ЕМ+ХМ)	
	1	2	1	2
больовий поріг, (мА)	0,62 (0,48-0,98)	0,63 (0,58-0,93)	0,54 (0,39-0,73)	0,72 (0,41-0,93)
латентність компоненту R2 нМР, мс	49,78 (40,27-54,33)	45,32 (42,29-52,58)	38,02 (31,95-54,85)	40,06 (33,27-51,20)
амплітуда компоненту R2 нМР, мкВ	92 (71-130)	105 (74-130)	110 (66-176)	108 (73-130)

Продовж. табл. 6.11

тривалість компоненту R2 нМР, мс	48,3 (45,3-54,3)	46,2 (42,1-48,4)	49,2 (39,9-50,9)	47,9 (41,4-50,4)
індекс габітуації	0,77 (0,45-0,89)	0,71 (0,31-0,90)	0,43 (0,31-0,74)	0,57 (0,29-0,81)

Табл. 6.11 свідчить про відсутність будь-яких достовірних відмінностей у нейрофізіологічних показниках у пацієнтів як з АО, так і з НМТ, залежно від наявності (відсутності) «відчуття втоми» як продромального симптому мігрені.

Таблиця 6.12

Нейрофізіологічні показники, залежно від наявності (відсутності) порушення концентрації уваги як продромального симптому мігрені, Me (Q1-Q3)

Нейрофізіологічний параметр	Когорти пацієнтів			
	НМТ (ЕМ+ХМ)		АО (ЕМ+ХМ)	
	1	2	1	2
больовий поріг, (мА)	0,72 (0,51-1,02)	0,63 (0,56-0,81)	0,61 (0,44-0,82)	0,59 (0,36-0,91)
латентність компоненту R2 нМР, мс	51,38 (41,39-54,44)	43,71 (41,07-52,40)	37,50 (31,95-55,24)	38,59 (32,35-49,57)
амплітуда компоненту R2 нМР, мкВ	105 (74-130)	103 (65-124)	115 (64-171)	108 (75-130)
тривалість компоненту R2 нМР, мс	48,3 (46,0-53,8)	45,8 (38,2-48,7)	49,2 (39,6-50,9)	47,7 (41,0-50,1)
індекс габітуації	0,74 (0,42-0,87)	0,66 (0,33-0,92)	0,42 (0,31-0,75)	0,58 (0,29-0,79)

Табл. 6.12 демонструє відсутність будь-яких достовірних відмінностей у нейрофізіологічних показниках у пацієнтів як з АО, так і з НМТ, залежно від наявності (відсутності) «порушення концентрації уваги» як продромального симптому мігрені.

Таблиця 6.13

Нейрофізіологічні показники, залежно від наявності (відсутності) різких зміни настрою як продромального симптому мігрені, Me (Q1-Q3)

Нейрофізіологічний параметр	Когорти пацієнтів			
	НМТ (ЕМ+ХМ)		АО (ЕМ+ХМ)	
	1	2	1	2
больовий поріг, (мА)	0,67 (0,52-1,00)	0,63 (0,57-0,84)	0,55 (0,44-0,82)	0,62 (0,36-0,91)
латентність компоненту R2 нМР, мс	51,44 (41,39-54,40)	43,71 (40,80-50,88)	40,96 (35,83-55,24)	38,54 (30,94-48,50)
амплітуда компоненту R2 нМР, мкВ	102 (72-130)	104 (69-130)	105 (63-171)	108 (85-136)
тривалість компоненту R2 нМР, мс	47,8 (45,6-53,5)	45,8 (38,2-48,9)	49,2 (38,8-50,9)	48,1 (41,4-50,7)
індекс габітуації	0,73 (0,40-0,87)	0,71 (0,38-0,92)	0,37 (0,30-0,75)	0,58 (0,34-0,79)

Табл. 6.13 показує відсутність будь-яких достовірних відмінностей у нейрофізіологічних показниках у пацієнтів як з АО, так і з НМТ, залежно від наявності (відсутності) «різких зміни настрою» як продромального симптому мігрені.

Таблиця 6.14

Нейрофізіологічні показники, залежно від наявності (відсутності) відчуття тривоги як продромального симптому мігрені, Me (Q1-Q3)

Нейрофізіологічний параметр	Когорти пацієнтів			
	НМТ (ЕМ+ХМ)		АО (ЕМ+ХМ)	
	1	2	1	2
больовий поріг, (мА)	0,68 (0,52-1,03)	0,63 (0,57-0,75)	0,55 (0,41-0,74)	0,63 (0,34-0,90)
латентність компоненту R2 нМР, мс	51,44 (41,39-54,33)	43,71 (40,80-50,88)	42,41 (35,83-55,36)	38,54 (30,46-52,84)
амплітуда компоненту R2 нМР, мкВ	92 (72-130)	105 (70-130)	115 (72-166)	108 (92-142)
тривалість компоненту R2 нМР, мс	48,9 (46,0-53,5)	45,8 (38,2-47,9)	41,5 (38,6-50,7)	49,2 (42,6-50,8)
індекс габітуації	0,73 (0,40-0,87)	0,71 (0,38-0,92)	0,35 (0,29-0,70)	0,59 (0,43-0,76)

Табл. 6.14 показує відсутність будь-яких достовірних відмінностей у нейрофізіологічних показниках у пацієнтів як з АО, так і з НМТ, залежно від наявності (відсутності) «відчуття тривоги» як продромального симптому мігрені.

Таблиця 6.15

Нейрофізіологічні показники, залежно від наявності (відсутності) відчуття збудження, ейфорії як продромального симптому мігрені, Me (Q1-Q3)

Нейрофізіологічний параметр	Когорти пацієнтів			
	НМТ (ЕМ+ХМ)		АО (ЕМ+ХМ)	
	1	2	1	2

Продовж. табл. 6.15

больовий поріг, (мА)	0,74 (0,54-1,06)	0,63 (0,54-0,74)	0,61 (0,46-0,94)	0,53 (0,36-0,82)
латентність компоненту R2 нМР, мс	48,18 (41,39-53,45)	45,95 (41,07-53,07)	42,41 (35,83-55,48)	38,54 (30,46-49,57)
амплітуда компоненту R2 нМР, мкВ	107 (74-137)	98 (70-118)	105 (71-171)	127 (105-149)
тривалість компоненту R2 нМР, мс	47,1 (44,8-53,0)	46,8 (42,2-49,5)	41,5 (38,8-50,4)	49,3 (41,1-51,1)
індекс габітуації	0,79 (0,47-0,87)	0,55 (0,33-0,92)	0,37 (0,28-0,82)	0,58 (0,40-0,76)

Табл. 6.15 свідчить про відсутність будь-яких достовірних відмінностей у нейрофізіологічних показниках у пацієнтів як з АО, так і з НМТ, залежно від наявності (відсутності) «відчуття збудження, ейфорії» як продромального симптому мігрені.

Таблиця 6.16

Нейрофізіологічні показники, залежно від наявності (відсутності) відчуття напруженості м'язів шиї як продромального симптому мігрені, Me (Q1-Q3)

Нейрофізіологічний параметр	Когорти пацієнтів			
	НМТ (ЕМ+ХМ)		АО (ЕМ+ХМ)	
	1	2	1	2
больовий поріг, (мА)	0,67 (0,52-1,00)	0,63 (0,57-0,84)	0,61 (0,46-0,88)	0,53 (0,34-0,87)

Продовж. табл. 6.16

латентність компоненту R2 нМР, мс	46,75 (41,39-52,40)	48,18 (40,80-54,72)	40,96 (35,83-55,48)	38,54 (30,46-53,27)
амплітуда компоненту R2 нМР, мкВ	111 (74-133)	94 (71-114)	105 (71-161)	127 (100-157)
тривалість компоненту R2 нМР, мс	47,2 (44,6-52,9)	46,2 (43,1-49,4)	48,1 (38,8-50,8)	48,1 (41,1-50,7)
індекс габітуації	0,77 (0,40-0,87)	0,61 (0,40-0,92)	0,37 (0,28-0,75)	0,59 (0,40-0,79)

Табл. 6.16 демонструє відсутність будь-яких достовірних відмінностей у нейрофізіологічних показниках у пацієнтів як з АО, так і з НМТ, залежно від наявності (відсутності) «відчуття напруженості м'язів шиї» як продромального симптому мігрені.

Таблиця 6.17

Нейрофізіологічні показники, залежно від наявності (відсутності) зівоти як продромального симптому мігрені, Me (Q1-Q3)

Нейрофізіологічний параметр	Когорти пацієнтів			
	НМТ (ЕМ+ХМ)		АО (ЕМ+ХМ)	
	1	2	1	2
больовий поріг, (мА)	0,63 (0,54-0,97)	0,63 (0,54-0,96)	0,61 (0,46-0,90)	0,54 (0,35-0,82)
латентність компоненту R2 нМР, мс	49,42 (41,39-52,58)	43,71 (40,25-54,04)	42,41 (33,91-55,91)	38,02 (31,16-46,29)

Продовж. табл. 6.17

амплітуда компоненту R2 нМР, мкВ	105 (72-130)	103 (72-117)	105 (71-157)	127 (96-168)
тривалість компоненту R2 нМР, мс	48,3 (45,8-53,2)	45,8 (38,2-48,7)	47,9 (39,3-50,5)	48,7 (40,9-50,8)
індекс габітуації	0,79 (0,35-0,93)	0,55 (0,41-0,87)	0,40 (0,28-0,73)	0,59 (0,36-0,76)

Табл. 6.17 показує відсутність будь-яких достовірних відмінностей у нейрофізіологічних показниках у пацієнтів як з АО, так і з НМТ, залежно від наявності (відсутності) «зівоти» як продромального симптому мігрені.

Таблиця 6.18

Нейрофізіологічні показники, залежно від наявності (відсутності) підвищення чутливості до світла як продромального симптому мігрені, Me (Q1-Q3)

Нейрофізіологічний параметр	Когорти пацієнтів			
	НМТ (ЕМ+ХМ)		АО (ЕМ+ХМ)	
	1	2	1	2
больовий поріг, (мА)	0,68 (0,54-1,00)	0,62 (0,51-0,84)	0,61 (0,46-0,88)	0,53 (0,36-0,86)
латентність компоненту R2 нМР, мс	47,37 (41,39-53,02)	48,18 (40,25-53,55)	38,59 (33,27-46,29)	41,53 (31,87-55,56)
амплітуда компоненту R2 нМР, мкВ	102 (71-143)	104 (72-118)	105 (71-161)	115 (99-157)

Продовж. табл. 6.18

тривалість компоненту R2 нМР, мс	47,2 (44,6-52,9)	46,2 (43,1-49,6)	41,5 (38,8-50,4)	49,3 (42,1-50,9)
індекс габітуації	0.77 (0,35-0,89)	0,61 (0,41-0,90)	0.37 (0,29-0,64)	0,59 (0,36-0,76)

Табл. 6.18 свідчить про відсутність будь-яких достовірних відмінностей у нейрофізіологічних показниках у пацієнтів як з АО, так і з НМТ, залежно від наявності (відсутності) «підвищення чутливості до світла» як продромального симптому мігрені.

Таблиця 6.19

Нейрофізіологічні показники, залежно від наявності (відсутності) підвищення чутливості до шуму як продромального симптому мігрені, Me (Q1-Q3)

Нейрофізіологічний параметр	Когорти пацієнтів			
	НМТ (ЕМ+ХМ)		АО (ЕМ+ХМ)	
	1	2	1	2
больовий поріг, (мА)	0,63 (0,53-1,02)	0,63 (0,55-0,87)	0,61 (0,46-0,88)	0,53 (0,36-0,86)
латентність компоненту R2 нМР, мс	49,42 (41,39-52,58)	45,95 (40,25-53,98)	38,59 (33,27-46,29)	41,53 (31,87-55,56)
амплітуда компоненту R2 нМР, мкВ	98 (72-130)	105 (75-127)	105 (71-161)	115 (99-157)
тривалість компоненту R2 нМР, мс	47,3 (45,3-52,8)	46,0 (42,5-49,4)	41,5 (38,8-50,4)	49,3 (42,1-50,9)

Продовж. табл. 6.19

індекс габітуації	0,74 (0,35-0,88)	0,66 (0,47-0,91)	0,37 (0,29-0,64)	0,59 (0,36-0,76)

Табл. 6.19 демонструє відсутність будь-яких достовірних відмінностей у нейрофізіологічних показниках у пацієнтів як з АО, так і з НМТ, залежно від наявності (відсутності) «підвищення чутливості до шуму» як продромального симптому мігрені.

Таблиця 6.20

Нейрофізіологічні показники, залежно від наявності (відсутності) підвищення чутливості до запахів як продромального симптому мігрені, Me (Q1-Q3)

Нейрофізіологічний параметр	Когорти пацієнтів			
	НМТ (ЕМ+ХМ)		АО (ЕМ+ХМ)	
	1	2	1	2
больовий поріг, (мА)	0,63 (0,49-0,95)	0,63 (0,59-1,02)	0,60 (0,46-0,85)	0,58 (0,37-0,88)
латентність компоненту R2 нМР, мс	50,40 (41,48-54,35)	43,71 (40,25-52,34)	38,57 (32,28-45,76)	43,91 (33,91-55,71)
амплітуда компоненту R2 нМР, мкВ	92 (71-130)	105 (73-130)	118 (71-160)	112 (96-157)
тривалість компоненту R2 нМР, мс	8,4 (45,4-53,1)	45,8 (41,9-47,3)	44,6 (38,8-50,1)	49,3 (41,8-50,9)
індекс габітуації	0,60 (0,28-0,85)	0,82 (0,48-0,93)	0,40 (0,29-0,72)	0,59 (0,36-0,76)

Табл. 6.19 показує відсутність будь-яких достовірних відмінностей у нейрофізіологічних показниках у пацієнтів як з АО, так і з НМТ, залежно від

наявності (відсутності) «підвищення чутливості до запахів» як продромального симптому мігрені.

Наступним кроком було встановлення можливих взаємозв'язків між інтенсивністю ША та нейрофізіологчними параметрами компоненту R2 нМР.

Таблиця 6.21

Показники кореляційного аналізу між інтенсивністю ША і нейрофізіологічними параметрами компоненту R2 нМР у пацієнтів з мігренню

Нейрофізіологічний параметр компоненту R2 нМР	Групи пацієнтів			
	ЕМ та НМТ	ЕМ та АО	ХМ та НМТ	ХМ та АО
латентність, мс	τ =0,54 (p = 0,01)	τ=0,43 (p=0,03)	τ=-0,52 (p=0,02)	τ=-0,52 (p=0,02)
амплітуда, мкВ	τ=0,42 (p=0,03)	τ=0,49 (p=0,02)	τ=0,27 (p=0,14)	τ=0,67 (p=0,032)
тривалість, мс	τ=0,02 (p=0,88)	τ=0,47 (p=0,03)*	τ=0,41 (p=0,24)	τ=0,02 (p=0,90)

Як свідчить табл. 6.21, згідно рангової кореляції Кендала, у всіх групах пацієнтів знайдені достовірні зв'язки між інтенсивністю ША та латентністю і амплітудою компоненту R2 нМР. Але звертає на себе увагу той факт, що тільки у пацієнтів з ЕМ та АО, спостерігалися достовірні зв'язки між інтенсивністю ША та тривалістю компоненту R2 нМР.

Висновки до розділу 6

Це перше дослідження, яке дало електрофізіологічні докази того, що ноцицептивний тригемінальний шлях стовбура мозку може бути змінений у пацієнтів з мігренню та супутнім АО.

Нами виявлені достовірно знижені больові пороги в міжіктальні періоди ЕМ у осіб із АО в порівнянні з НМТ, що може свідчити про порушення больової модуляції внаслідок антиноцецептивного дефіциту, адже компонент R2 нМР модулює не лише сегментарні, а і супрасегментарні механізми.

Ми спостерігали достовірні відмінності параметрів компоненту R2 нМР у пацієнтів з ЕМ та АО. Відмічалося полегшення (фасилітація) в трійчастій ноцицептивній обробці, про що свідчили зменшення середньої латентності та підвищення середньої амплітуди компоненту R2 нМР саме у пацієнтів з ЕМ та АО в порівнянні з ЕМ та НМТ. Фасилітація трійчастої ноцицептивної обробки ймовірно пов´язана з мігрень-специфічною гіперзбудливістю на рівні стовбура мозку, яка у пацієнтів із АО найбільш виражена, створюючи передумови для розвитку більш частих мігренозних пароксизмів.

Цікавою нейрофізіологічною особливістю пацієнтів з ЕМ та АО стала відсутність дефіциту габітуаціїї в міжіктальних фазах. Явище габітуації, що спостерігалось в міжіктальні періоди ЕМ у пацієнтів з АО, характерне для ХМ або іктальних періодів ЕМ. Ймовірно, ці зміни у звиканні можуть бути пов'язані з переходом від ЕМ до ХМ у пацієнтів з АО.

Ми виявили, що наявність таких продромальних симптомів мігрені, як «підвищення апетиту» та «зміни смакових уподобань» у поєднаній когорті (ЕМ та ХМ) у пацієнтів з АО асоціюються з достовірними змінами нейрофізіологічних показників нМР, а саме меншою латентність та більшою тривалість компонента R2 нМР. Це спостереження доводить, що дисфункції в стовбурі мозку і ядрах гіпоталамусу, які зазвичай модулюють або управляють сенсорними входами можуть призвести до активації сприйняття сенсорних систем, більшої чутливості до індивідуальних тригерів, почастішанню мігренозних нападів, і в кінцевому підсумку хронізації захворювання.

Нами виявлені достовірні позитивні кореляційні зв’язки між інтенсивністю ША та латентністю і амплітудою компоненту R2 нМР в міжіктальні періоди мігрені у всіх досліджуваних групах, що доводить досить тісний зв’язок між клінічними та

нейрофізіологічними маркерами центральної сенситизації та надійності використання опитувальника ASC-12 для ідентифікації ША, як клінічного маркера центральної сенситизації та предиктора хронізації мігрені. Особливої уваги заслуговує наявність кореляційних зв'язків між інтенсивністю ША та тривалістю компоненту R2 нМР, що виявлена лише в групі ЕМ та АО. Цей факт потребує подальшого детального вивчення задля перевірки надійності використання його, як нейрофізіологічного маркера хронізації мігрені саме у осіб з АО.

Це дослідження дало електрофізіологічні докази того, що ноцицептивні шляхи стовбура мозку можуть бути по особливому змінені у пацієнтів з мігренню та АО. Ймовірно, порушення обміну речовин та пов´язані із ним локальні та системні прозапальні стани, що спостерігаються у пацієнтів із АО, впливають на нормальну сенсорну обробку шкідливих та нешкідливих стимулів на рівні стовбура головного мозку та надсегментарних структур, сприяючи процесам сенситизації та швидкої хронізації мігрені.

Основні положення та результати цього розділу висвітлені у таких публікаціях і виступах:

1. Nikiforova Olena. S. Neurophysiological features of the nociceptive trigeminal pathway in abdominally obese migraineurs / Olena S. Nikiforova, Mykhaylo Yu. Delva // Wiadomosci Lekarskie. — 2020. — T. LXXIII(4). P. 674—678.
2. Нікіфорова О. С. Клініко-нейрофізіологічні особливості хронізації мігрені у осіб з абдомінальним ожирінням / Нікіфорова О. С. // XVII з'їзд лікарського товариства. – Програма наукових і громадських заходів, 14-16 листопада 2019 року. С.16. (Усна доповідь).
3. Нікіфорова О. С. Особливості фармакокорекції продромальних симптомів мігрені у осіб з абдомінальним ожирінням / Нікіфорова О. С. // Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної

неврології». – Програма конференції, 12-13 березня 2020 року. (Стендова доповідь).

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Мігрень – це хронічний рецидивуючий розлад з епізодичними проявами і здатністю до прогресування в осіб із високою генетичною схильністю або тих, хто піддається хронічному впливу факторів ризику [188]. Одним із таких факторів є АО, про що свідчать результати нашого дослідження та попередніх нечисельних робіт, присвячених цій тематиці [189, 190].

Мігрень та ожиріння є досить розповсюдженими станами. За офіційними даними ВООЗ, на мігрень страждає біля 14,4% всієї дорослої популяції [1], на ожиріння – біля 13%, і 39% мають надлишкову масу тіла [1].

Згідно отриманих нами результатів, ожиріння є одним із факторів ризику хронізації мігрені, воно асоціюється з достовірно більш раннім початком захворювання, з достовірно меншою тривалістю захворювання та з достовірно частішим розвитком у пацієнтів субклінічних тривожних і деперсивних розладів (за шкалою HADS). Нами виявлено, що тривалість захворювання до розвитку ХМ, а також вік пацієнтів значно нижчі при наявності АО, в порівнянні з НМТ.

Коморбідні психо-емоційні розлади у пацієнтів з мігренню є актуальними в клінічній практиці, оскільки можуть значимо впливати як на ефективність лікування, так і на ймовірність досягнення ремісії [191]. Частота субклінічних депресивних та тривожних розладів (за шкалою HADS) була значно вищою в групі пацієнтів з ЕМ та АО, в порівнянні з групою пацієнтів з ЕМ та НМТ. Тому міждисциплінарний підхід із застосуванням фармакологічних та немедикаментозних стратегій лікування, спрямованих на менеджмент як самої мігрені, так і коморбідних психо-емоційних розладів, є надзвичайно важливим.

Необхідно відмітити, що питома частка середнього ступеня залежності від знеболюючих препаратів була достовірно вищою у пацієнтів з ХМ та АО, порівняно з пацієнтами з ХМ та НМТ. Тому, на нашу думку, АО слід вважати фактором ризику розвитку не тільки ХМ, а й медикаментозно індукованого ГБ, що обтяжує перебіг мігрені і робить проблему її лікування надскладною.

Наявність у пацієнтів АО вносить деякі, статистично достовірні, особливості також і в клінічний перебіг мігрені, роблячи його більш важким. При ЕМ тривалість цефалгій та інтенсивність цефалгій (за шкалою ВАШ) у пацієнтів з АО є достовірно вищими, ніж у пацієнтів з НМТ. І, як логічний наслідок, – в рамках ЕМ питома частка III та IV рівнів професійної і побутової дезадаптації (за шкалою MIDAS) є достовірно вищою у пацієнтів з АО, порівняно з пацієнтами, що мають НМТ та майже наближається до подібних показників у пацієнтів з ХМ.

Вищенаведені особливості є клінічним відображенням складних, мультифакторіальних взаємозв'язків між АО та мігренню, коли ці два патологічні стани, через різноманітні феномени (біологічні, психологічні, поведінкові), обтяжують один одного [192]. Одним із можливих механізмів, що обґрунтовує епідеміологічний зв'язок мігрені та АО є хронічний прозапальний стан [190, 193, 194]. Різноманітні речовини, що виділяються жировою тканиною (лептин, адипонектин, чисельні прозапальні цитокіни, кальцитонін-ген зв'язуючий білок, тощо) мають полімодальні системні сигнальні ефекти, в тому числі і чисельні багаторівневі впливи на системи регуляції болі, зокрема, сприяють розвитку мігренозних пароксизмів за посередництвом промоції локального нейрогенного запалення і вивільнення вазоактивних пептидів в системі трійчастого нерва [195]. Таким чином, АО може посилити нервово-судинну запальну реакцію при мігрені та сприяти підвищенню частоти ГБ через секрецію прозапальних цитокінів. Крім того, деякі нейротрансмітери та пептиди (серотонін, орексин А, лептин), що приймають участь в формуванні та регуляції харчової поведінки гіпоталамусом, мають безпосереднє відношення до механізмів розвитку мігрені [192]. Метаболічні зрушення та клінічні особливості мігрені у пацієнтів з АО можуть сприяти

сенсибілізації центральних нейронів до шкідливих та не шкідливих подразників, підвищуючи ризик прогресування мігрені [28, 189, 193].

Клінічне прогресування мігрені означає збільшення частоти нападів з плином часу, що призводить, в кінцевому випадку, до ХМ. З патофізіологічної точки зору прогресування мігрені супроводжується порушеннями центральної нервової системи у вигляді зниження ноцицептивних порогів (алодинія) та змін у провідних шляхах больової чутливості (центральна сенситизація) [11].

Наше дослідження демонструє, що ША, як клінічний маркер центральної сенситизації, досить розповсюджене явище серед пацієнтів з мігренню та асоціюється з достовірно меншою тривалістю захворювання, тому наявність ША може вважатися предиктором хронізаціїї мігрені.

ША асоціюється як з певними характеристиками пацієнтів (збільшена ймовірність розвитку субклінічних тривожних і депресивних розладів, за шкалою HADS), так і певними особливостями перебігу мігрені (зменшення тривалості захворювання, подовження в часі та посилення інтенсивності мігренозного ГБ).

Частота ША достовірно збільшувалась в групі пацієнтів з ЕМ та АО (за рахунок збільшення випадків термічної ША) в порівнянні з групою ЕМ та НМТ і практично відповідала частоті ША в обох групах пацієнтів з ХМ. Більше того, у пацієнтів з ЕМ та АО інтенсивність ША, як явища загалом, так і її термічної складової зокрема, є статистично вищою, ніж у пацієнтів з ЕМ та АО. Тобто, у пацієнтів з ЕМ та АО рівень сенситизації наближається до такого у пацієнтів з ХМ. Отримані результати співпадають з даними Bigal M. зі співавт.– у пацієнтів з мігренню та супутнім ожирінням значно частіше спостерігалася ША і цей феномен пояснювався збільшеною частотою та важкістю перебігу мігренозних атак у пацієнтів з ожирінням, що сприяє процесам центральної сенситизації [5]. Цікаво, що у пацієнтів з АО збільшений ризик виникнення саме динамічної та термічної ША. В літературі ми не знайшли подібних закономірностей, це питання потребує подальшого спеціального вивчення.

Клінічні результати нашого дослідження відповідають патофізіологічним механізмам ША. Сучасне розуміння центральної сенситизації передбачає, що коли первинні аферентні ноцицептивні нейрони спонтанно активні, навіть при відсутності периферичних подразників, імпульси, які вони генерують, поширюються центрально і досягають ноцицептивних нейронів 2-го порядку в трійчастих ядрах стовбура, і нейронів 3-го порядку: таламуса, гіпоталамуса, ретикулярної формації [11]. Поступово, у міру хронізації мігрені, тривалість центральної сенситизації збільшується, і з часом відбувається її автономізація від периферичних ноцицептивних впливів [15].

Таким чином, наше дослідження демонструє, що АО, як самостійний феномен, може впливати як на клінічні особливості мігрені, так і на характеристики ША, що, у кінцевому результаті, ймовірно сприяє більш швидкому прогресуванню ЕМ та трансформації її в ХМ саме у осіб з АО. Тому, оцінка наявності та ступеня вираженості ША під час нападів мігрені (особливо у пацієнтів з АО) повинна використовуватися в рутинній клінічній практиці для прогнозування ризику хронизації мігрені, а також в якості детермінанти лікування, враховуючи низьку ефективність триптанів для пацієнтів з ША [86]. Група пацієнтів з ЕМ та АО, при наявності ША є претендентами на більш ранню профілактичну медикаментозну терапію, що не сприяє набору ваги (топірамат, в порівнянні з амітриптилін) [176].

Дослідження ША за допомогою простого, кількісного інструменту (12-ASC), з наукових і практичних позицій, має суттєвий вплив на розуміння патофізіології нападів мігрені, лікування та оцінки прогнозу хронізації мігрені, особливо у осіб з супутнім АО.

З нашої точки зору, мігрень варто розглядати як складний первинний неврологічний процес, ГБ в якому є лише однією фенотиповою характеристикою і далеко не єдиною терапевтичною метою. Профіль атаки мігрені - це континуум трьох основних фаз: продрома, іктальной фази і постдрома. Хоча ці фази з

патофізіологічної точки зору відбуваються в лінійній послідовності, але в більшості випадків показують значне клінічне перекриття.

Мігрень, ймовірно, починається задовго до фази ГБ, а саме в фазу продрома (якому є чітке визначення в МКГБ-3, 2018) і розвивається протягом певного періоду і, якщо буде досягнуто критичний фізіологічний поріг, трансформується в повномасштабну мігренозну атаку. Продром - це ранній симптом або набір симптомів, який вказує наступ хвороби.

Продромальні симптоми мігрені, що вивчалися нами, досить розповсюджені серед пацієнтів з мігренню і мають дуже специфічну для кожного окремого пацієнта інформацію. Загалом серед найбільш розповсюджених продромальних симптомів були: різкі зміни настрою (45%), зівота (40%), відчуття збудження та ейфорії (34%), відчуття тривоги (34%), відчуття напруженості м'язів шиї (32%), підвищення апетиту (30%), зміна смакових вподобань (30%), порушення концентрації уваги (30%). Важливо, що саме зміни харчової поведінки («відчуття голоду» і «зміна смакових вподобань»), як продромальні симптоми, статистично частіше спостерігаються в у пацієнтів АО, порівняно з пацієнтами із НМТ, незалежно від типу мігрені. Під час продромальної фази, у поєднаній когорті пацієнтів з ЕМ та ХМ, наявність АО асоціюється з достовірно підвищеною ймовірністю «підвищення апетиту» (ВШ 8,4; ДІ 95%, 3,0–23,7; $p<0,01$) та «змін смакових уподобань» (ВШ 6,4; ДІ 95%, 2,3-17,3; $p<0,01$), порівняно з поєднаною когортою пацієнтів з ЕМ та ХМ, які мають НМТ.

Важливо підкреслити, що у пацієнтів з мігренню наявність АО, незалежно від типу мігрені, асоціюється зі статистично вищою кількістю продромальних симптомів в одного пацієнта, порівняно з групою НМТ.

Ґрунтуючись на результатах нашого і нечисленних попередніх досліджень [196–198], продром в структурі мігрені грає важливу роль, з високою діагностичною, прогностичною і терапевтичною значимістю. Зокрема, нами виявлені достовірні прямі кореляційні зв'язки між інтенсивністю продромальних симптомів у вигляді змін харчової поведінки та тривалістю ГБ в часі, а також

інтенсивністю ГБ за ВАШ у пацієнтів з АО. Крім того, нами були знайдені достовірні прямі кореляційні зв'язки між інтенсивністю продромальних симптомів у вигляді змін харчової поведінки та інтенсивністю ША саме у пацієнтів з АО, незалежно від типу мігрені. І, як логічний наслідок, прослідковувались прямі достовірні зв'язки між виразністю змін харчової поведінки в продромальну стадію мігрені та ступенем дезадаптації у пацієнтів з АО, незалежно від типу мігрені.

Виходячи з отриманих нами результатів, ми прийшли до висновку, що продромальні симптоми мають дуже специфічні функції щодо мігрені і кожен тип продрому має певну роль, сигналізуючи про критичну інформацію, специфічну для кожного окремого пацієнта.

Клінічні особливості мігренозного продрому вказують на залучення гіпоталамуса та лімбічної системи у їх виникненні. До них належать добре описана участь гіпоталамуса в регуляції зівоти [199], відчуття втоми та змін настрою [7]; циклічна ритмічність нападів [200]. Деякі типові продромальні симптоми (наприклад, позіхання і нудота) додатково вказують на залучення дофамінергічних систем [201]. Різноманітні ядра гіпоталамічних клітин (зокрема, nucleus tractus solitarii, nucleus suprachiasmaticus) ідеально розташовані, щоб опосредковувати інтеграцію трігеміно-судинної системи з дієтичними флюктуаціями. Комплексна мережа з'єднань між регіонами стовбура мозку, які включають periaqueductal grey, rostral ventromedial medulla, locus coeruleus і superior salivatory nucleus, а також діенцефальними ядрами, включаючи гіпоталамус, таламус і кору [202] обумовлює складність і неоднозначність патогенезу мігрені, а також різноманітність її фенотипових проявів. Іншими словами, мігрень - це наслідок дисфункції в стовбурі мозку і ядрах гіпоталамуса, які зазвичай модулюють або управляють сенсорними входами, що може призвести до порушення механізмів фільтрації та до активації сприйняття сенсорних систем при нормальних умовах [203]. Тривала дисфункція сенсорних систем тягне за собою розвиток центральної сенситизації, що виявляється краніальною ША, а також ША екстракраніальних ділянок, і в кінцевому підсумку може призвести до хронізації захворювання [80].

З практичної точки зору, враховуючи високу поширеність продромальних симптомів серед пацієнтів, які страждають на мігрень (78%), їх оцінка повинна бути використана в рутинній клінічній практиці. Навчання і роз'яснення істинної симптоматики продрома мігрені дозволить пацієнтам: мінімізувати індивідуальні тригери (пропуск прийому їжі, депривація сну, вживання алкоголю і т.д), вчасно прийняти протимігренозний препарат, що забезпечить його найвищу ефективність, адаптуватися до менш інтенсивних фізичних та розумових навантажень для іншої частини дня, щоб уникнути погіршення симптомів самої фази ГБ мігрені.

З наукових позицій, розуміння патофізіологічних механізмів, що лежать в основі продромальних симптомів мігрені взагалі і при наявності АО зокрема, дає уявлення про структури центральної нервової системи, що беруть участь в ранніх стадіях нападу мігрені, і в кінцевому підсумку сприяє виявленню нового терапевтичного підходу, який буде діяти до початку ГБ.

Окрім вивчення клінічних (суб'єктивних) проявів різних фаз мігренозного циклу, ми дослідили нейророфізіологічні (об'єктивні) особливості функціонування ноцицептивної системи трійчастої нерва на рівні стовбура головного мозку. Це стало можливим завдяки дослідженню специфічного нМР, що використовують для оцінки функціонування ноцицептивного тригемінального шляху у пацієнтів з ГБ, особливо з мігренню. Особливістю методики електрофізіологічного дослідження ноцицептивної системи при ГБ стало використання стимулів (завдяки спеціально розробленому електроду (inomed Medizintechnik GmbH, Emmendingen, Germany, http://www.inomed.com)), які досить вибірково активують ноцицептивні А-δ-волокона надочного нерва (без деполяризації неноцицептивних А-β волокон в більш глибоких шарах шкіри) [103, 107]. Ця методика може бути ефективно використана для отримання м'язової реакція при ноцицептивній активації трійчастого нерва [204].

Нами проаналізовано параметри компоненту R2 нМР після одномісячної щоденної моніторингової стимуляціїї надочного нерва у 5 пацієнтів з мігренню та співставлено їх з клінічними проявами в різні фази мігренозних циклів.

Ми спостерігали циклічні зміни показників компоненту R2 нМР, які співпадали з клінічними проявами в різні періоди мігренозного циклу. В міжіктальні фази був виявлений дефіцит габітуації, який нормалізувався під час обох цефалгій. В іктальні фази амплітуда і тривалість іпсилатерального і контралатерального R2 компонентів були значно вищі, а латентність була значно нижчою в порівнянні з періодами між нападами. Ці зміни починалися ще в фазу продрома, досягаючи максимальних значень в фазі цефалгії з післядією в фазі постдрому.

Габітуація – явище зниження відповіді в результаті повторної стимуляції [110], що є спільною фізіологічною особливістю відповідей на будь-який вид сенсорної стимуляції. З точки зору альгології, габітуація допомагає зберегти здоровий баланс між ноцицептивною і антиноцицептивною системами. Відсутність звикання під час повторення стимулу, незважаючи на початкову нормальну або трохи меншу амплітуду відповіді є, ймовірно генетично детермінованою особливістю функціонування мозку при мігрені між нападами [111]. Явище дефіциту габітуації компоненту R2 нМР, що спостерігалося в міжіктальних фазах у нашому дослідженні збігається з результатами нечисленних попередніх досліджень з даної теми [109, 205, 206] і може представляти собою базову проблему сприймання та обробки сенсорної інформації у пацієнтів, що страждають на мігрень [112].

В іктальну фазу мігрені у нашому дослідженні було виявлено істотне зниження латентності і підвищення амплітуди та тривалості компонентів R2 нМР в порівнянні з міжіктальніми фазами. Вищенаведені феномени спрощення проведення імпульсу, ймовірно, є відображенням процесів центральної сенситизації та дисфункціонального стану антиноцицептивних систем, що є центральною рушійною силою при нападах мігрені [207].

Загальна концепція про динамічне співвідношення двох протилежних феноменів – габітуації та сенситизації справедлива і для часових патернів мігрені [208]. При мігрені більшість електрофізіологічних досліджень між нападами

показали, що мозок характеризується відсутністю звикання відповідей на повторні подразники [109, 205, 206]. Ця аномальна обробка вхідної інформації досягає максимуму в періоді продрому і нормалізується під час нападу [112], в той час, коли сенситизація також вже може бути присутня. З фізіологічної точки зору, сенситизація відноситься до пластичних змін в нервових структурах, що призводить до зниження ноцицептивних порогів і підвищення чутливості до шкідливих і нешкідливих периферичних подразників [209]. Посилення висхідного больового потоку від сенситизованих сегментарних структур сприяє зміні активності нейронів супраспінальних утворень аж до сомато-сенсорних зон кори головного мозку, в умовах функціонального дефіциту гальмівних впливів ендогенної антиноцицептивної системи [210].

Окрім цього, ми провели нейрофізіологічну оцінку функціонування трійчастої ноцицептивної системи людини в міжіктальні періоди ЕМ та ХМ шляхом дослідження специфічного нМР у пацієнтів з НМТ та з АО. Це перше дослідження, яке дало електрофізіологічні докази того, що ноцицептивний тригемінальний шлях стовбура мозку може бути змінений у пацієнтів з мігренню та супутнім АО.

По-перше, нами виявлені достовірно знижені больові пороги в міжіктальні періоди ЕМ у осіб із АО в порівнянні з НМТ, що може свідчити про порушення больової модуляції внаслідок антиноцецептивного дефіциту, адже компонент R2 нМР модулює не лише сегментарні, а і супрасегментарні механізми.

По-друге, ми спостерігали достовірні відмінності параметрів компоненту R2 нМР у пацієнтів з ЕМ та АО. Відмічалося полегшення (фасилітація) в трійчастій ноцицептивній обробці, про що свідчили зменшення середньої латентності та підвищення середньої амплітуди компоненту R2 нМР саме у пацієнтів з ЕМ та АО в порівнянні з ЕМ та НМТ. Фасилітація трійчастої ноцицептивної обробки ймовірно пов´язана з мігрень-специфічною гіперзбудливістю на рівні стовбура мозку, яка у пацієнтів із АО найбільш виражена, створюючи передумови для розвитку більш частих мігренозних пароксизмів. Нейрофізіологічні реакції на

епізодичний ГБ спочатку мають адаптивний характер і є фізіологічними, але згодом стають дезадаптивними і патологічними, і врешті-решт створюють порочне коло, що призводить до розвитку хронічного ГБ. Цей процес еволюції ГБ пов'язаний з нейронною пластичністю збудливості мозку, біохімічними, функціональними і навіть структурними змінами. Таким чином, можна стверджувати, що АО саме через вищенаведені нейрофізіологічні особливості, є одним з факторів, що сприяє хронізації мігрені.

По-третє, цікавою нейрофізіологічною особливістю пацієнтів з ЕМ та АО стала відсутність дефіциту габітуаціїї в міжіктальних фазах. Цей феномен, за даними літератури [205, 206], притаманний більшості пацієнтів з ЕМ і може представляти собою базову проблему сприймання та обробки сенсорної інформації у пацієнтів, що страждають на мігрень [109]. Навпаки, явище габітуації, що спостерігалось в міжіктальні періоди ЕМ у пацієнтів з АО, характерне для ХМ або іктальних періодів ЕМ. Ймовірно, ці зміни у звиканні можуть бути пов'язані з переходом від ЕМ до ХМ у пацієнтів з АО.

Ми виявили, що наявність таких продромальних симптомів мігрені, як «підвищення апетиту» та «зміни смакових уподобань» у поєднаній когорті пацієнтів з АО (ЕМ та ХМ) асоціюються з достовірними змінами нейрофізіологічних показників нМР, а саме – з меншою латентністю та більшою тривалістю компонента R2. Це спостереження доводить, що дисфункції в стовбурі мозку і ядрах гіпоталамуса [80], які зазвичай модулюють або управляють сенсорними входами можуть призвести до активації сприйняття сенсорних систем, більшої чутливості до індивідуальних тригерів, почастішанню мігренозних нападів і, в кінцевому підсумку хронізації захворювання.

Нами виявлені достовірні позитивні кореляційні зв’язки між інтенсивністю ША та латентністю і амплітудою компоненту R2 нМР в міжіктальні періоди мігрені у всіх досліджуваних групах, що доводить досить тісний зв’язок між клінічними та нейрофізіологічними маркерами центральної сенситизації та надійності використання опитувальника ASC-12 для ідентифікації ША, як клінічного маркера

центральної сенситизації та предиктора хронізації мігрені. Особливої уваги заслуговує наявність кореляційних зв'язків між інтенсивністю ША та тривалістю компоненту R2 нМР, що виявлена лише в групі ЕМ та АО. Цей факт потребує подальшого детального вивчення задля перевірки надійності використання його, як нейрофізіологічного маркера хронізації мігрені саме у осіб з АО.

Це дослідження дало електрофізіологічні докази того, що ноцицептивні шляхи стовбура мозку можуть бути по особливому змінені у пацієнтів з мігренню та АО. Ймовірно, дисметаболічні та імуно-запальні процеси, що спостерігаються у пацієнтів із АО, впливають на нормальну сенсорну обробку шкідливих та нешкідливих стимулів на рівні стовбура головного мозку та надсегментарних структур, сприяючи процесам сенситизації та швидкої хронізації мігрені.

ВИСНОВКИ

У дисертації наводиться нове вирішення науково-практичної проблеми щодо оптимізації діагностики та обґрунтування шляхів попередження хронізації мігрені у пацієнтів з абдомінальним ожирінням на основі вивчення соціально-демографічних, клінічних та нейрофізіологічних характеристик.

1. У пацієнтів з абдмінальним ожирінням порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла мігрень асоціюється з певними соціально-демографічними та клінічними особливостями.

У пацієнтів з абдомінальним ожирінням епізодична мігрень характеризується достовірно ($p<0,05$) подовженими в часі та більш інтенсивними (за шкалою ВАШ) нападами ГБ, достовірно ($p<0,05$) більш частою присутністю субклінічних депресивних та тривожних розладів (за шкалою HADS). У пацієнтів з абдомінальним ожирінням хронічна мігрень характеризується достовірно ($p<0,05$) меншим віком пацієнтів, меншою тривалістю захворювання та більшою залежністю від знеболюючих препаратів (згідно опитувальника LDQ). При наявності абдомінального ожиріння перебіг мігрені супроводжується достовірно ($p<0,05$) більш вираженою дезадаптацією пацієнтів (згідно шкали MIDAS).

2. У пацієнтів з абдмінальним ожирінням порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла спостерігаються певні особливості продромальної фази мігрені. У пацієнтів з абдмінальним ожирінням незалежно від типу мігрені фіксується достовірне ($p<0,05$) збільшення кількості продромальних симптомів мігрені за рахунок збільшення ймовірності розвитку таких симптомів, як «зміна смакових уподобань» та «підвищення апетиту». У пацієнтів з абдмінальним ожирінням інтенсивність «змін смакових уподобань» та «підвищення апетиту» в продромальну фазу мають достовірні ($p<0,05$) прямі кореляції з тривалістю в часі та інтенсивністю (за ВАШ) нападів ГБ, з інтенсивністю шкірної алодинії (за опитувальником ASC-12) та зі ступенем дезадаптації пацієнтів (за шкалою

MIDAS).

3. Шкірна алодинія (за опитувальником ASC-12) зустрічається у 80% пацієнтів з мігренню. У пацієнтів з мігренню, наявність шкірної алодинії має достовірні ($p<0,05$) прямі асоціації з частотою субклінічних тривожних і депресивних розладів (за шкалою HADS), з тривалістю в часі та інтенсивністю (за шкалою ВАШ) нападів головного болю, а також достовірні ($p<0,05$) негативні асоціації з тривалістю існування мігрені.

У пацієнтів з абдомінальним ожирінням, порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла, епізодична мігрень характеризується достовірно ($p<0,05$) збільшеним ризиком виникнення та достовірно ($p<0,05$) вищими показниками інтенсивності термічної і динамічної шкірної алодинії.

4. У пацієнтів з абдомінальним ожирінням, порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла, мігрень асоціюється з певними нейрофізіологічними особливостями ноцицептивного тригемінального шляху в міжіктальні періоди мігрені.

У пацієнтів з абдомінальним ожирінням епізодична мігрень характеризується достовірним ($p<0,05$) зниженням больових порогів, достовірним ($p<0,05$) зниженням латентності компоненту R2 нМР, достовірним ($p<0,05$) підвищенням амплітуди компоненту R2 нМР та достовірним ($p<0,05$) зниженням індексу габітуаціїї.

У пацієнтів з абдомінальним ожирінням наявність «змін смакових уподобань» та «підвищення апетиту» в продромальну фазу мігрені асоціюється з достовірно ($p<0,05$) зменшеними показниками латентності та збільшеними показниками тривалості компоненту R2 нМР.

5. Наявність абдомінального ожиріння у пацієнтів з мігренню потребує корекції та чіткого контролю над абдомінальним ожирінням, як патогенетично обґрунтованим фактором ризику хронізації захворювання. Необхідно враховувати продромальну симптоматику у вигляді змін харчової поведінки у пацієнтів з абдомінальним ожирінням.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕДАЦІЇ

1. Пацієнти з мігренню, що страждають на абдомінальне ожиріння, є групою підвищеного ризику швидкої хронізації захворювання і потребують посиленого лікарського моніторингу і ранніх превентивних заходів задля її попередження.
2. Пацієнтам з мігренню та абдомінальним ожирінням необхідна своєчасна діагностика та корекція субклінічних тривожних та депресивних розладів, що покращить відповідь на лікування головного болю, підвищить ймовірність досягнення ремісії, попередить швидку хронізацію захворювання.
3. Пацієнтам з мігренню та абдомінальним ожирінням обов'язкове дослідження шкірної алодинії за допомогою простого, кількісного інструменту (12-ASC). При діагностиці тяжкої шкірної алодинії розглядати дану групу пацієнтів, як кандидатів на ранню профілактичну терапію задля попередження тяжкого ступеня дезадаптації та швидкої хронізації.
4. Навчання і роз'яснення симптоматики продрома мігрені у вигляді розладів харчової поведінки серед пацієнтів з абдомінальним ожирінням дозволить:
   - мінімізувати індивідуальні тригери (пропуск прийому їжі, депривація сну, алкоголь і т.д);
   - вчасно прийняти протимігренозний препарат, що забезпечить його найвищу ефективність;
   - адаптуватися до менш інтенсивних фізичних та розумових навантажень для іншої частини дня, щоб уникнути погіршення симптомів самої фази головного болю мігрені;

5. Враховуючи високу частоту середнього ступеню залежності від знеболюючих (LDQ) серед пацієнтів з мігренню та абдомінальним ожирінням, запроваджувати нефармакологічні методи лікування (зміна способу життя, релаксація та когнітивно-поведінкова терапія та ін.), а також оптимізувати контроль над прийомом абортивних ліків від мігрені.
6. Застосовувати неінвазивні методи нейромодуляції (транскраніальну магнітну стимуляцію, електричну стимуляцію трійчастого та блукаючого нервів) з метою профілактики і купування мігренозних пароксизмів у пацієнтів з мігренню та абдомінальним ожирінням і впровадити їх розробку і використання в Україні.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, Buse DC, Kawata AK, Manack A, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). Cephalalgia. 2011 Feb;31(3):301–15.
2. Lanteri-Minet M. Economic burden and costs of chronic migraine. Curr Pain Headache Rep. 2014 Jan;18(1):385.
3. Burch R, Rizzoli P, Loder E. The Prevalence and Impact of Migraine and Severe Headache in the United States: Figures and Trends From Government Health Studies. Headache. 2018 Apr;58(4):496–505.
4. Leonardi M, Raggi A. A narrative review on the burden of migraine: when the burden is the impact on people's life. J Headache Pain. 2019 Apr;20(1):41.
5. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017 Sep 16;390(10100):1211–59.
6. Feigin VL, Abajobir AA, Abate KH, Abd-Allah F, Abdulle AM, Abera SF, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Neurol. 2017;16(11):877–97.
7. Schulte LH, Jürgens TP, May A. Photo-, osmo- and phonophobia in the premonitory phase of migraine: mistaking symptoms for triggers? J Headache Pain. 2015;16(1):1–5.
8. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018 Jan;38(1):1–211.
9. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. 2013 Jul;33(9):629–808.

10. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. Headache. 2008 Sep;48(8):1157–68.
11. Bigal ME, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. Headache. 2008;48(1):7–15.
12. Aurora SK, Barrodale PM, Tipton RL, Khodavirdi A. Brainstem dysfunction in chronic migraine as evidenced by neurophysiological and positron emission tomography studies. Headache. 2007;47(7):996–7.
13. Bigal ME, Lipton RB. Clinical course in migraine: conceptualizing migraine transformation. Neurology. 2008 Sep;71(11):848–55.
14. Burstein R, Jakubowski M. Analgesic triptan action in an animal model of intracranial pain: a race against the development of central sensitization. Ann Neurol. 2004 Jan;55(1):27–36.
15. Cooke L, Eliasziw M, Becker WJ. Cutaneous allodynia in transformed migraine patients. Headache. 2007 Apr;47(4):531–9.
16. Kruit MC, Launer LJ, Overbosch J, van Buchem MA, Ferrari MD. Iron accumulation in deep brain nuclei in migraine: a population-based magnetic resonance imaging study. Cephalalgia. 2009 Mar;29(3):351–9.
17. Reuter U, Bolay H, Jansen-Olesen I, Chiarugi A, Sanchez del Rio M, Letourneau R, et al. Delayed inflammation in rat meninges: implications for migraine pathophysiology. Brain. 2001 Dec;124(Pt 12):2490–502.
18. Strassman AM, Raymond SA, Burstein R. Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. Nature. 1996 Dec;384(6609):560–4.
19. Mathew NT. Pathophysiology of chronic migraine and mode of action of preventive medications. Headache. 2011;51 Suppl 2:84–92.
20. Lipton RB. Tracing transformation: chronic migraine classification, progression, and epidemiology. Neurology. 2009 Feb;72(5 Suppl):S3-7.

21. Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, Fritsche G, Eikermann A, et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. Neurology. 2004 Mar;62(5):788–90.
22. May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. Nat Rev Neurol. 2016 Aug;12(8):455–64.
23. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2014 Aug;384(9945):766–81.
24. Stevens GA, Singh GM, Lu Y, Danaei G, Lin JK, Finucane MM, et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. Popul Health Metr. 2012;10(1):22.
25. Kelly T, Yang W, Chen C-S, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. Int J Obes (Lond). 2008 Sep;32(9):1431–7.
26. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. Int J Obes Relat Metab Disord. 1998 Dec;22(12):1145–58.
27. Dominguez C, Vieites-Prado A, Perez-Mato M, Sobrino T, Rodriguez-Osorio X, Lopez A, et al. Role of adipocytokines in the pathophysiology of migraine: A cross-sectional study. Cephalalgia. 2018 Apr;38(5):904–11.
28. Sachdev A, Marmura MJ. Metabolic syndrome and migraine. Front Neurol. 2012;3:161.
29. Zeyda M, Stulnig TM. Obesity, inflammation, and insulin resistance –a mini-review. Gerontology. 2009;55(4):379–86.
30. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. Pain. 2011 Mar;152 (3 Suppl):S2-15.
31. Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Reed ML, Buse D, Serrano D, et al. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: a population study. Neurology. 2008 Apr;70(17):1525–33.
32. Aguggia M. Allodynia and migraine. Neurol Sci. 2012 May;33 Suppl 1:S9-11.

33. Filatova E, Latysheva N, Kurenkov A. Evidence of persistent central sensitization in chronic headaches: A multi-method study. J Headache Pain. 2008;9(5):295–300.
34. Kaube H, Katsarava Z, Przywara S, Drepper J, Ellrich J, Diener H-C. Acute migraine headache: possible sensitization of neurons in the spinal trigeminal nucleus? Neurology. 2002 Apr;58(8):1234–8.
35. Ellrich J. Brain Stem Reflexes: Probing Human Trigeminal Nociception. News Physiol Sci. 2000 Apr;15:94–7.
36. Steiner TJ, Scher AI, Stewart WF, Kolodner K, Liberman J, Lipton RB. The prevalence and disability burden of adult migraine in England and their relationships to age, gender and ethnicity. Cephalalgia. 2003 Sep;23(7):519–27.
37. Buse DC, Loder EW, Gorman JA, Stewart WF, Reed ML, Fanning KM, et al. Sex differences in the prevalence, symptoms, and associated features of migraine, probable migraine and other severe headache: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. Headache. 2013 Sep;53(8):1278–99.
38. Goldstein M, Chen TC. The epidemiology of disabling headache. Adv Neurol. 1982;33:377–90.
39. Clarke CE, MacMillan L, Sondhi S, Wells NE. Economic and social impact of migraine. QJM. 1996 Jan;89(1):77–84.
40. Fishman P, Black L. Indirect costs of migraine in a managed care population. Cephalalgia. 1999 Jan;19(1):50–7; discussion 1.
41. Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010 Apr;81(4):428–32.
42. Messali A, Sanderson JC, Blumenfeld AM, Goadsby PJ, Buse DC, Varon SF, et al. Direct and Indirect Costs of Chronic and Episodic Migraine in the United States: A Web-Based Survey. Headache. 2016 Feb;56(2):306–22.
43. Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. Cephalalgia. 2007 Mar;27(3):193–210.

44. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012 Dec 15;380(9859):2163–96.

45. Hawkins K, Wang S, Rupnow M. Direct cost burden among insured US employees with migraine. Headache. 2008 Apr;48(4):553–63.

46. Peres MFP, Mercante JPP, Tobo PR, Kamei H, Bigal ME. Anxiety and depression symptoms and migraine: a symptom-based approach research. J Headache Pain. 2017 Dec;18(1):37.

47. Bigal ME, Lipton RB. Modifiable risk factors for migraine progression. Headache. 2006 Oct;46(9):1334–43.

48. Becker WJ. The Diagnosis and Management of Chronic Migraine in Primary Care. Headache. 2017 Oct;57(9):1471–81.

49. Guitera V, Munoz P, Castillo J, Pascual J. Transformed migraine: a proposal for the modification of its diagnostic criteria based on recent epidemiological data. Cephalalgia. 1999 Dec;19(10):847–50.

50. Bigal ME, Lipton RB. The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine. Neurol Clin. 2009 May;27(2):321–34.

51. Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. Headache. 2015 Mar;55 Suppl 2:103-22; quiz 123-6.

52. Di Lorenzo C, Di Lorenzo G, Sances G, Ghiotto N, Guaschino E, Grieco GS, et al. Drug consumption in medication overuse headache is influenced by brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism. J Headache Pain. 2009 Oct;10(5):349–55.

53. Scher AI, Midgette LA, Lipton RB. Risk factors for headache chronification. Headache. 2008 Jan;48(1):16–25.

54. Le H, Tfelt-Hansen P, Skytthe A, Kyvik KO, Olesen J. Association between migraine, lifestyle and socioeconomic factors: a population-based cross-sectional study. J Headache Pain. 2011 Apr;12(2):157–72.

55. Ornello R, Ripa P, Pistoia F, Degan D, Tiseo C, Carolei A, et al. Migraine and body mass index categories: a systematic review and meta-analysis of observational studies. J Headache Pain. 2015;16:27.

56. Odegard SS, Engstrom M, Sand T, Stovner LJ, Zwart J-A, Hagen K. Associations between sleep disturbance and primary headaches: the third Nord-Trondelag Health Study. J Headache Pain. 2010 Jun;11(3):197–206.

57. Rains JC, Poceta JS. Headache and sleep disorders: review and clinical implications for headache management. Headache. 2006 Oct;46(9):1344–63.

58. Rossi P, Jensen R, Nappi G, Allena M. A narrative review on the management of medication overuse headache: the steep road from experience to evidence. J Headache Pain. 2009 Dec;10(6):407–17.

59. Hagen K, Thoresen K, Stovner LJ, Zwart J-A. High dietary caffeine consumption is associated with a modest increase in headache prevalence: results from the Head-HUNT Study. J Headache Pain. 2009 Jun;10(3):153–9.

60. Yokoyama M, Yokoyama T, Funazu K, Yamashita T, Kondo S, Hosoai H, et al. Associations between headache and stress, alcohol drinking, exercise, sleep, and comorbid health conditions in a Japanese population. J Headache Pain. 2009 Jun;10(3):177–85.

61. Leistad RB, Nilsen KB, Stovner LJ, Westgaard RH, Rø M, Sand T. Similarities in stress physiology among patients with chronic pain and headache disorders: evidence for a common pathophysiological mechanism? J Headache Pain. 2008 Jun;9(3):165–75.

62. Antonaci F, Nappi G, Galli F, Manzoni GC, Calabresi P, Costa A. Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical findings. J Headache Pain. 2011 Apr;12(2):115–25.

63. Mercante JPP, Peres MFP, Bernik MA. Primary headaches in patients with generalized anxiety disorder. J Headache Pain. 2011 Jun;12(3):331–8.

64. Prakash S, Mehta NC, Dabhi AS, Lakhani O, Khilari M, Shah ND. The prevalence of headache may be related with the latitude: a possible role of Vitamin D insufficiency? J Headache Pain. 2010 Aug;11(4):301–7.

65. Katic BJ, Golden W, Cady RK, Hu XH. GERD prevalence in migraine patients and the implication for acute migraine treatment. J Headache Pain. 2009 Feb;10(1):35–43.

66. Rainero I, Rubino E, Gallone S, Fenoglio P, Picci R, Giobbe L, et al. Evidence for an association between migraine and the hypocretin receptor 1 gene. J Headache Pain. 2011 Apr;12(2):193–9.

67. Ashina S, Serrano D, Lipton RB, Maizels M, Manack AN, Turkel CC, et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. J Headache Pain. 2012 Nov;13(8):615–24.

68. Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? Headache. 2001;41(7):629–37.

69. Levy D, Strassman AM. Distinct sensitizing effects of the cAMP-PKA second messenger cascade on rat dural mechanonociceptors. J Physiol. 2002 Jan;538(Pt 2):483–93.

70. Obreja O, Schmelz M, Poole S, Kress M. Interleukin-6 in combination with its soluble IL-6 receptor sensitises rat skin nociceptors to heat, in vivo. Pain. 2002 Mar;96(1–2):57–62.

71. Sachs D, Cunha FQ, Poole S, Ferreira SH. Tumour necrosis factor-alpha, interleukin-1beta and interleukin-8 induce persistent mechanical nociceptor hypersensitivity. Pain. 2002 Mar;96(1–2):89–97.

72. Russo A, Coppola G, Pierelli F, Parisi V, Silvestro M, Tessitore A, et al. Pain Perception and Migraine. Front Neurol. 2018;9:576.

73. Kitaj MB, Klink M. Pain thresholds in daily transformed migraine versus episodic migraine headache patients. Headache. 2005 Sep;45(8):992–8.

74. Coppola G, Schoenen J. Cortical excitability in chronic migraine. Curr Pain Headache Rep. 2012 Feb;16(1):93–100.

75. Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Bajwa ZH, Ransil BI, Cutrer FM, Sottile A, et al. 2003 Wolff Award: Possible parasympathetic contributions to peripheral and central sensitization during migraine. Headache. 2003;43(7):704–14.

76. Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack Clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. Brain. 2000 Aug;123 (Pt 8):1703–9.

77. Aguggia M, Saracco MG, Cavallini M, Bussone G, Cortelli P. Sensitization and pain. Neurol Sci. 2013 May;34 Suppl 1:S37–40.

78. Andreou A. Involvement of kainate glutamate receptors in the modulation of neuronal transmission in brain areas involved in migraine pathophysiology [dissertation]. London: University College London; 2009. 304 p.

79. Burstein R, Jakubowski M, Garcia-Nicas E, Kainz V, Bajwa Z, Hargreaves R, et al. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. Ann Neurol. 2010 Jul;68(1):81–91.

80. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. J Pain. 2009 Sep;10(9):895–926.

81. Dodick D, Silberstein S. Central sensitization theory of migraine: clinical implications. Headache. 2006 Nov;46 Suppl 4:S182-91.

82. Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Reed ML, Buse D, Serrano D, et al. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: A population study. Neurology. 2008;70(17):1525–33.

83. Lipton RB, Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Silberstein S, Reed ML, et al. Cutaneous allodynia in the migraine population. Ann Neurol. 2008 Feb;63(2):148–58.

84. Landy SH, McGinnis JE, McDonald SA. Clarification of developing and established clinical allodynia and pain-free outcomes. Headache. 2007 Feb;47(2):247–52.

85. Benarroch EE. Pain-autonomic interactions. Neurol Sci. 2006 May;27 Suppl 2:S130-3.

86. Schurks M, Diener H-C. Migraine, allodynia, and implications for treatment. Eur J Neurol. 2008 Dec;15(12):1279–85.

87. Edelmayer RM, Vanderah TW, Majuta L, Zhang E-T, Fioravanti B, De Felice M, et al. Medullary pain facilitating neurons mediate allodynia in headache-related pain. Ann Neurol. 2009 Feb;65(2):184–93.

88. Goadsby PJ. Neurovascular headache and a midbrain vascular malformation: evidence for a role of the brainstem in chronic migraine. Cephalalgia. 2002 Mar;22(2):107–11.

89. Goadsby PJ, Charbit AR, Andreou AP, Akerman S, Holland PR. Neurobiology of migraine. Neuroscience. 2009 Jun;161(2):327–41.

90. Goadsby PJ. Migraine, allodynia, sensitisation and all of that. Eur Neurol. 2005;53 Suppl 1:10–6.

91. Tietjen GE, Brandes JL, Peterlin BL, Eloff A, Dafer RM, Stein MR, et al. Allodynia in migraine: association with comorbid pain conditions. Headache. 2009 Oct;49(9):1333–44.

92. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. Ann Neurol. 2000;47(5):614–24.

93. Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. Ann Neurol. 2004 Jan;55(1):19–26.

94. Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. Brain. 2000 Aug;123 (Pt 8):1703–9.

95. Woolf CJ, Wall PD. Relative effectiveness of C primary afferent fibers of different origins in evoking a prolonged facilitation of the flexor reflex in the rat. J Neurosci. 1986 May;6(5):1433–42.

96. Jakubowski M, Silberstein S, Ashkenazi A, Burstein R. Can allodynic migraine patients be identified interictally using a questionnaire? Neurology. 2005 Nov;65(9):1419–22.

97. Pitcher GM, Henry JL. Cellular mechanisms of hyperalgesia and spontaneous pain in a spinalized rat model of peripheral neuropathy: changes in myelinated afferent inputs implicated. Eur J Neurosci. 2000 Jun;12(6):2006–20.

98. Seo J-G, Park S-P. Clinical significance of sensory hypersensitivities in migraine patients: does allodynia have a priority on it? Neurol Sci. 2019 Feb;40(2):393–8.

99. Louter MA, Bosker JE, Van Oosterhout WPJ, Van Zwet EW, Zitman FG, Ferrari MD, et al. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. Brain. 2013;136(11):3489–96.

100. Lipton RB, Munjal S, Buse DC, Bennett A, Fanning KM, Burstein R, et al. Allodynia Is Associated With Initial and Sustained Response to Acute Migraine Treatment: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. Headache. 2017 Jul;57(7):1026–40.

101. Misra UK, Kalita J, Bhoi SK. Allodynia in migraine: clinical observation and role of prophylactic therapy. Clin J Pain. 2013 Jul;29(7):577–82.

102. Filatova E, Latysheva N, Kurenkov A. Evidence of persistent central sensitization in chronic headaches: a multi-method study. J Headache Pain. 2008 Oct;9(5):295–300.

103. Kaube H, Katsarava Z, Kaufer T, Diener H, Ellrich J. A new method to increase nociception specificity of the human blink reflex. Clin Neurophysiol. 2000 Mar;111(3):413–6.

104. Marin JCA, Gantenbein AR, Paemeleire K, Kaube H, Goadsby PJ. Nociception-specific blink reflex: pharmacology in healthy volunteers. J Headache Pain. 2015;16:87.

105. Coppola G, Iacovelli E, Bracaglia M, Serrao M, Di Lorenzo C, Pierelli F. Electrophysiological correlates of episodic migraine chronification: evidence for thalamic involvement. J Headache Pain. 2013;14(1):76.

106. Katsarava Z, Lehnerdt G, Duda B, Ellrich J, Diener HC, Kaube H. Sensitization of trigeminal nociception specific for migraine but not pain of sinusitis. Neurology. 2002 Nov;59(9):1450–3.

107. Holle D, Gaul C, Krebs S, Naegel S, Diener H-C, Kaube H, et al. Nociceptive blink reflex and pain-related evoked potentials in hypnic headache. Cephalalgia. 2011 Aug;31(11):1181–8.

108. Katsarava Z, Limmroth V, Baykal O, Akguen D, Diener H-C, Kaube H. Differences of anti-nociceptive mechanisms of migraine drugs on the trigeminal pain processing during and outside acute migraine attacks. Cephalalgia. 2004 Aug;24(8):657–62.

109. Di Clemente L, Coppola G, Magis D, Fumal A, De Pasqua V, Di Piero V, et al. Interictal habituation deficit of the nociceptive blink reflex: an endophenotypic marker for presymptomatic migraine? Brain. 2007 Mar;130(Pt 3):765–70.

110. Glanzman DL. Habituation in Aplysia: the Cheshire cat of neurobiology. Neurobiol Learn Mem. 2009 Sep;92(2):147–54.

111. Ferraro D, Vollono C, Miliucci R, Virdis D, De Armas L, Pazzaglia C, et al. Habituation to Pain in "Medication Overuse Headache": A CO2 Laser-Evoked Potential Study. Headache. 2012 May;52(5):792–807.

112. Lai T-H, Protsenko E, Cheng Y-C, Loggia ML, Coppola G, Chen W-T. Neural plasticity in common forms of chronic headaches. Neural Plast. 2015;2015:205985.

113. Sandor PS, Afra J, Ambrosini A, Schoenen J. Prophylactic treatment of migraine with beta-blockers and riboflavin: differential effects on the intensity dependence of auditory evoked cortical potentials. Headache. 2000 Jan;40(1):30–5.

114. de Tommaso M, Guido M, Sardaro M, Serpino C, Vecchio E, De Stefano G, et al. Effects of topiramate and levetiracetam vs placebo on habituation of contingent negative variation in migraine patients. Neurosci Lett. 2008 Sep;442(2):81–5.

115. Meyer B, Keller A, Wöhlbier H-G, Overath CH, Müller B, Kropp P. Progressive muscle relaxation reduces migraine frequency and normalizes amplitudes of contingent negative variation (CNV). J Headache Pain. 2016;17:37.

116. Obesity Classification [Internet]. World Obesity Federation [cited 2020 Nov 6]. Available from: https://www.worldobesity.org/about/about-obesity/obesity-classification

117. Overweight and Obesity [Internet]. National Heart, Lung, and Blood Institute [cited 2020 Nov 6]. Available from: https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/overweight-and-obesity

118. Артеменко АС. Підліткове ожиріння як фактор ризику низки захворювань. Медсестринство. 2018;3:27–9.

119. van Dongen RM, Zielman R, Noga M, Dekkers OM, Hankemeier T, van den Maagdenberg AM, et al. Migraine biomarkers in cerebrospinal fluid: A systematic review and meta-analysis. Cephalalgia. 2017 Jan;37(1):49–63.

120. Rozen T, Swidan SZ. Elevation of CSF tumor necrosis factor alpha levels in new daily persistent headache and treatment refractory chronic migraine. Headache. 2007;47(7):1050–5.

121. Lippi G, Meschi T, Mattiuzzi C, Borghi L, Targher G. Adiponectin and migraine: systematic review of clinical evidence. Neurol Sci. 2014 Aug;35(8):1167–71.

122. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. Pain. 2003 Nov;106(1–2):81–9.

123. Ford ES, Li C, Pearson WS, Zhao G, Strine TW, Mokdad AH. Body mass index and headaches: findings from a national sample of US adults. Cephalalgia. 2008 Dec;28(12):1270–6.

124. Mattsson P. Migraine headache and obesity in women aged 40-74 years: a population-based study. Cephalalgia. 2007 Aug;27(8):877–80.

125. Peterlin BL, Rosso AL, Rapoport AM, Scher AI. Obesity and migraine: the effect of age, gender and adipose tissue distribution. Headache. 2010 Jan;50(1):52–62.

126. Peterlin BL, Rosso AL, Williams MA, Rosenberg JR, Haythornthwaite JA, Merikangas KR, et al. Episodic migraine and obesity and the influence of age, race, and sex. Neurology. 2013 Oct;81(15):1314–21.

127. Vo M, Ainalem A, Qiu C, Peterlin BL, Aurora SK, Williams MA. Body mass index and adult weight gain among reproductive age women with migraine. Headache. 2011 Apr;51(4):559–69.

128. Bigal ME, Lipton RB. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. Neurology. 2006 Jul;67(2):252–7.

129. Robberstad L, Dyb G, Hagen K, Stovner LJ, Holmen TL, Zwart J-A. An unfavorable lifestyle and recurrent headaches among adolescents: the HUNT study. Neurology. 2010 Aug;75(8):712–7.

130. Bigal ME, Lipton RB. Putative mechanisms of the relationship between obesity and migraine progression. Curr Pain Headache Rep. 2008 Jun;12(3):207–12.

131. Munakata J, Hazard E, Serrano D, Klingman D, Rupnow MFT, Tierce J, et al. Economic burden of transformed migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. Headache. 2009 Apr;49(4):498–508.

132. Gaul C, Visscher CM, Bhola R, Sorbi MJ, Galli F, Rasmussen A V, et al. Team players against headache: multidisciplinary treatment of primary headaches and medication overuse headache. J Headache Pain. 2011 Oct;12(5):511–9.

133. Schaefer SM, Gottschalk CH, Jabbari B. Treatment of Chronic Migraine with Focus on Botulinum Neurotoxins. Toxins (Basel). 2015 Jul;7(7):2615–28.

134. Negro A, D'Alonzo L, Martelletti P. Chronic migraine: comorbidities, risk factors, and rehabilitation. Intern Emerg Med. 2010 Oct;5 Suppl 1:S13-9.

135. Bigal ME, Lipton RB. When migraine progresses: transformed or chronic migraine. Expert Rev Neurother. 2006 Mar;6(3):297–306.

136. Bigal ME, Lipton RB. Excessive acute migraine medication use and migraine progression. Neurology. 2008 Nov;71(22):1821–8.

137. Bigal ME, Lipton RB. Overuse of acute migraine medications and migraine chronification. Curr Pain Headache Rep. 2009 Aug;13(4):301–7.

138. Weatherall MW. The diagnosis and treatment of chronic migraine. Ther Adv Chronic Dis. 2015;6(3):115–23.

139. Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. Headache. 2015 Mar;55 Suppl 2:103–6.

140. Peterlin BL, Calhoun AH, Siegel S, Mathew NT. Rational combination therapy in refractory migraine. Headache. 2008 Jun;48(6):805–19.

141. Diener H-C, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia. 2007 Jul;27(7):814–23.

142. Diener H-C, Dodick DW, Goadsby PJ, Bigal ME, Bussone G, Silberstein SD, et al. Utility of topiramate for the treatment of patients with chronic migraine in the presence or absence of acute medication overuse. Cephalalgia. 2009 Oct;29(10):1021–7.

143. Dodick DW, Silberstein S, Saper J, Freitag FG, Cady RK, Rapoport AM, et al. The impact of topiramate on health-related quality of life indicators in chronic migraine. Headache. 2007;47(10):1398–408.

144. Lipton RB, Silberstein S, Dodick D, Cady R, Freitag F, Mathew N, et al. Topiramate intervention to prevent transformation of episodic migraine: The topiramate INTREPID study. Cephalalgia. 2011;31(1):18–30.

145. Bartolini M, Silvestrini M, Taffi R, Lanciotti C, Luconi R, Capecci M, et al. Efficacy of topiramate and valproate in chronic migraine. Clin Neuropharmacol. 2005;28(6):277–9.

146. Naegel S, Obermann M. Topiramate in the prevention and treatment of migraine: efficacy, safety and patient preference. Neuropsychiatr Dis Treat. 2010;6:17–28.

147. Silberstein SD. Topiramate in migraine prevention: a 2016 perspective. Headache. 2017 Jan;57(1):165–78.

148. Akerman S, Goadsby PJ. Topiramate inhibits cortical spreading depression in rat and cat: impact in migraine aura. Neuroreport. 2005 Aug;16(12):1383–7.

149. Ruiz L, Ferrandi D. Topiramate in migraine progression. J Headache Pain. 2009;10(6):419–22.

150. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache. 2007 Feb;47(2):170–80.

151. Farinelli I, De Filippis S, Coloprisco G, Missori S, Martelletti P. Future drugs for migraine. Intern Emerg Med. 2009 Oct;4(5):367–73.

152. Lainez MJA, Freitag FG, Pfeil J, Ascher S, Olson WH, Schwalen S. Time course of adverse events most commonly associated with topiramate for migraine prevention. Eur J Neurol. 2007 Aug;14(8):900–6.

153. Pascual J, Rivas MT, Leira R. Testing the combination beta-blocker plus topiramate in refractory migraine. Acta Neurol Scand. 2007 Feb;115(2):81–3.

154. D'Amico D. Pharmacological prophylaxis of chronic migraine: a review of double-blind placebo-controlled trials. Neurol Sci. 2010 Jun;31 Suppl 1:S23-8.

155. Do TP, Hvedstrup J, Schytz HW. Botulinum toxin: A review of the mode of action in migraine. Acta Neurol Scand. 2018 May;137(5):442–51.

156. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. Cephalalgia. 2010 Jul;30(7):793–803.

157. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. Headache. 2010 Jun;50(6):921–36.

158. Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, DeGryse RE, Adams AM, Diener H-C. Early onset of effect of onabotulinumtoxinA for chronic migraine treatment: Analysis of PREEMPT data. Cephalalgia. 2019 Jul;39(8):945–56.

159. Wong HT, Khalil M, Ahmed F. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine during pregnancy: a real world experience on 45 patients. J Headache Pain. 2020 Oct 29;21(1):129.

160. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, Comella CL, Green MW, Gronseth GS, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2016 May;86(19):1818–26.

161. Wrobel Goldberg S, Silberstein SD. Targeting CGRP: a new era for migraine treatment. CNS Drugs. 2015 Jun;29(6):443–52.

162. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. N Engl J Med. 2017 Nov;377(22):2113–22.

163. Bigal ME, Walter S, Rapoport AM. Fremanezumab as a preventive treatment for episodic and chronic migraine. Expert Rev Neurother. 2019 Aug;19(8):719–28.

164. Goadsby PJ, Schoenen J, Ferrari MD, Silberstein SD, Dodick D. Towards a definition of intractable headache for use in clinical practice and trials. Cephalalgia. 2006 Sep;26(9):1168–70.

165. Bond DS, Vithiananthan S, Nash JM, Thomas JG, Wing RR. Improvement of migraine headaches in severely obese patients after bariatric surgery. Neurology. 2011 Mar;76(13):1135–8.

166. Novack V, Fuchs L, Lantsberg L, Kama S, Lahoud U, Horev A, et al. Changes in headache frequency in premenopausal obese women with migraine after bariatric surgery: a case series. Cephalalgia. 2011 Oct;31(13):1336–42.

167. Gunay Y, Jamal M, Capper A, Eid A, Heitshusen D, Samuel I. Roux-en-Y gastric bypass achieves substantial resolution of migraine headache in the severely obese: 9-year experience in 81 patients. Surg Obes Relat Dis. 2013 Jan-Feb;9(1):55–62.

168. Wober C, Brannath W, Schmidt K, Kapitan M, Rudel E, Wessely P, et al. Prospective analysis of factors related to migraine attacks: the PAMINA study. Cephalalgia. 2007 Apr;27(4):304–14.

169. Haque B, Rahman KM, Hoque A, Hasan ATMH, Chowdhury RN, Khan SU, et al. Precipitating and relieving factors of migraine versus tension type headache. BMC Neurol. 2012 Aug 25;12:82.

170. Dittrich SM, Gunther V, Franz G, Burtscher M, Holzner B, Kopp M. Aerobic exercise with relaxation: influence on pain and psychological ell-being in female migraine patients. Clin J Sport Med. 2008 Jul;18(4):363–5.

171. Varkey E, Cider A, Carlsson J, Linde M. A study to evaluate the feasibility of an aerobic exercise program in patients with migraine. Headache. 2009 Apr;49(4):563–70.

172. Darabaneanu S, Overath CH, Rubin D, Luthje S, Sye W, Niederberger U, et al. Aerobic exercise as a therapy option for migraine: a pilot study. Int J Sports Med. 2011 Jun;32(6):455–60.

173. Verrotti A, Agostinelli S, D'Egidio C, Di Fonzo A, Carotenuto M, Parisi P, et al. Impact of a weight loss program on migraine in obese adolescents. Eur J Neurol. 2013 Feb;20(2):394–7.

174. Lemstra M, Stewart B, Olszynski WP. Effectiveness of multidisciplinary intervention in the treatment of migraine: a randomized clinical trial. Headache. 2002 Oct;42(9):845–54.

175. Bond DS, O'Leary KC, Thomas JG, Lipton RB, Papandonatos GD, Roth J, et al. Can weight loss improve migraine headaches in obese women? Rationale and design of the Women's Health and Migraine (WHAM) randomized controlled trial. Contemp Clin Trials. 2013 May;35(1):133–44.

176. Taylor FR. Weight change associated with the use of migraine-preventive medications. Clin Ther. 2008 Jun;30(6):1069–80.

177. Kowacs PA, Piovesan EJ, Tepper SJ. Rejection and acceptance of possible side effects of migraine prophylactic drugs. Headache. 2009 Jul;49(7):1022–7.

178. Maggioni F, Ruffatti S, Dainese F, Mainardi F, Zanchin G. Weight variations in the prophylactic therapy of primary headaches: 6-month follow-up. J Headache Pain. 2005 Sep;6(4):322–4.

179. Dodick DW, Freitag F, Banks J, Saper J, Xiang J, Rupnow M, et al. Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. Clin Ther. 2009 Mar;31(3):542–59.

180. Schutt M, Brinkhoff J, Drenckhan M, Lehnert H, Sommer C. Weight reducing and metabolic effects of topiramate in patients with migraine – an observational study. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2010 Jul;118(7):449–52.

181. Alberici A, Borroni B, Manelli F, Griffini S, Zavarise P, Padovani A, et al. Topiramate weight loss in migraine patients. J Neurol Sci. 2009 Mar;278(1–2):64–5.

182. Haefeli M, Elfering A. Pain assessment. Eur spine J. 2006 Jan;15 Suppl 1 (1):S17-24.

183. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983 Jun;67(6):361–70.

184. Ferrari A, Cicero AFG, Bertolini A, Leone S, Pasciullo G, Sternieri E. Need for analgesics/drugs of abuse: a comparison between headache patients and addicts by the Leeds Dependence Questionnaire (LDQ). Cephalalgia. 2006 Feb;26(2):187–93.

185. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res. 1989 May;28(2):193–213.

186. Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, Sawyer J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. Neurology. 2001;56(6 Suppl 1):S20-8.

187. Ellrich J, Treede RD. Characterization of blink reflex interneurons by activation of diffuse noxious inhibitory controls in man. Brain Res. 1998 Aug;803(1–2):161–8.

188. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. Neurology. 2007 Jan;68(5):343–9.

189. Chai NC, Scher AI, Moghekar A, Bond DS, Peterlin BL. Obesity and headache: Part I – a systematic review of the epidemiology of obesity and headache. Headache. 2014 Feb;54(2):219–34.

190. Ornello R, Ripa P, Pistoia F, Degan D, Tiseo C, Carolei A, et al. Migraine and body mass index categories: a systematic review and meta-analysis of observational studies. J Headache Pain. 2015;16:27.

191. Patel V, Chisholm D, Parikh R, Charlson FJ, Degenhardt L, Dua T, et al. Addressing the burden of mental, neurological, and substance use disorders: key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition. Lancet. 2016 Apr;387(10028):1672–85.

192. Bond DS, Roth J, Nash JM, Wing RR. Migraine and obesity: epidemiology, possible mechanisms and the potential role of weight loss treatment. Obes Rev. 2011 May;12(5):e362-71.

193. Konukoglu D, Kurtulus EM. Migraine and obesity: possible link to inflammation. J Headache Pain Manag. 2016 Jan;1(3:25):1–7.

194. Tepper DE. Migraine and obesity. Headache. 2013;53(4):719–20.

195. Peterlin BL, Sacco S, Bernecker C, Scher AI. Adipokines and migraine: a systematic review. Headache. 2016;56(4):622–44.

196. Schoonman GG, Evers DJ, Terwindt GM, van Dijk JG, Ferrari MD. The prevalence of premonitory symptoms in migraine: a questionnaire study in 461 patients. Cephalalgia. 2006 Oct;26(10):1209–13.

197. Quintela E, Castillo J, Muñoz P, Pascual J. Premonitory and resolution symptoms in migraine: a prospective study in 100 unselected patients. Cephalalgia. 2006 Sep;26(9):1051–60.

198. Cuvellier J-C, Mars A, Vallée L. The prevalence of premonitory symptoms in paediatric migraine: a questionnaire study in 103 children and adolescents. Cephalalgia. 2009 Nov;29(11):1197–201.

199. Güven B, Güven H, Çomoğlu SS. Migraine and Yawning. Headache. 2018 Feb;58(2):210–6.

200. Alstadhaug K, Salvesen R, Bekkelund S. Insomnia and circadian variation of attacks in episodic migraine. Headache. 2007 Sep;47(8):1184–8.

201. Charbit AR, Akerman S, Goadsby PJ. Dopamine: what's new in migraine? Curr Opin Neurol. 2010 Jun;23(3):275–81.

202. Sawchenko PE, Swanson LW. Central noradrenergic pathways for the integration of hypothalamic neuroendocrine and autonomic responses. Science. 1981 Nov;214(4521):685–7.

203. Malick A, Strassman RM, Burstein R. Trigeminohypothalamic and reticulohypothalamic tract neurons in the upper cervical spinal cord and caudal medulla of the rat. J Neurophysiol. 2000 Oct;84(4):2078–112.

204. Marin JCA, Gantenbein AR, Paemeleire K, Kaube H, Goadsby PJ. Nociception-specific blink reflex: pharmacology in healthy volunteers. J Headache Pain. 2015;16:87.

205. Katsarava Z, Giffin N, Diener H-C, Kaube H. Abnormal habituation of "nociceptive" blink reflex in migraine – evidence for increased excitability of trigeminal nociception. Cephalalgia. 2003 Oct;23(8):814–9.

206. De Marinis M, Pujia A, Natale L, D'arcangelo E, Accornero N. Decreased habituation of the R2 component of the blink reflex in migraine patients. Clin Neurophysiol. 2003 May;114(5):889–93.

207. Perrotta A, Serrao M, Sandrini G, Burstein R, Sances G, Rossi P, et al. Sensitisation of spinal cord pain processing in medication overuse headache involves supraspinal pain control. Cephalalgia. 2010 Mar;30(3):272–84.

208. de Tommaso M, Delussi M. Nociceptive blink reflex habituation biofeedback in migraine. Funct Neurol. 2017;32(3):123–30.

209. Uglem M, Omland PM, Stjern M, Gravdahl GB, Sand T. Habituation of laser-evoked potentials by migraine phase: a blinded longitudinal study. J Headache Pain. 2017 Oct;18(100). DOI: https://doi.org/10.1186/s10194-017-0810-6

210. Coppola G, Di Lorenzo C, Schoenen J, Pierelli F. Habituation and sensitization in primary headaches. J Headache Pain. 2013;14(1):65.

Додаток А

Список публікацій здобувача з основними науковими результатами дисертації

Статті, надруковані у фахових виданнях, рекомендованих МОН України

1. Дельва М. Ю. Хроническая мигрень: современные принципы менеджмента (обзор литературы) / М. Ю. Дельва, Е. С. Никифорова // Международный неврологический журнал. — 2016. —Т. 2(80). С. 126—132. *(Особистий внесок здобувача: : пошук, аналіз та узагальнення літературних джерел стосовно процесів хронізації мігрені)*
2. Нікіфорова О. С. Особливості клінічного перебігу та прогресування мігрені у пацієнтів з абдомінальним ожирінням / О. С. Нікіфорова, М. Ю. Дельва // Актуальні проблеми сучасної медицини. — 2018. — Т. 2(62). С. 75—79. *(Особистий внесок здобувача: концепція і дизайн дослідження, збір та обробка матеріалу, написання тексту)*
3. Нікіфорова О. С. Нейрофізіологічні особливості ноцицептивного тригемінального шляху в різні фази епізодичної мігрені / О. С. Нікіфорова, М. Ю. Дельва // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. — 2019. — Т. 19 (1). — С. 31—38. *(Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, статистична обробка та аналіз результатів, написання тексту)*

Статті у періодичних наукових виданнях інших держав. Статті, що надруковані в науковометричних базах Scopus, Web of Science.

1. Nikiforova O. S. Migraine prodromal features in abdominally obese patients / O.S. Nikiforova, M.Yu. Delva // Світ медицини та біології. — 2019. — Т. 3(69). С. 128—133. *(Особистий внесок здобувача: : концепція і дизайн дослідження, збір та обробка матеріалу, аналіз результатів, написання тексту)*
2. Nikiforova Olena. S. Neurophysiological features of the nociceptive trigeminal pathway in abdominally obese migraineurs / Olena S. Nikiforova, Mykhaylo Yu.

Delva // Wiadomosci Lekarskie. — 2020. — T. LXXIII(4). P. 674—678. *(Особистий внесок здобувача: дизайн дослідження, проведення експерименту, аналіз результатів, написання тексту)*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Нікіфорова О.С. Особливості клінічного перебігу мігрені у пацієнтів з абдомінальним ожирінням. Журнал науково-практичної конференції «Сучасні аспекти клінічної неврології», с. Паляниця, Буковель, Івано-Франківська область, 13-15 березня 2018 – С.5-6
2. Нікіфорова О.С. Клінічні особливості мігренозного продрому у пацієнтів з абдомінальним ожирінням. Медична наука- 2018: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених (Полтава, 16 лис 2018 року / МОЗ України, УМСА. - Полтава : РВВ УМСА, 2018; с. 26-27.
3. Нікіфорова О.С. Нейрофізіологічні особливості мігренозного циклу. Медична наука в практику охорони здоров'я : Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених (Полтава, 22 лис 2019 року / МОЗ України, УМСА. - Полтава : РВВ УМСА, 2019; с. 21.

Патенти, свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір

1. Нікіфорова О.С., Дельва М.Ю. Опитувальник симптомів продромальної фази мігрені: авторське право на науковий твір № 80051 Мінекономрозвитку України 06.07.2018. *(Особистий внесок здобувача: : ідея та технічне виконання)*
2. Нікіфорова О.С. та ін, винахідники; Українська медична стоматологічна академія, власник;Спосіб клінічної оцінки та профілактики мігрені в продромальній фазі Україна, пат. на корисну модель UA № 138773. 2018 10.12.2019. *(Особистий внесок здобувача: : ідея та експериментальне обґрунтування)*

3. Нікіфорова О.С., Дельва М.Ю. Пам'ятка для пацієнта: мігрень та ожиріння: авторське право на науковий твір № 100221 Мінекономрозвитку України 06.10.2020. *(Особистий внесок здобувача: : ідея та технічне виконання)*

Додаток Б

Опитувальник симптомів продромальної фази мігрені

П.І.Б.:_____

Вік:_____ **Дата опитування:**_____

Чи відчували Ви який-небудь або декілька симптомів за 2-48 годин до ГБ протягом останніх 3 місяців ? Відмітьте «–», якщо «Ні», відмітьте «+», якщо «Так», вибравши у якій кількості випадків ГБ.

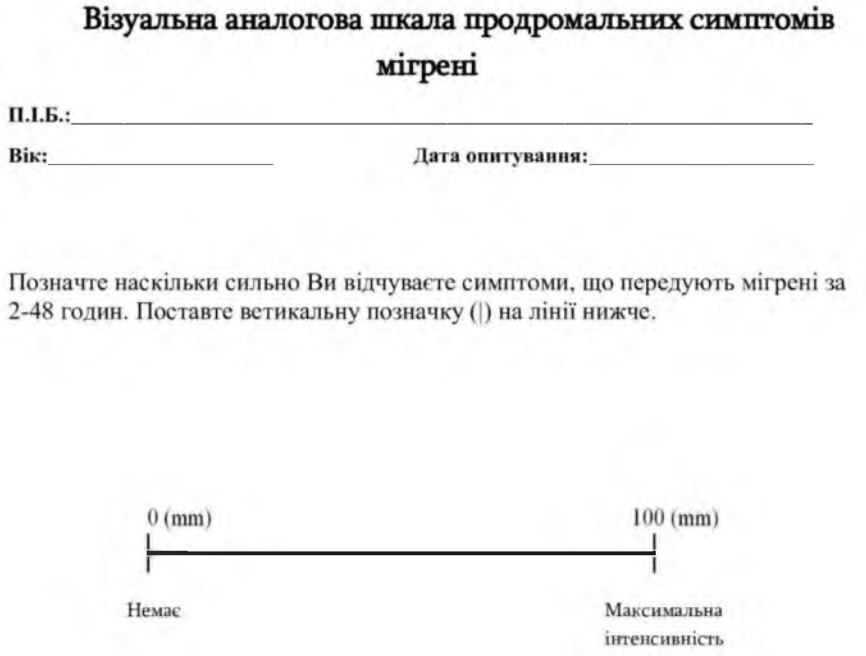
Вкажіть інтенсивність симптому, де «+» легка, «++» середня, «+++» важка.

Вкажіть приблизну тривалість вказаного симптому (у годинах чи хвилинах).

Симптом	Ні /ніколи	Так		Інтенсивність (+, ++, +++)	Тривалість (год./хв.)
		Менше, ніж в половині випадків	В половині випадків та більше		
1. Підвищення апетиту					
2. Зміна смакових вподобань (тяга до вживання певних продуктів)					
3. Нудота (що не пов'язана із захворюванням ШКТ)					
4. Почастішання актів сечопуску (що не пов'язано із захворюванням СВС)					
5. Підвищення/зниження лібідо					
6. Порушення сну (труднощі засипання, часті прокидання та ін.)					
7. Денна сонливість					
8. Відчуття втоми					
9. Порушення концентрації уваги					
10. Різкі зміни настрою					
11. Відчуття тривоги					
12. Відчуття збудження, ейфорії					
13. Зівота					
14. Підвищена чутливість до світла					
15. Підвищена чутливість до шуму					
16. Підвищена чутливість до запахів					
17. Відчуття напруженості м'язів шиї					
18. Інше (опишіть)					

Рис. Б Опитувальник симптомів продромальної фази мігрені.

Додаток Б.1



Візуальна аналогова шкала продромальних симптомів мігрені

П.І.Б.:_____

Вік:_____ **Дата опитування:**_____

Позначте наскільки сильно Ви відчуваєте симптоми, що передують мігрені за 2-48 годин. Поставте ветикальну позначку (|) на лінії нижче.

0 (mm) 100 (mm)

Немає Максимальна інтенсивність

Рис Б.2 Візуальна аналогова шкала продромальних симптомів мігрені

Додаток Б.3

Рис. Б.3 Пам'ятка для пацієнта: мігрень та ожиріння.