

На правах рукописи

ЛИСИНА ОКСАНА АЛЕКСЕЕВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДХОДОВ К ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНЫХ
ЦЕФАЛГИЙ У ЖЕНЩИН С ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ**

3.1.24 Неврология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель –
доцент, доктор медицинских наук
Курушина Ольга Викторовна

2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНЫХ ЦЕФАЛГИЙ У ЖЕНЩИН С ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ.....	13
1.1. Эпидемиология и патофизиологические механизмы мигрени.....	18
1.2. Эпидемиология и патофизиологические механизмы головной боли напряжения.....	27
1.3. Патогенетические особенности и клинические аспекты предменструального синдрома.....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1. Основные этапы и методы исследований.....	41
2.2. Общая характеристика пациентов и дизайн исследования.....	45
2.3. Методики исследования.....	47
2.4. Статистическая обработка полученных результатов.....	49
ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С ГОЛОВНОЙ БОЛЬЮ НАПРЯЖЕНИЯ И МИГРЕНЬЮ.....	51
3.1. Разработка, валидация и клиническое применение унифицированного опросника для скрининга и диагностики головных болей, связанных с менструальным циклом.....	51
3.2. Клинические характеристики пациентов с мигренью и головной болью напряжения.....	65
3.2.1. Оценка соматических проявлений у пациентов с мигренью и головной болью напряжения	70
3.2.2. Анализ психоэмоциональных нарушений у пациентов с мигренью и головной болью напряжения.....	78

3.3. Сравнительный анализ уровней VEGF у пациентов с мигренью и головной болью напряжения.....	92
3.4. Особенности вариабельности сердечного ритма у пациентов с мигренью и головной болью напряжения.....	95
ГЛАВА 4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПРЕДИКТОРОВ ХРОНИЗАЦИИ МИГРЕНИ.....	105
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	134
ВЫВОДЫ.....	136
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	139
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	140
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	141

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Первичные головные боли являются одним из наиболее распространенных неврологических расстройств. По данным Всемирной организации здравоохранения, частота встречаемости головной боли среди взрослого населения достигает 47% [17]. Первичные головные боли, включая головную боль напряжения (ГБН) и мигрень, выявляются у значительной части женщин репродуктивного возраста, и нередко ассоциируются с предменструальным синдромом (ПМС).

Головные боли представляют собой значительную проблему для системы общественного здравоохранения, учитывая их влияние на уровень инвалидности и экономические затраты. Наибольшее бремя эти состояния оказывают на людей в самый продуктивный период жизни — с позднего подросткового возраста до 60 лет. Основные экономические издержки связаны с потерей рабочего времени и снижением производительности труда [26,150].

Предменструальный синдром (ПМС) является важной медико-социальной проблемой, так как затрагивает до 80% женщин репродуктивного возраста, снижая качество жизни и профессиональную активность. Его клинические проявления, включая болевой синдром, эмоциональную нестабильность и когнитивные нарушения, увеличивают нагрузку на систему здравоохранения как за счёт прямых медицинских расходов, так и за счёт косвенных затрат [70, 111].

Однако, несмотря на широкую распространенность и значительное воздействие на качество жизни, многие пациенты с предменструальным синдромом и головными болями не получают адекватного лечения. В большинстве случаев пациенты предпочитают самолечение с использованием безрецептурных препаратов. Исключение этих состояний из приоритетов системы здравоохранения ведёт к недооценке их вклада в экономические потери, хотя их своевременная диагностика и лечение

сокращают непрямые расходы, включая снижение трудоспособности, и финансово оправданы в долгосрочной перспективе.

Степень разработанности темы исследования

К настоящему времени проведено значительное количество клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов, посвящённых проблеме первичных головных болей, представлены клинические рекомендации, регламентирующие диагностику и лечение этих состояний [1,32,61]. Однако, несмотря на накопленный объём данных, остаются нерешённые вопросы, касающиеся патофизиологических механизмов первичных головных болей, оптимизации диагностических критериев и повышения эффективности терапевтических подходов.

Международная классификация головной боли (ICHD-3) [89] дифференцирует головную боль напряжения и мигрень на основе клинических характеристик [49], но продолжаются дебаты относительно их сходства и различий. Проблемы, связанные с отличием головной боли напряжения от мигрени в клинической практике и эпидемиологических исследованиях, получили широкое признание [21].

Ассоциация предменструального синдрома с изменением частоты, интенсивности и продолжительности головной боли, а также со снижением эффективности анальгетической терапии остаётся недостаточно изученной. Имеющиеся исследования носят противоречивый характер и требуют дополнительного подтверждения и оценки в условиях реальной клинической практики.

В ряде научных исследований показано, что менструальный цикл оказывает выраженное влияние на течение первичных цефалгий, особенно мигрени, что обусловлено нейроэндокринными и нейроваскулярными процессами [12, 45]. Однако не выяснены патогенетические основы влияния предменструального синдрома на эти процессы и не понятно, в какой степени он может способствовать модуляции болевого восприятия и хронизации головной боли. Вклад медиаторов нейрососудистой и эндотелиальной

дисфункции в генерацию головной боли и ПМС до конца не определён. Вопрос о том, является ли нейровоспаление одним из ведущих патогенетических механизмов или вторичным следствием гормональных изменений, остаётся открытым. Таким образом, механизмы патогенетической связи между клиническими проявлениями первичных головных болей и фазами менструального цикла требуют более глубокого исследования.

Нарушения баланса симпатической и парасимпатической регуляции при головных болях прослеживается в ряде исследований, но связь этих нарушений с выраженностью болевого синдрома изучена не в полной мере [45]. Публикации последних лет демонстрируют роль генетических модификаций в регуляции гормональных и нейромедиаторных путей, что может определять индивидуальную предрасположенность к развитию первичных цефалгий [154].

Поскольку в настоящее время отсутствуют специальные диагностические тесты и биомаркеры, идентификация большинства первичных головных болей по-прежнему зависит исключительно от клинической оценки, что усложняет диагностический процесс. Исследования медиаторов, связанных с нейровоспалением и ангиогенезом, интенсивно развиваются [97,120], однако на данный момент остаются на этапе фундаментальных научных изысканий, и их клиническое применение требует дальнейшего изучения.

Распространённость аффективных нарушений при ПМС и их возможная роль в хронизации головных болей изучены фрагментарно. Недостаточно данных для однозначного вывода о том, предрасполагает ли наличие ПМС к развитию хронической мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли [148, 162].

На сегодняшний день отсутствует единый стандартизированный опросник для оценки головных болей при ПМС. Существующие шкалы разрознены, субъективны и не учитывают все аспекты патогенеза. Они не

адаптированы для диагностики менструально-ассоциированной головной боли, что затрудняет клиническую оценку [15, 91]. Разработка инструмента, охватывающего ключевые параметры боли, позволит улучшить стратификацию цефалгий. Компактный и удобный формат снизит нагрузку на врача и пациентов и повысит достоверность данных. Такой подход позволит оптимизировать сбор информации и повысить эффективность диагностики.

Таким образом, остаётся множество нерешённых вопросов, касающихся оптимизации диагностики и разработки эффективных методов терапии. Эти обстоятельства подчёркивают необходимость комплексного изучения проблемы первичных головных болей у женщин с ПМС и обуславливают актуальность проведения настоящего исследования.

Цель исследования: Совершенствование подходов к диагностике первичных цефалгий у женщин с предменструальным синдромом

Задачи исследования:

1. Оценить клинические характеристики первичных головных болей (мигрени, головной боли напряжения) и соматические симптомы у женщин с ПМС и без ПМС для выявления специфических проявлений и факторов, влияющих на тяжесть цефалгии.
2. Разработать и валидировать унифицированный опросник для оценки головных болей у женщин с ПМС.
3. Оценить психоэмоциональные нарушения у пациенток с первичными головными болями (мигренью, головной болью напряжения) с ПМС и без ПМС и изучить взаимосвязь эмоциональных расстройств с тяжестью цефалгии.
4. Оценить функциональное состояние вегетативной нервной системы у женщин с первичными головными болями (мигренью, головной болью напряжения) с ПМС и без ПМС на основе параметров вариабельности сердечного ритма и выявить взаимосвязь вегетативных нарушений с тяжестью цефалгии.

5. Исследовать уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) у женщин с первичными головными болями (мигренью, головной болью напряжения) с ПМС и без ПМС и определить его возможную роль в патогенезе первичных цефалгий.

6. Определить предикторы хронизации болевого синдрома и их диагностическую значимость у женщин с предменструальным синдромом, путем комплексной оценки клинических характеристик, психоэмоционального состояния, вегетативной дисфункции и лабораторных маркеров.

Научная новизна исследования

Впервые в ходе исследования установлены особенности болевого синдрома, его частоты, интенсивности и длительности у женщин с головной болью напряжения и мигренью, проведён комплексный сравнительный анализ клинических и психоэмоциональных нарушений у женщин с головной болью напряжения и мигренью, выявлена взаимосвязь соматических и эмоциональных расстройств с тяжестью цефалгии.

Автором разработан, валидирован и внедрён первый интегрированный опросник для скрининга и диагностики головных болей у женщин с предменструальным синдромом. Опросник позволяет систематизировать клинические проявления, дифференцировать первичные цефалгии, учитывать влияние предменструального синдрома на течение головной боли и оптимизировать диагностический процесс.

Определены специфические изменения параметров variability сердечного ритма у женщин с мигренью, ранее не описанные в качестве факторов патогенеза болевого синдрома. Полученные данные подтверждают наличие дисфункции автономной регуляции и её потенциальную роль в модуляции боли.

Впервые проведено сравнительное изучение уровней сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), установлены ранее не описанные в исследованиях динамические изменения VEGF, что позволяет рассматривать

его в качестве возможного патогенетического маркера тяжести болевого синдрома и хронизации мигрени.

Автором впервые выявлена взаимосвязь предменструального синдрома с тяжестью клинических проявлений мигрени, установлены общие патогенетические механизмы предменструального синдрома и мигрени.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты исследования имеют важное клиническое значение, способствуют совершенствованию диагностики и прогнозированию течения первичных цефалгий у женщин с ПМС.

Исследование позволило обосновать патогенетические механизмы взаимосвязи первичных головных болей с ПМС, раскрыть сложные межсистемные взаимодействия между нейровегетативной регуляцией, воспалительными, сосудистыми механизмами и гормональными изменениями.

На основании изучения выраженности соматических и психоэмоциональных нарушений, оценки роли сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в механизмах формирования болевого синдрома, анализа изменений вариабельности сердечного ритма как индикатора автономной дисфункции определены предикторы хронизации мигрени.

Результаты исследования внедрены в практику работы врачей неврологов, гинекологов, терапевтов Клиники семейной медицины ВолгГМУ, Клиники №1 ВолгГМУ, ГБУЗ ВОКБ №1, ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-МЕДИЦИНА», ГУЗ «Поликлиника № 4».

Результаты исследования включены в образовательные программы ФГБОУ ВО ВолгГМУ Миинздрава России и последипломного образования врачей по специальностям «неврология», «гинекология», «терапия», использованы в учебных процессах кафедры неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики, кафедра неврологии, психиатрии, мануальной медицины и медицинской ИНМФО, в обучении студентов и врачей-ординаторов. Разработанные диагностические алгоритмы стали основой для

методических рекомендаций и клинических протоколов в учебных и практических пособиях на кафедре неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики, кафедра неврологии, психиатрии, мануальной медицины и медицинской ИНМФО.

Результаты исследования послужили основой для разработки программ профилактики первичных головных болей, направленных на снижение частоты мигрени и головной боли напряжения.

Данные о частоте и характеристиках первичных головных болей у женщин с ПМС могут быть использованы в популяционных и эпидемиологических исследованиях, направленных на изучение распространенности цефалгий среди женщин репродуктивного возраста.

Методология исследования

Методологической основой настоящего исследования явился комплексный научно-обоснованный подход к изучению клинических проявлений и патогенетических механизмов первичных цефалгий у женщин с предменструальным синдромом, включающий анализ клинико-неврологических, вегетативных и лабораторных показателей, что позволило усовершенствовать диагностику первичных головных болей, их дифференциацию и прогнозирование хронизации.

Было проведено наблюдательное, аналитическое кросс-секционное исследование с применением смешанного факторного дизайна на базе Клиники ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России и неврологического отделения ГБУЗ Волгоградская областная клиническая больница № 1.

Методология статистического анализа включала описательную статистику: (средние значения, стандартное отклонение, медиана, интерквартильный размах) для характеристики выборки, параметрические и непараметрические методы сравнения групп, проверку нормальности распределения с использованием критерия шапиро-уилка и теста левена для оценки гомогенности дисперсий, корреляционный анализ (коэффициенты пирсона и спирмена) для оценки взаимосвязей между переменными. для

контроля множественных сравнений применялась поправка бонферрони, а надежность шкал оценивалась с использованием коэффициента α -кронбаха.

Положения, выносимые на защиту

Мигрень у женщин с предменструальным синдромом характеризуется большей частотой и длительностью приступов, усилением вегетативного дисбаланса, лабильностью психоэмоционального статуса, повышением уровня VEGF, что обусловлено синергизмом патогенетических механизмов мигрени и ПМС.

Разработанный опросник «Головные боли у женщин» позволяет объективизировать клинические проявления цефалгий, ассоциированных с предменструальным синдромом, улучшает дифференциальную диагностику и может быть использован для скрининга и мониторинга первичных цефалгий.

Интегральный показатель, включающий уровень VEGF, индекс LF/HF и депрессию, может быть использован в оценке риска хронизации мигрени.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность и объективность полученных результатов подтверждаются применением научно обоснованных методологических подходов, основанных на всестороннем анализе современных отечественных и зарубежных исследований, посвященных патогенетическим механизмам и методам диагностики первичных цефалгий. Репрезентативность выборки, соответствующая требованиям статистической значимости при мощности теста 95%, а также использование современных и валидных методов исследования обеспечивают надежность сделанных выводов. Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением специализированного программного обеспечения, включая статистический пакет Statistica for Windows (версия 10.0), что способствовало повышению точности и обоснованности результатов исследования.

Публикации по теме работы

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 4 в ведущих рецензируемых научных журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией. Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2025625527 от 27.11.2025.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации о влиянии предменструального синдрома на тяжесть течения первичных головных болей соответствуют области исследований, предусмотренной паспортом специальности 3.1.24 – Неврология, а именно пункту 15 (Неврология болевых синдромов).

Личное участие автора

Личный вклад автора заключается в формулировании основной идеи исследования, разработке его дизайна, выборе методологического подхода и методов реализации. Автор самостоятельно разработала и валидировала унифицированный опросник, проводила клинические осмотры, выполняла тестирование и анкетирование пациенток, статистическую обработку данных, их анализ и интерпретацию, подготовку научных публикаций и докладов. Формулирование объективных выводов и разработка практических рекомендаций выполнены автором на основании полученных результатов. Личный вклад автора в проведение диссертационного исследования составляет не менее 90%.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав, в которых изложены материалы собственных исследований, а также обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений. Работа содержит 17 рисунков, 10 таблиц. Список литературы содержит 170 источников, из которых 28 - отечественных, 142 - иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНЫХ ЦЕФАЛГИЙ У ЖЕНЩИН С ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

Первичные головные боли представляют собой идиопатические состояния, не связанные с органической патологией головного мозга, церебральных сосудов, других структур головы и шеи, а также с системными заболеваниями [17].

Мигрень и головная боль напряжения являются наиболее распространёнными первичными цефалгиями, существенно влияющими на качество жизни пациентов. Мигрень, от которой страдает около 15% населения мира (примерно 1 миллиард человек, согласно данным 2022 года), характеризуется приступами интенсивной пульсирующей головной боли, часто сопровождающейся тошнотой, фото- и фонофобией. ГБН – самое распространённое неврологическое расстройство, характеризующееся двусторонней сжимающей или стягивающей головной болью, обычно менее выраженной, но имеющей значительное влияние на повседневную активность [21,49].

Исследования показывают, что ГБН и мигрень являются различными первичными головными болями, несмотря на некоторое сходство в их клинической картине [89].

Согласно эпидемиологическим исследованиям, головная боль напряжения имеет более высокую распространенность, чем мигрень. Глобальная распространенность ГБН за 1 год оценивается в 26,8%, в то время как глобальная распространенность мигрени за 1 год составляет 15,2% среди населения в целом [115]. Нередко выявляется одновременное наличие обоих этих состояний у одного и того же пациента, при этом частота и тяжесть приступов головной боли увеличиваются [150].

Исследования показывают, что мигрень связана с более высоким экономическим использованием ресурсов и медицинскими расходами при амбулаторной, стационарной помощи и неотложной госпитализации по

сравнению с ГБН, и эти показатели увеличиваются при хронификации мигрени. Общеввропейский анализ показал, что средняя прямая стоимость эпизодической мигрени составляет 746 евро в год, тогда как средняя прямая стоимость хронической мигрени составляет 2427 евро в год [150]. В США эти затраты примерно в три раза выше [161].

В исследовании, посвященном снижению производительности, сообщалось о 5431 случае мигрени (3565 потерянных рабочих дней) и 2795 случаях ГБН (1523 потерянных рабочих дня) в долларах США за последние 4 недели до оценки [22]. В другом исследовании, проведенном в 2020 году, было заявлено, что потеря рабочих дней составляет 7,1% при мигрени и 2,2% при ГБН [152]. Таким образом, существуют мнения, что мигрень создает большее бремя по сравнению с ГБН, особенно с точки зрения потерянных рабочих дней и экономических затрат.

В 12-летнем лонгитюдном датском популяционном исследовании было выявлено несколько факторов риска развития мигрени, включающих семейную предрасположенность, отсутствие профессионального образования, высокую рабочую нагрузку [115]. Факторы риска ГБН включали молодой возраст, женский пол, трудности релаксации, недостаток сна. Было обнаружено, что высокая частота приступов мигрени и молодой возраст начала заболевания (<20 лет) связаны с неблагоприятными исходами при мигрени, определяемыми как наличие > 14 дней мигрени в году. Неудовлетворительные результаты лечения ГБН были связаны с хронизацией ГБН, сопутствующей мигренью, а проблемы со сном связаны с тяжелым течением ГБН [14]. Кроме того, тяжелое течение чистой ГБН ассоциировалось с односторонней головной болью, длительностью отдельного приступа головной боли > 72 ч, в то время как мигрень была связана с сильной интенсивностью боли, светобоязнью и фонофобией, а также с меньшей продолжительностью отдельного приступа головной боли [6].

Мигрень чаще встречается у женщин, соотношение женщин и мужчин составляет 3:1 [111, 161]. Распространенность ГБН распределена более равномерно с соотношением женщин к мужчинам 1,2:1, что указывает на то, что гормональные факторы играют большую роль при мигрени, чем при ГБН.

О начале мигрени в возрасте до 35 лет сообщают около 75% людей. Начало мигрени может произойти в любом возрасте, но обычно это происходит в период полового созревания и подросткового возраста, и редко после 50 лет. Возраст начала ГБН в целом старше, чем при мигрени (менее 30 лет). Однако распространенность как мигрени, так и ГБН достигает максимума в возрасте 35-39 лет, после чего наблюдается снижение. Результаты исследования Глобального бремени болезней показывают, что заболеваемость ГБН продолжает снижаться с увеличением возраста, включая возраст старше 65 лет, после достижения пика в возрасте 35-39 лет [152].

И мигрень, и ГБН оказывают существенное влияние на отдельных людей и общество. Эти первичные головные боли поражают людей в более молодом возрасте в наиболее продуктивный период их жизни [69,111]. Согласно результатам систематического обзора, проведенного организацией Global Burden of Disease (GBD), расстройства, связанные с головной болью, входят в первую десятку по количеству лет жизни с поправкой на инвалидность как у женщин, так и у мужчин в возрастном диапазоне 10-49 лет [77]. С точки зрения количества лет, прожитых с инвалидностью, мигрень остается на вершине списка с 754 на 100 000 стандартизированных по возрасту показателей в 2019 году, в то время как при ГБН отмечается только за 73,9 на 100 000 стандартизированных по возрасту случаев. С 1990 года частота обоих заболеваний увеличилась на 7,7% и 4,1% соответственно [150].

Мигрень и головную боль напряжения можно рассматривать как связанные состояния с общими факторами окружающей среды и образом жизни [14, 49]. В общей популяции 94% людей, страдающих мигренью, сообщают о наличии сопутствующей головной боли напряжения, и среди них 56% имеют частые эпизодические приступы головной боли напряжения. В

противоположность этому, головная боль напряжения встречается с одинаковой частотой у пациентов с мигренью и без неё, что позволяет предположить, что мигрень может вызывать головную боль напряжения, в то время как головная боль напряжения не вызывает мигрень [75].

Частота болей в шее и пояснице при ГБН выше, чем при мигрени [29]. Немецкий консорциум по головной боли сообщил, что при болях в пояснице частота хронической мигрени и хронической ГБН была выше по сравнению с теми, у кого головной боли не было [36, 62].

Среди сопутствующих заболеваний, связанных с первичной головной болью, фибромиалгия в 12 раз чаще встречается при мигрени по сравнению с контрольной группой без головной боли и в два раза чаще у пациентов с хронической мигренью по сравнению с эпизодической мигренью [94]. Сосуществование ГБН и мигрени может влиять на распространенность боли в шее при мигрени, поскольку болезненность перикраниальной области при ГБН, возможно, увеличивает относительную частоту боли в шее при мигрени [6].

Нарушения сна могут увеличивать риск хронизации как при ГБН, так и при мигрени [102]. По сравнению с ГБН мигрень чаще ассоциируется с повышенным риском инсульта (как ишемического, так и геморрагического) и инфаркта миокарда, особенно у женщин и лиц с мигренью с аурой [69]. Исследования также сообщают о связи между мигренью и коронарными вмешательствами и сердечно-сосудистой смертностью. Описан фенотип «головная боль напряжения и артериальная гипертензия» [14,106]. Эпилепсия является сопутствующим заболеванием у пациентов с мигренью, вероятно, находится в двунаправленной взаимосвязи и может быть обусловлена общими генетическими факторами [105].

Краниальные вегетативные симптомы распространены у пациентов с мигренью, встречаются в 30-75% случаев, но отсутствуют у пациентов с ГБН [105]. Пациенты с мигренью обычно испытывают кожную аллодинию, которая может быть цефальной и/или экстрацефальной. Иктальная кожная

аллодиния также часто наблюдается у пациентов с мигренью во время приступа, с относительной частотой 81,3% при эпизодической мигрени, 92,5% при хронической мигрени в клинических исследованиях и 63,2% в популяционных исследованиях [153].

Хотя и ГБН, и мигрень затрагивают перикраниальные мышцы и миофасциальные факторы, они различаются с точки зрения лежащих в их основе путей. При мигрени играют определенную роль активация и сенсibilизация нейронов тригеминоваскулярного звена первого порядка и сосудистого входа. При ГБН периферические мышечные факторы могут быть более задействованы, что приводит к центральной сенсibilизации. Таким образом, центральная сенсibilизация играет роль как при мигрени, так и при ГБН [6, 35].

Существуют единичные работы, описывающие связь между ГБН и ожирением. В ряде работ отсутствовала связь между эпизодической ГБН и ожирением, и не выявлено разницы в частоте головной боли по сравнению с лицами с нормальным весом [17, 77]. Однако в других исследованиях сообщалось о повышенном риске развития ГБН у подростков с избыточным весом или ожирением [35]. Описана более сильная связь между мигренью и ожирением, подтверждаемая увеличением частоты приступов и более высокими степенями инвалидности, что свидетельствует о зависящей от индекса массы тела (ИМТ) повышенной тяжести мигрени [129]. По данным Taheri F более высокий ИМТ был связан с повышенной тяжестью, частотой и инвалидизацией при мигрени у детей [66]. Согласно исследованию Taheri F., ожирение считается фактором риска хронизации мигрени в группах с избыточным весом, ожирением и патологическим ожирением, в то время как для ГБН это фактор риска только в группе с патологическим ожирением [155].

Таким образом, патофизиологические механизмы, лежащие в основе мигрени и головной боли напряжения, сложны, и, хотя между этими двумя формами первичных головных болей существует определённое сходство,

имеются также существенные различия [77,110]. В этой связи целесообразно изучение эпидемиологических особенностей и ключевых патогенетических механизмов мигрени и ГБН как базиса для последующего анализа их клинико-функциональных характеристик.

1.1. Эпидемиология и патофизиологические механизмы мигрени

Диагноз мигрени устанавливается согласно клиническим критериям, предложенным Международной классификацией головной боли 3-го пересмотра (ICHD 3), принятой Международным обществом головной боли (IHS) [89].

Мигрень имеет некоторые общие черты с другими первичными расстройствами, сопровождающимися головной болью, но у мигрени также есть несколько уникальных особенностей патогенеза [3,49,131].

Существует две основные гипотезы патогенеза мигрени: вазогенная [32,49,108] и нейрогенная [49,131,84]. Согласно вазогенной гипотезе, головная боль возникает из-за расширения сосудов и активации ноцицепторов, иннервирующих менингеальные кровеносные сосуды, с последующим высвобождением вазоактивных нейропептидов и началом воспалительных реакций. Нейрогенная гипотеза утверждает, что нарушения в работе ЦНС, такие как корковая депрессия, приводят к активации ноцицептивных афферентных нейронов, что вызывает изменение диаметра внутричерепных сосудов и кровотока. Эти изменения служат триггером для тригеминоваскулярной системы [78,97,109].

Под действием этих стимулов тригеминоваскулярная система сенситизируется, что, в свою очередь, побуждает тройничный ганглий высвободить различные нейропептиды, включая CGRP, вещество P (SP) и полипептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза (PACAP), для участия в нейровоспалительной реакции. Поскольку тригеминоваскулярная система находится в хронически активированном состоянии, это приводит к ряду других изменений, включающих дегрануляцию тучных клеток и изменения в менингеальной вазодилатации. Последующая корковая

распространяющаяся депрессия может изменять проницаемость гематоэнцефалического барьера посредством активации матриксных металлопротеиназ. Недавние исследования показывают, что различные клеточные микроокружения и анатомические особенности стенок сосудов в мозговых оболочках и коре головного мозга могут вызывать противоположные сосудистые реакции [19, 67, 97].

Ноцицептивные импульсы исходят от первичных афферентных сенсорных нейронов, тела которых расположены в тройничном и верхнешейном ганглиях (т. е. нейронах первого порядка) [131]. Отсюда восходящая ноцицептивная информация передаётся нейронам второго порядка в стволе головного мозга, которые, в свою очередь, передают информацию нейронам третьего порядка в таламусе [63]. Затем последний проецирует информацию на соматосенсорную кору и другие корковые и подкорковые области, которые в конечном итоге отвечают за восприятие мигрени и сопровождающих её симптомов [78].

Первоначальная генерация ноцицептивных импульсов вызвана различными химическими агентами, которые высвобождаются из первичных афферентов тройничного нерва и верхних шейных ганглиев, а также парасимпатических эфферентов клиновидно-небных ганглиев [49]. Известно, что эти агенты способствуют расширению менингеальных артерий и повышают чувствительность периваскулярных ноцицепторов [108].

Считается, что в случае мигрени ноцицептивная информация, вызванная возбуждением немиелинизированных ноцицептивных афферентных волокон (С-волокон), и миелинизированных ноцицептивных афферентов (А δ -волокон), проходит по тройничному нерву в виде серии потенциалов действия и поступает в тройничный ганглий, из которого сенсорная информация поступает к нейронам второго порядка в тройнично-шейном комплексе [131, 170].

Ноцицептивная информация передаётся в более глубокие центральные области и обрабатывается ядрами ствола головного мозга, таламусом и

гипоталамусом. Зрительная, слуховая, обонятельная, соматосенсорная и двигательная области коры головного мозга получают ноцицептивные сигналы и, как считается, вызывают характерные симптомы мигрени, такие как фонофобия, фотофобия, головная боль или когнитивная дисфункция [2,139].

Нейроны в твёрдой мозговой оболочке и другие периферические нейроны получают усиленную стимуляцию, способствующую высвобождению CGRP из С-волокон. CGRP связывается с рецептором CGRP, расположенным в А δ -волоконках, что дополнительно стимулирует нейроны, вызывая продолжительную деполяризацию. Деполяризация и высвобождение CGRP продолжаются по тригеминоваскулярному пути, создавая ноцицептивную сигнализацию. Открытие потенциалзависимых ионных каналов приводит к притоку ионов кальция (Ca²⁺) в цитозоль, что вызывает экзоцитоз CGRP из везикул в синаптическую щель [78,101,139].

Значительное количество женщин репродуктивного возраста сообщают о приступах мигрени, с аурой и без нее, в связи с менструацией [82,141]. Это наблюдение привело к появлению термина «менструальная мигрень» и заложило основу для понимания этого расстройства [82].

Взаимосвязь мигрени с менструальным циклом изучена не в полной мере, в первую очередь из-за недостатка данных и ограничений в популяционных исследованиях, которые различаются в зависимости от определения случая и используемых методов оценки.

В голландском исследовании приняли участие 1182 женщины в возрасте от 13 до 55 лет из общей популяции, которых обследовали на наличие менструальной мигрени с помощью анкеты [61]. Исследование показало, что 3% женщин сообщали о приступах мигрени в период с 2-го по 2-й день менструального цикла, а 0,9% женщин сообщали о приступах исключительно в этот период.

Результаты популяционного исследования AMPP показали, что среди женщин в возрасте 30–34 лет в общей популяции у 0,8% наблюдается чисто

менструальная мигрень без ауры, а у 0,1% — чисто менструальная мигрень с аурой. Соответствующие показатели для менструально-ассоциированной мигрени без ауры составили 5,3%, а для менструально-ассоциированной мигрени с аурой — 0,6% [129].

В перекрестном популяционном исследовании, проведенном в Норвегии, распространенность мигрени в течение жизни у женщин составила 34,1% [22]. Распространенность всех видов менструальной мигрени среди страдающих мигренью оставила 21%. Это согласуется с результатами других эпидемиологических обследований этой возрастной группы, проведенных в Швеции, Голландии, Норвегии, США и Саудовской Аравии [32,38,77,106,160].

Исследования, основанные на ведении дневников, показали, что перименструальные приступы часто более изнурительны и могут длиться на 35% дольше, чем приступы, не связанные с менструальным циклом [116,130]. Кроме того, некоторые данные свидетельствуют о том, что перименструальные приступы сопровождаются более сильной болью и усиленной свето- и фонофобией [82]

Существует несколько гипотез, предложенных для объяснения этиологии предменструальной мигрени, причем гипотеза отмены эстрогена является наиболее широко принятой [131,141]. Эта гипотеза была впервые представлена Брайаном В. Соммервиллем в 1972 году, основана на его экспериментальных исследованиях, предполагающих, что резкое падение уровня эстрогена незадолго до менструации увеличивает риск развития приступа мигрени.

Гипотеза о прекращении выработки эстрогена по-прежнему принимается многими специалистами по мигрени. Однако с тех пор появились исследования с противоречивыми результатами, и основные механизмы перименструальной мигрени до сих пор не совсем ясны. В некоторых исследованиях сообщалось об изменениях болевого порога в противоположном направлении [4,49], в то время как другие не выявили

циклических изменений болевого порога у женщин [49]. Доказательства, как подтверждающие, так и опровергающие гипотезу отмены эстрогена, демонстрируют существующие пробелы в понимании точных механизмов, участвующих в развитии мигрени.

Колеблющиеся уровни половых гормонов регулируют менструальный цикл. Концентрация эстрогена находится на самом низком уровне во время менструации, а затем неуклонно растет на протяжении фолликулярной фазы, достигая пика за день до овуляции. После этого следует снижение уровня эстрогена и вторичный, меньший подъем в середине лютеиновой фазы. Это завершается резким падением уровня эстрогена, что приводит к началу менструации [49].

К эндогенным естественным эстрогенам относятся эстрон (E1), эстрадиол (E2), эстриол (E3) и эстрон (E4), при этом эстрадиол является основным активным эстрогеном у женщин репродуктивного возраста [82]. Существует три основных типа рецепторов эстрогена: $ER\alpha$, $ER\beta$ и эстрогеновый рецептор, связанный с G-белком (GPER). Все они экспрессируются на уровне тройничного ганглия и каудального ядра тройничного нерва, а также в гипоталамусе [131,139].

К настоящему времени доказано, что эстроген может влиять на несколько физиологических процессов в организме, в том числе на восприятие боли [132]. Влияние эстрогена на восприятие боли зависит от контекста и времени, поскольку было доказано, что он обладает как обезболивающими, так и приводящими к гиперчувствительности свойствами [163].

Взаимосвязь между эстрогеном и CGRP остаётся неясной, поскольку исследования дают противоречивые результаты [139]. Интересно, что в моделях на животных при нанесении CGRP на твёрдую мозговую оболочку он вызывает гиперчувствительность только у самок грызунов, что может быть связано с различиями в передаче сигналов эстрогена [142].

Многие исследователи предполагают, что такое сложное расстройство, как мигрень может быть связано с гипоталамусом [128]. Гипоталамус участвует в поддержании гомеостаза, контролируя эндокринную систему и координируя деятельность вегетативной нервной системы. Гипоталамус участвует в обработке ноцицептивных сигналов тройничного нерва, которые являются разновидностью афферентных сенсорных сигналов, критически важных для болевой фазы мигрени [145].

Гипоталамическая регуляция гормональных циклов у женщин может способствовать циклическому характеру мигрени [49, 96]. Половой диморфизм мигрени может быть объяснен, помимо прочего, эстрогенной регуляцией гипоталамических сетей, контролирующей менструальный цикл. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что опосредованная эстрадиолом активация рецепторов эстрогена увеличивает активность эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), приводящий к быстрому увеличению высвобождения NO в эндотелиальных клетках [103].

CGRP является компонентом, объединяющим нейроваскулярную и воспалительную теории патогенеза мигрени [2,45]. В области изучения мигрени, многие авторы готовы отказаться от сосудистой гипотезы, это в первую очередь связано с неясной ролью дилатации сосудов при мигрени и нерешенным вопросом о том, могут ли сосуды влиять на мигрень при отсутствии расширения сосудов. Клетки, из которых состоят кровеносные сосуды (эндотелиальные и гладкомышечные клетки) могут вносить важный вклад в развитие мигрени без изменения диаметра сосудов. Симптомы мигрени могут возникать в результате сочетания независимых от расширения сосудов явлений и нейрогенных механизмов, взаимодействующих в головном мозге и в тригеминоваскулярной системе в мозговых оболочках [97].

Эндотелиальные клетки напрямую контактируют с циркулирующей кровью в просвете сосудов, а также контролируют их функции. Они экспрессируют различные белки, включая факторы роста (факторы роста

эндотелиальных клеток сосудов, VEGF), коагулянты/антикоагулянты, липопротеиды (например, липопротеиды низкой плотности), и молекулы адгезии (эндотелиальных клеток, тромбоцитов, PECAM-1), а также метаболиты (NO и 5-HT), эндотелин-1 и цитокины (фактор некроза опухоли, интерлейкины 1,6,10 и др.) [49,131]. Существует положительная корреляция между частотой возникновения мигрени и экспрессией биомаркеров активации эндотелиальных клеток у женщин [169]. Таким образом, эндотелиальные клетки участвуют в регуляции множества функций, включая поддержание межклеточного барьера, регуляция сосудистого тонуса, ремоделирование сосудов, иммунный надзор, свертываемость крови и поглощение питательных веществ [67].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) — ключевой регулятор ангиогенеза и сосудистой проницаемости, который активно влияет на сосудистую систему в физиологических и патологических условиях. Его воздействие на сосуды обусловлено способностью стимулировать миграцию, пролиферацию и выживание эндотелиальных клеток, а также регулировать проницаемость сосудистых стенок [32,169].

VEGF является многофункциональным регулятором сосудистого гомеостаза и воспаления. Он действует через специфические рецепторы, главным образом VEGFR-2, экспрессированные на эндотелиальных клетках сосудов. Связывание VEGF с VEGFR-2 запускает серию внутриклеточных сигнальных каскадов, включая фосфорилирование белков и активацию пути фосфатидилинозитид-3-киназы (PI3K) и митоген-активируемую протеинкиназу (MAPK) [71,109].

Активация ангиогенеза играет важнейшую роль как в нормальных физиологических процессах, так и в патологических условиях, таких как воспаление. Стимулируя ангиогенез VEGF опосредует рост капилляров и проницаемость сосудов в зоне воспаления, способствуя притоку иммунных клеток. VEGF, увеличивая проницаемость сосудов, приводит к утечке плазмы и белков из сосудистого русла в окружающие ткани. Этот процесс

вызывает прогрессирование воспаления в зоне повреждения и облегчает миграцию иммунных клеток и медиаторов воспаления к повреждённым тканям [97].

VEGF не только привлекает иммунные клетки, такие как макрофаги и нейтрофилы, к месту повреждения тканей, VEGF также может взаимодействовать с другими молекулами, включая факторы роста и цитокины, такие как фактор некроза опухоли, IL-6, VCAM-1. Эти молекулы дополнительно усиливают воспаление и пролиферацию клеток в эндотелии, создавая каскадный эффект, который усиливает воспалительный ответ. Кроме того, VEGF может взаимодействовать с CGRP, что приводит к гипералгезии, делая сосуды более чувствительными к воспалительным агентам [63,67].

Таким образом, VEGF участвует в нарушении нормальной структуры и функции сосудов, способствует развитию отёка и усилению болевых ощущений за счёт увеличения проницаемости сосудов и стимуляции нейровоспалительных путей.

Нейрогенное воспаление в мозговых оболочках сенсibiliзирует менингеальные ноцицепторы, а нейронные рецепторы опосредуют сенсibiliзирующее действие воспалительных цитокинов [101].

Активация пуриnergических рецепторов эндотелиальных клеток вызывает высвобождение и диффузию оксида азота (NO) по всему сосуду и окружающим тканям, что приводит к широкому спектру эффектов, включая сенсibiliзацию сенсорных афферентных волокон, экспрессию на поверхности эндотелиальных клеток молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и молекулы адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1), которые способствуют привлечению иммунных клеток. Высвобождение провоспалительных медиаторов привлечёнными иммунными клетками ещё больше усиливает чувствительность менингеальных афферентных волокон [3,169].

Двусторонняя связь между менингеальными нервными волокнами (сенсорными и симпатическими) и эндотелиальными клетками, составляющими связанную с ними сосудистую систему, может усиливать головную боль при мигрени, что позволяет предположить, что эндотелиальные клетки играют центральную роль в патогенезе мигрени. Менингеальные сенсорные афферентные волокна, берущие начало в тройничном ганглии, иннервируют кровеносные сосуды менингеальной оболочки и выделяют вазоактивные нейропептиды [32, 170].

Гипоталамус играет важную роль в инициации мигрени, влияя на тройничные ноцицепторы, особенно в условиях стресса. Таламус важен для обработки сенсорной информации и участвует в центральной сенситизации и модуляции боли во время приступов мигрени. Кора головного мозга, особенно через такие феномены, как корковая распространяющаяся депрессия, способствует возникновению ауры мигрени и обработке боли, хотя её роль в генерации головной боли все ещё обсуждается [103].

В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что гипоталамическая регуляция парасимпатического тонуса может активировать сигнальные пути эндотелиальных клеток сосудов, которые способствуют возникновению воспалительной боли. Таким образом, возможно, что активация гипоталамуса способствует возникновению мигрени посредством сигнальных путей, зависящих от эндотелиальных клеток, независимо от расширения сосудов, что может являться важным феноменом патофизиологии мигрени [97].

Симптомы, связанные с вегетативной нервной системой, могут отражать нормальную реакцию гипоталамуса на внешние раздражители. Паравентрикулярная область гипоталамуса выделяет гормоны, в том числе вазопрессин, окситоцин и кортикотропин-рилизинг-гормон, изменяя баланс между парасимпатическим и симпатическим тонусом. Нейроны гипоталамуса могут регулировать парасимпатические преганглионарные нейроны в верхнем слюноотделительном ядре (SSN), это стимулирует

высвобождение ряда медиаторов из постганглионарных парасимпатических нейронов в клиновидно-нёбном ганглии, что приводит к локальному высвобождению медиаторов воспаления, которые могут активировать менингеальные ноцицепторы. Таким образом, взаимодействие между парасимпатической и тройничной сенсорными системами может способствовать развитию мигрени [78,109,131].

1.2. Эпидемиология и патофизиологические механизмы головной боли напряжения

Несмотря на широкую распространённость, в последние 20 лет не было достигнуто значительного прогресса в понимании патогенеза головной боли напряжения из-за недостаточного внимания к этой проблеме и ограниченного выделения ресурсов финансирующими организациями и фармацевтической промышленностью [77].

Патогенез головной боли напряжения, как и патогенез мигрени, имеет многофакторный характер и варьирует в зависимости от её подтипа (эпизодическая или хроническая ГБН), что отражает различия в степени вовлечённости периферических и центральных механизмов боли. Существует точка зрения, что периферические факторы более важны при эпизодической головной боли напряжения, в то время как центральные факторы, возможно, играют значительную роль при хронической форме головной боли напряжения [17,35].

В исследовании, посвящённом данным о семьях близнецов было обнаружено, что мигрень у одного из близнецов была тесно связана с головной болью напряжения у другого близнеца, что указывает на вероятную общую этиологию. Более сильная межпопуляционная и межблизнецовая связь у монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными позволяет предположить, что это сопутствующее заболевание также может быть отчасти обусловлено общими генетическими факторами [110].

Тригеминоваскулярная система является анатомическим и физиологическим субстратом ГБН и мигрени [35,78] и относится к

взаимосвязанной сети нервов, кровеносных сосудов и чувствительных к боли структур в области головы и шеи. Афферентные волокна тригеминоваскулярных нейронов первого порядка иннервируют мозговые оболочки и кровеносные сосуды, в то время как тела их клеток расположены в тройничном ганглии. Восходящий ноцицептивный сигнал передается нейронам второго порядка в стволе головного мозга, включая тригеминоцервикальный комплекс, который дополнительно активизирует и повышает чувствительность нейронов третьего порядка в таламусе. Отсюда информация проецируется дальше в соматосенсорную кору и другие области коры, что приводит к восприятию боли [36].

При ГБН периферические мышечные факторы более задействованы, чем активация и сенсibilизация нейронов тригеминоваскулярного звена первого порядка, которая приводит к центральной сенсibilизации. Этот механизм включает воздействие нейромедиаторов на ноцицептивную стимуляцию в центральной нервной системе, что приводит к снижению болевого порога при различных раздражителях не только в локализованных болезненных областях, но и в безболезненных частях тела [97,137].

Периферическая сенсibilизация миофасциальных ноцицепторов играет важную роль в развитии эпизодической ГБН. Миофасциальные факторы можно разделить на две группы: перикраниальную болезненность и миофасциальные триггерные точки [17,35]. Перикраниальная болезненность, скорее всего, возникает из-за активации периферических ноцицепторов. Ноцицепторы вокруг кровеносных сосудов в поперечнополосатых мышцах, местах прикрепления сухожилий и фасциях считаются источником боли. Возможные периферические механизмы включают воспалительную реакцию, снижение кровотока, повышенную мышечную активность и атрофию мышц [14, 29]. Хотя исследования роли этих предполагаемых механизмов не дали однозначных результатов, они требуют дальнейших исследований в этой области.

В соответствии с диагностическими критериями эпизодической головной боли напряжения, при постановке диагноза допустима либо фотофобия, либо фонофобия [70]. Лёгкая тошнота допустима у пациентов с хронической ГБН при отсутствии фотофобии или фонофобии. Краниальные вегетативные симптомы встречаются редко. Провоцирующие и усугубляющие факторы схожи с таковыми при мигрени, например, стресс, недостаток сна, голодание, и не помогают дифференцировать эти типы первичной головной боли [89,102].

Вопрос, способствует ли болезненность перикраниальных мышц развитию приступов ГБН или является следствием боли до сих пор обсуждается. Исследования демонстрируют, что широко распространенный и неспецифический характер гиперчувствительности при хронической ГБН указывает на то, что общая болевая чувствительность нарушается на центральном уровне [29]. В случае мигрени болезненность перикраниальной области также увеличивается с увеличением частоты приступов. Нет разницы в болевом пороге между людьми с хронической мигренью во время фазы головной боли или вне ее, или в механическом и термическом болевом пороге между эпизодической и хронической мигренью [33]. Таким образом, хотя и ГБН, и мигрень затрагивают перикраниальные мышцы и миофасциальные факторы, они различаются с точки зрения лежащих в их основе путей [14,49].

Для головной боли напряжения не существует биомаркеров, поэтому диагноз ставится на основании клинической картины, чтобы исключить вторичные причины головной боли. Нет согласованных данных об изменении уровней провоспалительных маркеров при ГБН [6,17, 35].

1.3. Патогенетические особенности и клинические аспекты предменструального синдрома

Головные боли, связанные с менструацией, является наиболее распространенным заболеванием среди молодых женщин, которое

ограничивает их продуктивность и социальную жизнь [129]. Однако масштабы проблемы и ее характеристики до конца не изучены.

Предменструальный синдром (ПМС), также известный как синдром предменструального напряжения - расстройство, напрямую связанное с определенной фазой менструального цикла. Он представляет собой широкий спектр повторяющихся соматических, эмоционально-аффективных, когнитивных и поведенческих нарушений, которые возникают в лютеиновой фазе менструального цикла и регрессируют или значительно ослабевают с наступлением менструации [23, 86]. Для исключения других нарушений необходим бессимптомный интервал между окончанием менструации и временем овуляции. Диагноз может быть поставлен только при наличии овуляции, что исключает женщин, использующих большинство видов гормональной контрацепции. Существуют различные диагностические критерии ПМС, но общей чертой является требование, чтобы симптомы вызывали значительные нарушения и мешали повседневному функционированию [86,90].

Вопросы, касающиеся тяжести течения синдрома и его влияния на различные аспекты жизни пациенток, остаются предметом научных дискуссий. Выраженные формы ПМС, ассоциированные со значительным снижением качества жизни и социальной активности, а в ряде случаев и с временной утратой трудоспособности, по данным зарубежных исследований, встречаются более чем у 11% женщин [23,129].

Систематический обзор 17 исследований, проведённых по всему миру, показал, что совокупная распространённость ПМС составляет 47,8%, при этом со временем наблюдается тенденция к росту, и распространённость в разных исследованиях сильно различается [61]. В отечественной литературе количественные данные о распространённости тяжелых форм отсутствуют, однако известно, что ПМС средней степени выраженности диагностируется у 36,2%–45,5% пациенток.

Международное общество по изучению предменструальных расстройств (ISPMD) уже опубликовало четыре консенсусных документа по предменструальным расстройствам, охватывающих такие области, как определение, классификация, количественная оценка, планирование клинических исследований и лечение [70].

Проявления предменструального синдрома отличаются значительным разнообразием и могут сочетаться в различных клинических вариантах. Характер, интенсивность и комбинации симптомов варьируют у разных женщин и могут изменяться от цикла к циклу. Выраженность симптоматики определяется индивидуальными особенностями, а также физическим и психоэмоциональным состоянием женщины в конкретный период времени [86]. К наиболее распространённым психологическим симптомам ПМС относятся раздражительность, плаксивость, тревожность и подавленное настроение. К физическим симптомам в основном относятся вздутие живота, болезненность молочных желёз и головные боли. Гормональные изменения, стресс, диетические отклонения считаются наиболее значимыми факторами риска. Также предполагается, что у незамужних женщин ПМС протекает тяжелее, чем у замужних, и тяжелее у женщин с более низким экономическим статусом и у тех, в чьей семье были подобные случаи. Играть роль поведенческие и социальные факторы: приём лекарств (в том числе контрацептивов), курение, употребление алкоголя и кофеина и даже уровень образования. Нет единого мнения о том, как влияют возраст и предыдущие беременности на развитие этого расстройства. Диагностировать предменструальный синдром можно только после исключения других заболеваний, которые могут лучше объяснить испытываемый дискомфорт [70,86].

При предменструальном синдроме циклически возникающая симптоматика оказывает выраженное негативное влияние на качество жизни, однако, как правило, не приводит к существенным ограничениям в повседневной деятельности, включая физическую и социальную активность,

за исключением ПМДР, при котором клинические проявления приводят к значительному ухудшению качества жизни и выраженным ограничениям в профессиональной, социальной и бытовой активности.

Несмотря на более чем столетнюю историю изучения ПМС и ПМДР, их этиопатогенетические механизмы остаются недостаточно изученными, хотя были предложены некоторые потенциальные механизмы, объясняющие эту проблему.

Основная теория предполагает, что эти симптомы являются следствием присутствия прогестерона и, возможно, его отсутствия, и поэтому могут возникать только во время овуляторных циклов. Кроме того, предполагается, что они связаны с гипосеротонинемией [70,146].

Есть предположения, что женщины с ПМС более чувствительны к колебаниям уровня половых гормонов во время менструального цикла [145], однако некоторые исследования не выявили различий в уровне гормонов между здоровыми женщинами и женщинами с ПМС [93,128].

Ведущая гипотеза патогенеза основана на предположении о нарушенной нейромедиаторной регуляции в ответ на физиологические колебания концентрации половых стероидов в лютеиновую фазу цикла [127].

Теория нарушения обмена нейромедиаторов в ЦНС предполагает, что снижение уровня эстрогенов в поздней лютеиновой фазе менструального цикла может вызвать или усугубить нарушение регуляции обмена серотонина [84]. В ряде исследований выявлены более низкие уровни серотонина в тромбоцитах крови у пациенток с ПМС. Эта теория подтверждается ролью серотонина в патофизиологии других психоэмоциональных расстройств (в том числе депрессии и повышенной тревожности), и доказанной эффективностью антидепрессантов группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в лечении ПМС [162]. Также считается, что ПМС может быть связан с воздействием прогестерона и его метаболита аллопрегнанолон на ГАМК-ергическую систему. Аллопрегнанолон – это нейроактивный стероид, который обладает

антидепрессивным, анксиолитическим эффектами, а также способностью усиливать седативное воздействие ГАМК на ЦНС [84,146]. Женщины с ПМС могут иметь повышенную чувствительность к физиологическим изменениям уровня аллопрегнанола в лютеиновой фазе менструального цикла, а также испытывать "эффект отмены", что приводит к появлению различных психоэмоциональных симптомов [166]. Доказано, что блокирование выработки аллопрегнанола уменьшает предменструальные симптомы, а одним из методов фармакотерапии ПМС является приём ингибиторов обратного захвата серотонина, которые влияют на уровень аллопрегнанола [146].

Не существует единой точки зрения на то, является ли дисбаланс окислительно-восстановительного статуса одной из причин нарушения ГАМК-эргической системы при ПМС или следствием повышенной чувствительности к гормональным колебаниям и воздействию избыточной активности эстрогена [65]

Другим потенциальным механизмом, который в настоящее время активно изучается, является неадекватная воспалительная реакция на различные раздражители (биологические или физические) и возникновение окислительного стресса, определяемого как дисбаланс между выработкой активных форм кислорода и их инактивацией механизмами антиоксидантной защиты [43,95].

К настоящему времени проведено несколько исследований, в которых оценивались отдельные биомаркеры воспаления и окислительного стресса в развитии ПМС и, несмотря на противоречивые результаты, во многих исследованиях описана связь воспаления, окислительного стресса и антиоксидантного статуса с ПМС.

В большинстве исследований оценивалась концентрация интерлейкинов. В исследовании Foster R et al уровень IL-1 β в моче был статистически значимо выше [72]., а в исследованиях Azizieh F.Y. и Bertone-Johnson E.R. были обнаружены незначительно более высокие концентрации

в сыворотке [45,71]. Еще в двух исследованиях концентрация IL-8 (в сыворотке крови и в моче) была статистически значимо выше, чем в контрольной группе [46, 71,72].

Концентрация IL-4, IL-7 и IL-10 была проанализирована в двух работах Bertone-Johnson E.R.et al, которые обнаружили статистически значимо более высокие концентрации IL-4 и IL-10 в крови у женщин с ПМС, чем в контрольной группе [45]. Аналогичная тенденция в сыворотке крови была выявлена в исследовании, проведённом Azizieh F.Y. [71]., в то время как Foster R., et al не обнаружили различий в концентрации IL-10 в моче у пациенток с ПМС и в контрольной группе, но обнаружили статистически значимо более высокую концентрацию IL-7 в моче женщин с ПМС по сравнению с контрольной группой, а Bertone-Johnson E.R. et al наблюдали аналогичную тенденцию [45,71].

Другие интерлейкины, такие как IL-2, IL-5, IL-6, IL-12, IL-13 и IL-17, определялись в сыворотке крови только в отдельных исследованиях. У женщин с ПМС была обнаружена значительно более высокая концентрация IL-5 и IL-12 и незначительно более высокая концентрация IL-2, IL-6 и IL-13 по сравнению с контрольной группой. Подводя итог результатам по содержанию всех интерлейкинов (кроме уровня IL-10 в моче и уровня IL-17 в сыворотке крови), можно сказать, что их концентрация в крови и моче у женщин с ПМС была выше, чем у контрольной группы [45,71,72].

Среди других маркеров воспаления наиболее часто изучались фактор некроза опухоли α (TNF- α), гамма-интерферон (IFN- γ) и высокочувствительный С-реактивный белок. В исследовании, проведённом Azizieh F.Y., [71], у пациенток с ПМС уровень TNF- α в сыворотке крови был значительно выше, чем у контрольной группы, в то время как в других исследованиях (включая образцы мочи и сыворотки) различия между группами не были статистически значимыми. Уровень IFN- γ был выше у пациенток с ПМС, чем у здоровых женщин из контрольной группы [45]. В исследовании Bahrami A., включенном в систематический обзор, не было

получено статистически значимых результатов для высокочувствительного С-реактивного белка [41]. Биомаркеры, такие как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и антитела к белку семейства малых белков теплового шока (Анти-Hsp27), были определены только в единичных исследованиях, и статистически значимых различий в этих параметрах не наблюдалось между пациентами с ПМС и контрольными группами [113]. Были изучены общие показатели окислительного стресса, перекисное окисление липидов, продукты окисления белков и другие параметры окислительного стресса, связанные с ПМС. Общий окислительный стресс был измерен в исследовании Incebiyik и др. [133] с использованием общего окислительного статуса (TOS) и индекса окислительного стресса (OSI) без статистически значимых различий между ПМС и контрольной группами. В исследованиях Tuladhar E.T. по перекисному окислению липидов и по продуктам окисления белков Tuladhar E.T., [158] не было выявлено существенных различий между женщинами с ПМС и контрольной группой, а в работе, проведённой Duvan C.I. [42], у женщин с ПМС был обнаружен более высокий уровень раннего маркера цепи окисления липидов- гидропероксида липидов (LHP) по сравнению с контрольной группой. Из других маркеров окислительного стресса, таких как свободные сульфгидрильные группы (-SH), общий тиол (T-SH), оксид азота (NO) и адренomedуллин (AM) только концентрация AM (вазоактивного пептида, участвующего в регуляции сосудистого тонуса, воспаления и ангиогенеза в плазме крови) была значительно выше в группе с ПМС по сравнению с контрольной группой [42].

Результаты лонгитюдного когортного исследования SWAN (2939 женщин среднего возраста) показывают, что наиболее распространённые предменструальные симптомы, такие как перепады настроения, спазмы в животе, боль в спине, повышенный аппетит, боль в груди, набор веса, вздутие живота, статистически значимо положительно связаны с уровнем высокочувствительного С-реактивного белка [80]. Кроме того, Puder J.J. с

соавт. показали, что уровень высокочувствительного С-реактивного белка меняется в течение всего менструального цикла у женщин с ПМС одновременно с психологическими и физическими симптомами, авторы считают, что это указывает на возможную роль вялотекущего воспаления в патогенезе ПМС [134].

В недавно опубликованном исследовании Roomruangwong С. С соавт. у женщин, страдающих предменструальным синдромом, по сравнению со здоровыми женщинами из контрольной группы было обнаружено статистически значимое повышение уровня перекисного окисления липидов, но не продуктов перекисного окисления белков и свободных сульфгидрильных групп [138]. В исследовании Purnawati J. у женщин с ПМС был статистически значимо повышен уровень маркера повреждения ДНК (8-гидрокси-2-дезоксигуанозина в моче) по сравнению с контрольной группой [135].

Таким образом, данные исследований свидетельствуют о том, что у женщин с ПМС может быть повышен уровень некоторых воспалительных маркеров. Снижение антиоксидантной способности в случаях ПМС может быть вероятным, однако роль повышенного окислительного стресса остаётся неопределённой.

ПМС и ГБН имеют общие факторы риска, которые могут увеличивать частоту и интенсивность головной боли. Частота ГБН у женщин с ПМС на 15-20% выше, чем у женщин, не испытывающих предменструальных симптомов [31].

В Европе частота ГБН среди женщин с ПМС достигает 27-35%, что подтверждается исследованиями, показывающими, что у женщин с ПМС симптомы ГБН часто обостряются в лютеиновую фазу цикла (Kristoffersen et al., 2021) В странах Северной Европы, например, до 40% женщин с хронической ГБН отмечают ухудшение симптомов во время ПМС (Jensen et al., 2022). В США и Канаде частота ГБН среди женщин с ПМС составляет около 32-37% (Buse et al., 2020). Эти исследований показывают, что у

женщин с ПМС симптомы ГБН могут обостряться на 20-25% чаще во время лютеиновой фазы, что связано с влиянием гормональных изменений на чувствительность к боли. Азиатские страны, такие как Япония и Южная Корея, демонстрируют распространенность ГБН среди женщин с ПМС на уровне 35-45% (Yang Y et al., 2025). Таким образом, исследования демонстрируют, что факторы стресса и культурные особенности могут повышать риск развития ГБН среди женщин в периоды гормональных колебаний.

Женщины, подверженные хроническому стрессу, имеют риск развития ГБН, увеличенный на 30-35% в лютеиновую фазу цикла. Этот риск выше у женщин с эмоциональной нестабильностью и симптомами тревожности. Депрессивные и тревожные расстройства увеличивают риск хронической ГБН на 40% и выше. У женщин с ПМС, страдающих коморбидными психическими расстройствами, обострения ГБН наблюдаются чаще, и такие пациентки нуждаются в психотерапевтической поддержке для комплексного лечения [148]. В исследовании Chiarotto A. С соавт. также было установлено, что у женщин с ПМС риск обострения болевых синдромов в лютеиновую фазу увеличивается на 25-30% по сравнению с фолликулярной фазой [52].

Гормональные изменения, происходящие в лютеиновую фазу, включают резкое снижение уровня эстрогенов, что оказывает влияние на нейротрансмиттерные системы, такие как серотонин и допамин. Низкий уровень эстрогенов коррелирует со снижением серотонина, что может повышать болевую чувствительность и увеличивать восприимчивость к ГБН [146].

На сегодняшний день в ряде исследований изучалась возможная связь между ПМС и мигренью, и имеющиеся исследования дают противоречивые результаты [30,31,93,128]. Популяционное исследование, в котором приняли участие 728 женщин в возрасте от 40 до 74 лет, показало, что у женщин с ПМС значительно повышен риск развития мигрени, но нет различий в частоте возникновения ПМС у женщин с мигренью и без неё [61]. Напротив,

популяционное исследование, проведённое на Тайване и охватившее 1436 женщин в возрасте от 40 до 55 лет, показало, что среди женщин с мигренью и ПМС распространённость менструальной мигрени, по их собственным оценкам, значительно выше, чем среди женщин с мигренью без ПМС (57,7% против 38,9%). В итальянском исследовании, в котором приняли участие 64 женщины, проходившие обследование в отделении психобиологии репродукции на кафедре акушерства и гинекологии в Модене, сообщается, что более чем у половины женщин с хронической мигренью и у трети женщин с эпизодической мигренью наблюдался ПМС [46]. В отчёте из Японии, в котором участвовали 83 женщины с предменструальным дисфорическим расстройством, определяемым как состояние, при котором симптомы находятся на крайнем конце психологического спектра, показана очень высокая распространённость мигрени (68,7%). Более чем у 90% всех женщин с мигренью без ауры в этой выборке было предменструальное дисфорическое расстройство [154].

По данным Lipton RB. распространённость менструальной и менструально – ассоциированной мигрени варьируется в зависимости от региона и этнической группы. Например, в исследованиях, проведенных в США и Западной Европе, частота менструально-ассоциированной мигрени достигает 60-70% среди женщин с ПМС, в то время как в Азии и Африке этот показатель ниже — около 40-50%, что может быть связано с различиями в диагностических критериях, культурными особенностями восприятия боли и доступностью медицинской помощи [112].

В исследовании, проведенном в Эфиопии, среди студенток медицинского колледжа распространённость головной боли, связанной с менструацией, составила 86,4%, и 32,6% из них испытывали головную боль до двух-трех дней менструации. Среднее количество дней пропуска общественных мероприятий и снижение производительности составили 3 ± 1 день соответственно. У одиноких в 6,24 раза выше вероятность

возникновения тяжелой головной боли, а у студентов фармацевтического факультета вероятность возникновения сильной боли была ниже [31].

Головная боль также входит в спектр физиологических симптомов ПМС. Следовательно, существует совпадение не только во времени возникновения ПМС и мигрени, но и в перекрывании симптомов. Женщины, которые регулярно испытывают приступы мигрени, также могут регулярно испытывать предвестниковые симптомы мигрени, имитирующие ПМС [12,92].

Возможно, что они имеют общий патофизиологический путь. Общим для обоих состояний является циклическое появление симптомов в зависимости от определённых фаз менструального цикла. Предполагается, что в основе ПМС и мигрени лежит взаимодействие между нейроэндокринной системой и повышенная чувствительность к гормональным изменениям, а также аномальная реакция на физиологические гормональные изменения [39,84,127]. .

Кроме того, ПМС может быть диагностирован только у женщин с овуляцией, а подавление овуляции приводит к значительному уменьшению или устранению симптомов ПМС. Напротив, мигрень возникает в ситуациях и с подавленной овуляцией до тех пор, пока происходит отмена эстрогена [146]. Но реакция на гормональные изменения является не единственным механизмом.

Таким образом, проведённые к настоящему моменту исследования подтверждают связь предменструального синдрома и первичных головных болей: эти состояния нередко сочетаются, потенцируя тяжесть клинической картины и существенно снижая качество жизни женщин. Однако механизмы их взаимодействия остаются недостаточно изученными. Противоречивость и вариабельность полученных данных могут быть обусловлены гетерогенностью подтипов ПМС, а также высокой частотой сопутствующих тревожно-депрессивных расстройств и нарушений вегетативной регуляции, которые, в свою очередь, способны вносить вклад в усиление и хронизацию

цефалгического синдрома. Несмотря на активное изучение отдельных патогенетических звеньев, включая гормональные колебания, нейроваскулярную дисфункцию и психоэмоциональные факторы, отсутствует целостное представление об их интегративной роли в формировании тяжёлых форм мигрени и головной боли напряжения у женщин с ПМС. На сегодняшний день в литературе фактически не представлены клинически апробированные диагностико-прогностические модели, позволяющие надёжно стратифицировать риск хронизации цефалгий с учётом многоуровневого патогенеза. Дальнейшее изучение системных патогенетических механизмов и выявление общих регуляторных звеньев, лежащих в основе первичных цефалгий и ПМС, представляется необходимым для разработки эффективных стратегий диагностики, профилактики и терапии, адаптированных к индивидуальным особенностям пациенток репродуктивного возраста.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Основные этапы и методы исследований

Исследование проводилось на кафедре неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (г. Волгоград) с 2021 по 2025 гг. Клиническая часть выполнялась на базе неврологического отделения ГБУЗ ВОКБ №1, Клиники семейной медицины ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Исследование и его протокол были одобрены локальным Этическим комитетом 11.08.2025 №2025/048-ДИ в соответствии с целью и задачами разработана программа исследования.

Теоретической основой работы являются концептуальные положения отечественных и зарубежных авторов, посвященные эпидемиологии, клиническим и патогенетическим особенностям и диагностике первичных цефалгий.

Методическая основа исследования включает комплексный научно-обоснованный подход к диагностике головной боли у женщин с ПМС, позволяющий уточнить диагностические критерии, выявить предрасполагающие и усугубляющие факторы, конкретные патофизиологические механизмы, а также оценить информативность лабораторных, инструментальных и социологических методов исследования.

Объектом настоящего исследования явилась головная боль у женщин с предменструальным синдромом как клинико-неврологическое проявление, имеющее патофизиологические, нейровегетативные и психоэмоциональные корреляты.

Субъектом исследования выступили женщины репродуктивного возраста (18–45 лет), страдающие головной болью и ПМС. Группы сравнения включали женщин с цефалгиями без ПМС и женщин с ПМС без головной боли.

Предметом исследования явились возможность использования разработанного опросника для первичного скрининга головных болей и

предменструального синдрома, оценка значимости клинических, инструментальных и лабораторных методик для диагностики первичных цефалгий, выявления факторов хронизации головных болей.

Единицами наблюдения в зависимости от решения конкретных поставленных задач являлись: результаты клинических, социологических, инструментальных и лабораторных методов исследований.

Объектом внедрения выступили конкретные результаты собственных исследований и разработанный опросник для диагностики первичных цефалгий у женщин с ПМС.

Методический инструментарий, используемый для решения поставленных в настоящем исследовании задач, включал общенаучные и специальные методы:

1. Социологические методы: анкетирование, в том числе с использованием разработанного валидированного опросника

2. Клинические методы: общеклинический и неврологический осмотр, изучение соматических нарушений и психоэмоционального статуса

3. Лабораторные методы: оценка уровня VEGF

4. Инструментальные методы: кардиоинтервалография для анализа вегетативного статуса.

5. Статистические методы: корреляционный анализ, ROC-анализ, многофакторный анализ.

6. Метод экспертных оценок: верификация полученных данных специалистами

Для решения поставленной цели и задач научное исследование проводилось в пять этапов (таблица 1):

Таблица 1

Программа и этапы научного исследования

Этапы исследования	Сроки	Методы исследования	Единицы наблюдения	Источники информации
1-й Изучение и обобщение имеющегося зарубежного и отечественного опыта по проблеме первичных цефалгий у женщин с предменструальным синдромом	2021 г	Информационно-аналитический анализ; библио-семантический анализ	Клинические рекомендации, стандарты оказания медицинской помощи, клинические исследования, статьи, обзоры, монографии	Зарубежные и отечественные научные публикации по диагностике и лечению головных болей с использованием баз данных PubMed, Ovid MEDLINE, Scopus и ручного поиска по библиографиям известных обзорных статей с 2005 г. до настоящего времени
2-й: Разработка и валидация опросника. Проведение первичного клинического скрининга и отбор пациентов в исследование. Определение соответствия критериям включения, подписание информированного согласия, рандомизация пациентов на группы.	2022 г	Аналитический метод; социологический метод; статистический метод	Клинические рекомендации по первичной головной боли, головной боли напряжения. мигрени, предменструальному синдрому. Имеющиеся валидированные шкалы и опросники	Валидированные шкалы (ID Migraine, HIT-6, MIDAS, HADS и др) Использование статей и монографий по валидации опросников с использованием баз данных PubMed, Ovid MEDLINE, Scopus, American Headache Society (AHS) и European Headache Federation (EHF)
3-й: Сопоставление клинических, коморбидных и психологических особенности у женщин с предменструальным синдромом с первичными цефалгиями; проведение лабораторных и инструментальных исследований	2023 г	Метод экспертных оценок; системный анализ; статистический анализ. социологический метод; сравнительный анализ	Результаты социологических (опросники) клинических и лабораторных методов исследований (содержание VEGF) и оценка вегетативного гомеостаза	Проспективные и ретроспективные когортные исследования. Систематические обзоры и метаанализы Медицинская документация пациентов Дневники головной боли, дневники мигрени, менструальный дневник головной боли

Продолжение таблицы 1				
4-й: Определение чувствительности и специфичности используемых лабораторных показателей и результатов анкетирования	2024 г	Метод прикладного системного анализа; аналитический метод; статистический метод	Результаты постаналитического анализа и статистической обработки полученных показателей	Использование отечественных и зарубежных публикаций Clinical and Laboratory Standards Institute; Medical Statistics: A Guide to Data Analysis and Critical Appraisal; Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
5-й: Разработка алгоритма диагностики первичных головных болей. Внедрение методик в клиническую практику. Написание диссертации	2024 - 2025 гг	Метод экспертных оценок; статистический анализ	Внедрение в медицинской организации	

Таким образом, теоретический этап включал изучение и систематизацию отечественного и зарубежного опыта по проблеме первичных цефалгий у женщин с предменструальным синдромом. При проведении исследования был осуществлен систематический поиск научной литературы за период с 2005 по 2025 годы в следующих международных и специализированных базах данных: PubMed (MEDLINE), Scopus, Web of Science (WoS, Core Collection), Cochrane Library, Embase (Elsevier), PsycINFO, Google Scholar, eLIBRARY.RU, КиберЛенинка, РИНЦ. Поиск проводился с использованием ключевых слов и комбинаций терминов (включая MeSH-термины) по темам: первичные цефалгии, предменструальный синдром, мигрень, головная боль напряжения, гормональные и вазогенные механизмы, нейровоспаление, вегетативная дисфункция, диагностика, хронизация головной боли.

На подготовительном этапе проведены разработка и валидация диагностического опросника, осуществлен первичный клинический скрининг и отбор пациентов в исследование, определены соответствия

критериям включения, подписаны информированные согласия, рандомизированы пациенты на группы.

Основной этап исследования включал сопоставление клинических особенностей головных болей, коморбидных соматических и психологических особенностей у женщин с первичными цефалгиями и ПМС, проведение лабораторных и инструментальных исследований, определение чувствительности и специфичности лабораторных показателей и диагностических шкал.

На заключительном этапе исследования в клиническую практику Клиники семейной медицины ВолгГМУ, Клиники №1 ВолгГМУ, ГБУЗ ВОКБ №1, ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-МЕДИЦИНА», ГУЗ «Поликлиника № 4» были интегрированы валидизированные инструменты оценки и дифференцированной диагностики

2.2. Общая характеристика пациентов и дизайн исследования

Настоящая работа представляет собой наблюдательное, аналитическое кросс-секционное исследование с применением смешанного факторного дизайна.

В исследование были включены 320 женщин репродуктивного возраста с предменструальным синдромом и без него, как с наличием головной боли, так и без нее. Схема дизайна исследования представлена на рисунке 1. Формирование групп проводилось для детального изучения взаимосвязи первичных головных болей и предменструального синдрома, а также выявления возможных патофизиологических механизмов, лежащих в основе коморбидности ПМС и первичных цефалгий.



Рисунок 1 . Дизайн исследования.

Диагноз мигрени и головной боли напряжения устанавливался в соответствии с критериями Международной классификации головной боли, 3-го пересмотра (ICHD-3, 2018).

Диагноз ПМС определялся в соответствии с критериями, предложенными Американским колледжем акушеров и гинекологов (ACOG), являющимися общепринятыми в клинической практике: наличие хотя бы одного симптома ПМС (из числа соматических, психоэмоциональных или поведенческих); возникновение симптомов исключительно в лютеиновую фазу менструального цикла с их регрессией после наступления менструации; негативное влияние симптоматики на качество жизни пациентки при отсутствии значительных ограничений повседневной активности (физической, социальной).

Демографическая информация о пациентах, признаки и симптоматика заболевания, лабораторные и инструментальные данные оценивались в соответствующих разделах работы.

Критерии включения в исследование:

1. Женщины репродуктивного возраста (18–45 лет), имеющие подтвержденный диагноз предменструального синдрома.
2. Наличие диагностированного диагноза первичной цефалгии (мигрень, головная боль напряжения), установленного в соответствии с диагностическими критериями Международной классификации головной боли, 3-е издание (МКГБ-3, 2018).
3. Регулярный менструальный цикл с длительностью 24 — 35 дней.
4. Отсутствие острой гинекологической и соматической патологии на основании осмотра терапевта и акушера – гинеколога.
5. Подписанное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

1. Наличие вторичных головных болей или других неврологических заболеваний, способных повлиять на результаты исследования.
2. Наличие тяжелых соматических или психических заболеваний, не имеющих патогенетической связи с первичными цефалгиями и ПМС: инфекционных, сердечно-сосудистых, эндокринологических, иммунологических.
3. Беременность и период лактации.
4. Диагностированные алкогольная, наркотическая или другие виды зависимостей.

2.3 Методики исследования

Лабораторные методы исследования проводились согласно принятым регламентам. Взятие венозной крови осуществлялось натощак, однократно в стандартизированной фазе менструального цикла, что обеспечило

сопоставимость показателей между пациентками различных клинических групп.

Для анализов использовались пробирки с лития гепарином или натрия гепарином. Получение, транспортировка, хранение образцов и другие условия преаналитического этапа проведены в соответствии с Национальным Стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 53079.4–2008. Исследование в крови уровней VEGF проводили твердофазным иммуноферментным методом (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) с применением наборов реагентов SEA143Hu ELISA Kit for vascular endothelial growth factor A, (Cloud-Clone, КНР). Уровни биомаркера в сыворотке крови измерялись в соответствии с инструкциями производителей наборов для ИФА - стандартный диапазон кривой: 20-6000 нг/л; чувствительность: 10,42 нг/л. Коэффициенты вариации внутри и между анализами составили менее 8% и менее 10% соответственно, что находится в пределах общепринятых диапазонов, установленных регулирующими органами.

Функциональное состояние вегетативной нервной системы определяли методом вариационной пульсоксиметрии (кардиоанализатор АНКАР — 131, программное обеспечение ООО «НПКФ Медиком МТД» г. Таганрог.) Время записи — 5 минут со стандартными условиями проведения процедуры: в первую половину дня, не ранее, чем через 2 часа после приема пищи, в затемненной комнате, температура в помещении 23-26 градусов, отсутствовали факторы слухового и зрительного раздражения, с предварительной адаптацией к записи – нахождение в положении лежа в течение 8-10 минут. Спектральный анализ variability ритма сердца проводили с вычислением средней ЧСС, показателя общей variability РС (среднеквадратического отклонения длительности кардиоинтервалов - R-R) и амплитуды формирующих ее колебаний в частотных диапазонах: 0,003-0,04 Гц - Very Low Frequency (VLF), 0,04-0,15 Гц - Low Frequency (LF) и 0,15-0,4 Гц - High Frequency (HF), а также относительного (процентного) вклада

колебательных составляющих VLF, LF, HF в общую дисперсию PC, принимаемую за 100%.

По HF в спектре PC измеряли парасимпатическую активность, связанную с дыхательной аритмией, а пик LF использовали для оценки сегментарных симпатических барорефлекторных вазомоторных механизмов. По VLF измеряли степень активации церебральных симпатико-адреналовых, или эрготропных систем. Симпатико-парасимпатические соотношения оценивали по индексу LF/HF, рекомендованному Европейской и Североамериканской кардиологической ассоциацией.

Во время первого визита для участия в исследовании участники проходили опрос для сбора соответствующих демографических данные, а также информации о сопутствующих заболеваниях и принимаемых лекарствах.

Всем участникам исследования был выдан разработанный опросник «Головная боль у женщин». Вопросы анкеты включали информацию об интенсивности (определялась в баллах), продолжительности (время, прошедшее с момента начала головной боли до её прекращения самостоятельно или с помощью обезболивающих препаратов) и частоте (т.е. количестве дней с головной болью в месяц) головных болей, типе принимаемых обезболивающих препаратов, триггерах болевого приступа, а также психоэмоциональных изменениях, влиянии головных болей на работоспособность и связи с ПМС.

2.4. Статистическая обработка полученных результатов

Методология статистического анализа включала описательную статистику: (средние значения, стандартное отклонение, медиана, интерквартильный размах) для характеристики выборки, параметрические и непараметрические методы сравнения групп, проверку нормальности распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка и теста Левена для оценки гомогенности дисперсий (в зависимости от результата теста Левена использовался либо классический t-тест для независимых выборок, либо t-

тест Уэлча в случае неоднородных дисперсий), корреляционный анализ (коэффициенты Пирсона и Спирмена) для оценки взаимосвязей между переменными - полученные значения коэффициента корреляции интерпретировались в соответствии с общепринятыми критериями: слабая связь (0.1–0.3), умеренная (0.3–0.5) и сильная (>0.5), логистическую и линейную регрессию, ROC-анализ. Для контроля множественных сравнений применялась поправка Бонферрони, а надежность шкал оценивалась с использованием коэффициента α -Кронбаха.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С ГОЛОВНОЙ БОЛЬЮ НАПРЯЖЕНИЯ И МИГРЕНЬЮ

3.1 Разработка, валидация и клиническое применение унифицированного опросника для скрининга и диагностики головных болей, связанных с менструальным циклом

Социологические методы в медицине применяются для анализа факторов, влияющих на состояние человека, его культурные и поведенческие аспекты. Переход от субъективных жалоб пациентов с цефалгиями к стандартизированной оценке очень важен для клинической практики. Анкетирование обеспечивает унифицированный подход к сбору клинической информации и позволяет не только выявлять первичные головные боли у женщин с ПМС, но и детализировать их особенности для дальнейшего использования в клинической работе. Использование хорошо зарекомендовавших себя валидированных шкал повышает надежность и воспроизводимость результатов [15].

К настоящему времени разработаны различные диагностические и оценочные опросники для стандартизированной оценки выраженности симптомов и качества жизни. Самыми распространенными и широко применяемыми опросниками являются ID Migraine, HIT-6 (Headache Impact Test), MIDAS (Migraine Disability Assessment Scale), SF-36, PainDETECT, The Edinburgh Depression Scale, The Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), The Epworth Sleepiness Scale, The Menstrual Questionnaire by Rudolf-Musa, The Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ), The Visual Analogue Scale (VAS), The Chronic Migraine Scale (CMS), The Tension-Type Headache Questionnaire (TTHQ), The Brief Pain Inventory (BPI) и ряд других [15,76,91,112,124,136].

Мы проанализировали существующие валидированные опросники, используемые для оценки головной боли, с целью выявления их возможных

ограничений, особенно в отношении пациенток, у которых головная боль связана с менструальным циклом.

Например, HIT-6 (Headache Impact Test) отражает влияние головной боли на функциональную активность, но не учитывает связь головной боли с гормональными колебаниями у женщин, не дает детализированной оценки эмоционального состояния, влияющего на восприятие боли. MIDAS (Migraine Disability Assessment) фокусируется на потере функциональности, но не оценивает качество жизни или психоэмоциональное состояние, имеет ограниченную чувствительность к другим типам головной боли. HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) позволяет выявить психоэмоциональные нарушения, сопутствующие головной боли, но не предназначена специально для пациенток с головной болью. SF-36 (Short Form Health Survey) учитывает физическое и психологическое состояние пациента, подходит для оценки влияния хронических заболеваний, но не содержит специфических вопросов о головной боли. ESS не позволяет установить причинно-следственные связи с головной болью. The Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ) специфична для мигрени, но не учитывает другие виды головной боли, например, головную боль напряжения или сопутствующие соматические проявления. The Visual Analogue Scale (VAS) обладает выраженной субъективностью: восприятие боли варьирует у разных пациентов и зависит от психологического состояния, настроения, тревожности. The Chronic Migraine Scale (CMS) - фокус только на мигрени: не оценивает влияние других типов головной боли или коморбидных состояний, не учитывает влияние триггерных факторов: психоэмоционального стресса, гормональных колебаний, образа жизни и факторов, которые могут способствовать хронификации. MSQ учитывает долговременное влияние на жизнь, что затрудняет одномоментную интерпретацию симптомов.

Таким образом, главные проблемы этих инструментов – субъективность, отсутствие единого стандарта интерпретации и узкая

направленность каждой шкалы. Шкалы не синхронизированы между собой, они оценивают разные аспекты патологических состояний, что не позволяет связать их в единый клинический контекст. Кроме того, существующие опросники не учитывают специфику головной боли, связанной с менструальным циклом, или не адаптированы для диагностики головной боли именно у этой категории пациентов.

Мы пришли к заключению о необходимости создания единого опросника, объединяющего элементы нескольких валидированных инструментов, с целью упрощения процесса сбора данных и повышения точности диагностики. Это делает его более универсальным для оценки головной боли в контексте менструального цикла.

Разработка нового опросника необходима для объективизации диагностики, позволяя не только идентифицировать первичные цефалгии, но и осуществлять их стратификацию.

Под идентификацией подразумевается точное выявление первичных цефалгий (головной боли напряжения и мигрени) у женщин с предменструальным синдромом, включая их разграничение от вторичных головных болей и иных коморбидных состояний, которые могут имитировать или усиливать цефалгический синдром.

Под стратификацией понимается классификация пациенток на основе клинико-патогенетических особенностей, таких как выраженность болевого синдрома, частота и характер головных болей, степень влияния гормональных и вегетативных факторов, наличие сопутствующих психоэмоциональных нарушений. Это необходимо для выделения подгрупп с различными механизмами формирования цефалгий, что позволит более точно прогнозировать течение заболевания.

Кроме того, система вопросов интегрированного опросника направлена на выявление связи между головной болью и менструальным циклом, что играет важную роль в диагностике состояний, ассоциированных с предменструальным синдромом. Мы сочли необходимым формулировать

вопросы максимально ясно, чтобы минимизировать вероятность ошибочного понимания и гарантировать достоверность получаемых данных.

Использование такой анкеты в нашем исследовании потребовало дальнейшей ее валидации для обеспечения соответствия клиническим стандартам.

Процесс валидации опросника является ключевым этапом, обеспечивающим его точность, надежность и соответствие целям исследования или клинической практики [15]. Нами последовательно выполнены все необходимые этапы валидации, чтобы гарантировать её достоверность и объективность.

Для валидации разработанной анкеты «Головная боль у женщин» была привлечена группа экспертов, включающая специалистов в области неврологии, гинекологии, психиатрии и медицинской статистики: 4 невролога, 2 гинеколога, 3 психиатра и 1 специалист по медицинской статистике. В рамках оценки были подготовлены таблицы для статистического анализа и опросные листы, предназначенные для когнитивной валидации. Эксперты оценивали вопросы по 5-балльной шкале Лайкерта (1 — крайне неудачно, 5 — очень удачно) по таким критериям, как понятность, релевантность, четкость инструкций и полнота. Средний балл по всем критериям после оценки экспертов составил 4,5. Эксперты предоставили рекомендации по доработке анкеты, включая уточнение формулировок, касающихся локализации головной боли, внесли изменения в структуру вопросов о психоэмоциональном состоянии, а также предложили замену некоторых открытых вопросов на шкалы, отражающие частоту и интенсивность симптомов.

Для когнитивной валидации опросник был протестирован на 20 женщинах в возрасте 18–45 лет, которые заполняли его самостоятельно. Перед началом участницам предоставили инструкции по заполнению опросника. Далее анкеты были заполнены с оценкой нескольких параметров:

времени, необходимого для заполнения анкеты, возможных трудностей при ответах на вопросы, удобство работы с анкетой (таблица 2).

Таблица 2

Результаты когнитивной валидации опросника «Головная боль у женщин»

Параметр	Среднее значение ($\pm\sigma$)	Диапазон
Время заполнения анкеты	11,8 \pm 2,4 минут	9,24 – 16,87
Полнота заполнения	98,2%	95,5 – 100
Количество вопросов вызвавших трудности	3,6 \pm 0,5 вопросов	2,3 – 3,8

Все женщины правильно интерпретировали вопросы анкеты, однако некоторые из них указали на недостаточную ясность вопросов, касающихся частоты и продолжительности головной боли. В связи с этим мы уточнили формулировку вопросов о продолжительности боли, введя более конкретные временные интервалы. Кроме того, 15 % пациентов отметили сложность понимания вопросов о психоэмоциональном состоянии и триггерах, поэтому мы упростили эти вопросы, добавив пояснения к шкалам, оценивающим психоэмоциональный фон и интенсивность боли. Также было отмечено, что вопрос о локализации боли может быть сложным для пациентов с неопределённым типом боли. Тем не менее, большинство пациентов (85 %) удовлетворены понятностью структуры анкеты и 90 % пациентов сообщили, что анкета была удобной в заполнении.

После внесения изменений в анкету было еще раз проведено тестирование анкеты в клинических условиях и проанализированы результаты, позволившие убедиться, что анкета остаётся эффективной и надёжной. Для оценки стабильности анкеты был проведён тест-ретест на 20 пациентах через 2 недели. Результаты показали высокую корреляцию между повторными измерениями ($r = 0.91$).

Окончательный вариант опросника включает в себя следующие разделы:

Опросник «Головная боль у женщин»

Какова длительность Вашего менструального цикла ?		Длительность менструации (дней кровотечения)	
День цикла на момент заполнения			
1. Замечали ли Вы колебания АД, чувство сдавления за грудиной, чувство учащенного сердцебиения накануне менструации ?	• Всегда	3	
	• Часто	2	
	• Редко	1	
	• Никогда	0	
2. Отмечали ли Вы нагрубание и болезненности молочных желёз, отёчностью лица, голеней, пальцев рук накануне менструации ?	• Всегда	3	
	• Часто	2	
	• Редко	1	
	• Никогда	0	
3. Отмечали ли вы болезненность в суставах и мышцах накануне менструации ?	• Всегда	3	
	• Часто	2	
	• Редко	1	
	• Никогда	0	
4. Отмечали ли вы вздутие живота накануне менструации ?	• Всегда	3	
	• Часто	2	
	• Редко	1	
	• Никогда	0	
5. Отмечали ли вы прибавку в весе накануне менструации ?	• Всегда	3	
	• Часто	2	
	• Редко	1	
	• Никогда	0	
6. Отмечаете ли Вы в этот период частые смены настроения, плаксивость, обидчивость, повышенную утомляемость, сонливость?	• Всегда	3	
	• Часто	2	
	• Редко	1	
	• Никогда	0	
7. Испытываете ли Вы незадолго до менструации головные боли, головокружение ?	• Всегда	3	
	• Часто	2	
	• Редко	1	
	• Никогда	0	
ИТОГ 1			
8. Как головная боль связана с вашим менструальным циклом ?	• Головная боль появляется только в начале МЦ (на 1-3 день менструации)	3	
	• Головная боль появляется в МЦ и в другие дни	2	
	• Не связана	0	
9. Как часто болит голова ?	• Каждый день	5	
	• ≥ 15 дней в месяц	4	
	• 5-10 дней в месяц	3	
	• 1-3 дня в месяц каждый месяц	2	

	<ul style="list-style-type: none"> • Не более 1 дня в месяц (не более 12 дней в год) 	1
10. Продолжительность головной боли (без приема препаратов) составляет:	<ul style="list-style-type: none"> • Несколько секунд 	0
	<ul style="list-style-type: none"> • Несколько секунд - минут 	1
	<ul style="list-style-type: none"> • От 30 мин до 3 дней 	2
	<ul style="list-style-type: none"> • 3–7 дней 	3
	<ul style="list-style-type: none"> • Носит постоянный характер 	4
11. Опишите, пожалуйста, локализацию головных болей.	<ul style="list-style-type: none"> • Боль односторонняя, в правой или левой половине 	3
	<ul style="list-style-type: none"> • Боль двухсторонняя, в правой и левой половине 	2
	<ul style="list-style-type: none"> • Боль локальная 	1
	<ul style="list-style-type: none"> • Боль в затылочной области 	1
	<ul style="list-style-type: none"> • Боль опоясывающая (ощущение «каска» или «шлема») 	1
12. Оцените интенсивность головной боли по 10 балльной шкале, где 0 совсем не болит, а 10 -самая сильная боль.		
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10		
13. Сопутствующие симптомы	Тошнота	2
	Фотофобия (светочувствительность)	2
	Фонофобия (звучувствительность)	2
	Нарушение общего самочувствия, трудности в привычной деятельности	2
	Отсутствие сопутствующих симптомов	0
14. Имеются ли у Вас болевые синдромы иной локализации вне зависимости от головной боли (боль в спине, боль в суставах и т.д.)		
ДА НЕТ		2/0
15. Как часто вы используете лекарственные препараты для обезболивания	<ul style="list-style-type: none"> • Всегда 	3
	<ul style="list-style-type: none"> • Часто 	2
	<ul style="list-style-type: none"> • Редко 	1
	<ul style="list-style-type: none"> • Никогда 	0

ИТОГ 2
ИТОГОВАЯ СУММА

Инструкция: Отметьте наиболее подходящий вариант ответа. Врач суммирует баллы и сделает заключение.

Шкала бального метода интерпретации:

Оценка ПМС (из 21 возможного балла):

- 15–21 балл - выраженный ПМС
- 8–14 баллов - умеренный ПМС
- 4–7 баллов - лёгкий ПМС
- 0–3 балла - отсутствие ПМС

Оценка головной боли (из 18 баллов):

- 12–18 баллов - высокая вероятность связи с ПМС
- 6–11 баллов - головная боль может быть связана с ПМС
- 0–5 баллов - головная боль не связанн с ПМС

В анкету внедрена наглядная цветовая индикация, которая облегчает интерпретацию результатов: красный цвет выделяет самые высокие баллы, указывающие на высокий риск мигрени, зелёный цвет акцентирует внимание на признаках выраженного предменструального синдрома. Такая визуализация позволяет женщине и врачу с первого взгляда оценить клиническую картину: если преобладает зелёный — доминируют симптомы ПМС, если присутствует также красный — вероятен риск мигрени. Использование цветовой индикации превращает анкету в быстрый и интуитивно понятный скрининговый инструмент, существенно ускоряющий первичную диагностику и определение клинических приоритетов.

Формирование индекса влияния ПМС на головную боль (ИПГБ) — это важный шаг для количественной оценки взаимосвязи между выраженностью предменструального синдрома и клиническими характеристиками цефалгий. Такой индекс должен учитывать и интенсивность, и частоту головной боли, и выраженность ПМС по основным кластерам симптомов.

Формула индекса влияния ПМС на головную боль (индекс ПМС и головной боли ИПГБ):

$$\text{ИПГБ} = (\text{Баллы ПМС}) \times (\text{Баллы связи с МЦ} + 1) \times \frac{\text{Интенсивность боли} + 1}{10}$$

Где:

Баллы ПМС — суммарные баллы за симптомы ПМС (из 21 балла).

Баллы связи с МЦ — 3 (только в начале менструации), 2 (в течение всего цикла), 0 (не связана). Интерпретация результата расчета индекса ИПГБ (Индекс Пмс Головной Боли)

ИПГБ \geq 30 - головная боль практически полностью обусловлена ПМС.

ИПГБ 15–29 - головная боль в значительной степени зависит от ПМС.

ИПГБ 5–14 - ПМС может быть одним из факторов, но не основным.

ИПГБ $<$ 5 - головная боль, вероятно, не связана с ПМС.

Если головная боль не связана с ПМС (0 баллов в этой категории), то влияние ПМС недостаточно сильное - итоговый индекс должен быть низким. Если ПМС выраженный, но головная боль слабая, влияние ПМС также будет небольшим. Мультипликативный подход учитывает совокупность всех факторов: если один фактор минимален (например, нет связи с менструацией), индекс будет автоматически низким.

Далее в нашей неврологической клинике было проведено пилотное исследование, в ходе которого окончательный вариант опросника «Головная боль у женщин» заполнили 90 женщин: 50 женщин с головными болями и ПМС и 20 женщин с головными болями без ПМС и 20 женщин без головной боли. Диагноз мигрени и головной боли напряжения был подтвержден врачом-неврологом на основании клинического интервью, данных анамнеза и соответствия диагностическим критериям ICHD-3 (2018). Целью было апробирование разработанного опросника в реальных клинических условиях. На основании полученных результатов проведена комплексная валидация и оценка его надежности.

Для оценки конвергентной валидности анкеты были выбраны валидированные шкалы, измеряющие схожие параметры: НИТ-6 – для оценки влияния головной боли на повседневное функционирование, HADS – для оценки психоэмоционального состояния (тревоги и депрессии), а DRSP – для оценки предменструальных симптомов. Эти шкалы были выбраны, поскольку они широко применяются в клинической практике и научных исследованиях, а их валидность подтверждена многочисленными публикациями [15, 76,91,112,124,136].

Корреляционный анализ выявил значимые связи между показателями анкеты и шкалой НИТ-6 ($r = 0.78$, 95% ДИ: 0.72–0.84, $p < 0.001$), шкалой HADS ($r = 0.72$ для тревоги, $r = 0.69$ для депрессии; $p < 0.001$) и шкалой DRSP для оценки ПМС ($r = 0.75$; $p < 0.001$)

Факторный анализ подтвердил, что структура анкеты соответствует ожидаемой модели. Совокупная объясненная дисперсия составила 71.2%, а

факторные нагрузки находились в диапазоне 0.64–0.86, что свидетельствует о приемлемой структуре анкеты.

Для подтверждения внутренней согласованности шкал опросника был рассчитан коэффициент α -Кронбаха. Этот показатель позволил оценить степень согласованности ответов внутри каждой шкалы и определить, насколько надежно анкета измеряет заявленные характеристики (таблица 3)

Таблица 3

Расчет коэффициента внутренней согласованности опросника «Головная боль у женщин»

Оцениваемый фактор	Среднее значение	Дисперсия	Коэффициент α -Кронбаха
Интенсивность боли	6,82	2,16	0,75
Частота приступов	8,37	3,23	0,76
Депрессия	5,24	1,95	0,78
Оценка качества жизни	4,91	2,48	0,79
Связь с ПМС	4,52	1,73	0,72

В соответствии с анализом полученных данных были сделаны следующие выводы по оценке надежности анкеты:

1. Коэффициент α -Кронбаха: все оцененные факторы показывают удовлетворительные значения коэффициента α -Кронбаха (в пределах от 0,72 до 0,79), что свидетельствует о хорошей внутренней согласованности между вопросами в каждой из измеряемых шкал.

2. Интенсивность боли: Средний уровень интенсивности боли 6,82 указывает на выраженность болевого синдрома у женщин, включенных в пилотное исследование, при этом дисперсия 2,16 свидетельствует о некоторой вариабельности значений. Коэффициент α Кронбаха для этого параметра 0,75 подтверждает, что данные по этому параметру последовательны.

3. Частота приступов: Среднее значение частоты приступов 8,37 указывает на достаточно частые эпизоды головной боли. Дисперсия 3,23 говорит о том, что частота приступов значительно варьируется среди

респондентов. Коэффициент α Кронбаха 0,76 также подтверждает хорошую надежность данного показателя.

4. Депрессия: Среднее значение 5,24 указывает на умеренные симптомы депрессии с небольшой вариабельностью значений 1,95. Этот параметр имеет достаточно высокую внутреннюю согласованность (α Кронбаха 0,78), что позволяет предположить, что вопросы, связанные с депрессией и тревогой, адекватно оценивают этот аспект.

5. Оценка качества жизни: Среднее значение 4,91 с дисперсией 2,48 указывает на умеренные изменения качества жизни. Коэффициент α Кронбаха 0,80 свидетельствует о высоком уровне надежности этого показателя.

6. Связь с ПМС: Среднее значение 4,52 указывает на приемлемую связь между симптомами и предменструальным синдромом. С дисперсией 1,73 и коэффициентом α Кронбаха 0,72 показатель тоже подтверждает удовлетворительную внутреннюю согласованность.

Таким образом, все оцениваемые факторы демонстрируют хорошую надежность измерений, коэффициенты α Кронбаха находятся в пределах 0,72–0,79, что соответствует допустимым значениям для психометрических шкал. Критериальная валидность опросника "Головные боли у женщин" оценивалась с помощью ROC анализа (рисунок 2).

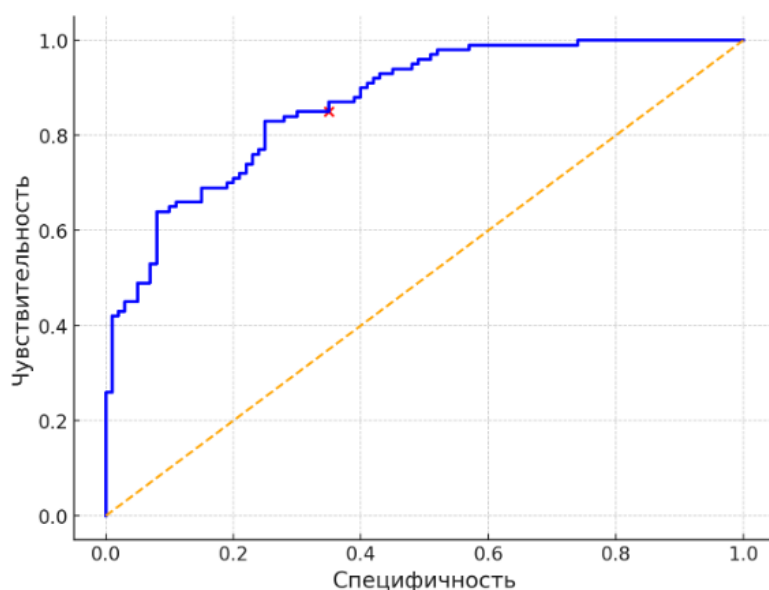


Рисунок 2 . ROC-кривая для оценки критериальной валидности опросника "Головные боли у женщин"

Источник кривых: --- опорная линия, ---- фактическая ROC-кривая, отражающая диагностическую способность анкеты; * оптимальный порог чувствительности и специфичности.

Расчитанные показатели чувствительности, специфичности и AUC (площадь под кривой) позволяют количественно оценить диагностическую эффективность анкеты:

1. AUC - площадь под ROC-кривой 0,87 (95% ДИ 0.81 - 0.92; $p < 0,001$) свидетельствует о высокой диагностической точности анкеты и указывает на её хорошую предсказательную способность.

2. Чувствительность 84,5% (95% ДИ 81,2–87,9) означает, что тест корректно выявляет заболевания, доверительный интервал достаточно узкий, что свидетельствует о высокой точности оценки.

3. Специфичность 65,5% (95% ДИ 58,5-72,5) - при высокой чувствительности и умеренной специфичности анкета хорошо подходит для скрининга, поскольку минимизирует количество пропущенных случаев заболевания.

4. Коэффициент Каппа 0,65 (95% ДИ 0.58 - 0.72) указывает на хорошее, но не абсолютное согласие между результатами опросника и клиническим диагнозом. Однако в целом, такой уровень согласия свидетельствует о том,

что опросник хорошо идентифицирует целевое состояние и может быть полезным для клинического применения.

5. Оптимальный диагностический порог составил 0.65 (в пределах 95% ДИ: 0.58–0.72), что соответствует требуемому уровню.

ROC-анализ, проведенный для оценки категориальной валидности, позволяет визуально оценить диагностическую эффективность опросника. Анализ площади под кривой и ключевых параметров, таких как чувствительность и специфичность, подтверждает его высокую предсказательную способность.

Таким образом, полученные совокупные данные свидетельствуют о корректной валидности анкеты и подтверждают ее пригодность для оценки головной боли, психоэмоционального состояния и выраженности симптомов ПМС.

На основании полученных результатов валидации анкеты эксперты сформулировали следующий протокол для ее практического применения:

Протокол валидации опросника «Головная боль у женщин»

1. Оценка экспертов:

Анкета «Головная боль у женщин» была представлена экспертам из областей неврологии, гинекологии, психиатрии и медицинской статистики (n=10). В результате анализа эксперты подтвердили:

- Соответствие формулировок клиническим рекомендациям: 93,2% вопросов были оценены как корректные.
- Полноту содержания: 87,6% экспертов отметили, что опросник охватывает основные аспекты диагностики головной боли, связанной с менструальным циклом.
- Понятность шкал и терминологии: 90,4% экспертов сочли термины и шкалы понятными целевой аудитории.

2. Когнитивная валидация:

- Понятность вопросов. 96,5% респондентов отметили, что вопросы понятны и легко воспринимаются.
- Время заполнения. Среднее время составило $11,8 \pm 2,4$ минуты
- Эмоциональный комфорт. У 90,2% участников заполнение опросника не вызывало стресса.

3. Пилотное исследование:

Анкета была протестирована на выборке из 90 человек (50 женщин с головными болями и ПМС, 20 женщин с головными болями без ПМС и 20 женщин без головной боли) для оценки её практической применимости в клинической практике.

Основные результаты пилотного исследования:

1. Анализ надёжности. Для оценки надёжности использовались методы внутренней согласованности и тест–ретест анализа:

- Надёжность (α Кронбаха) отдельных шкал варьирует от 0,72 до 0,79, что указывает на приемлемую внутреннюю согласованность вопросов анкеты. Общий коэффициент надёжности опросника составил $\alpha = 0,763$.
- Тест–ретест анализ: корреляция между результатами первичного и повторного тестирования (через 2 недели) составила $r = 0,689$ ($p < 0,05$).

2. Конструктивная валидность. Корреляционный анализ выявил значимые связи между показателями анкеты и шкалой НИТ-6 ($r = 0.78$), шкалой HADS ($r = 0.72$ для тревоги; $r = 0.69$ для депрессии) и шкалой DRSP ($r = 0.75$)

3. Факторный анализ подтвердил, что структура анкеты соответствует ожидаемой модели. Факторные нагрузки в диапазоне 0.64–0.86, что свидетельствует о приемлемой структуре анкеты

4. Критериальная валидность. Анкета корректно выявила 84,5% случаев головной боли, подтверждённых клиническим диагнозом.

Чувствительность анкеты - 84,5%, специфичность- 65,5%

Выводы протокола валидации опросника «Головная боль у женщин»:

1. Анкета «Головная боль у женщин» продемонстрировала высокую практическую применимость, умеренную надежность и хорошую воспроизводимость.
2. Показатели чувствительности и специфичности соответствуют клиническим требованиям для диагностики головных болей, связанных с ПМС.
3. Анкета может использоваться в клинической практике для скрининга и оценки состояния пациенток с головными болями.

Таким образом, исследование, направленное на проверку валидности разработанного опросника "Головная боль у женщин", подтвердило соответствующую внутреннюю согласованность, хорошую структурную и критериальную валидность, достаточную надежность повторного тестирования и удовлетворительную чувствительность, и специфичность. Анкета позволяет эффективно выявлять пациентов с головными болями, связанными с менструальным циклом, и может быть рекомендована для использования в практике гинекологов и неврологов, а также в эпидемиологических исследованиях.

Разработка и внедрение специализированного диагностического инструмента в виде краткого, практичного и удобного опросника является важным шагом в совершенствовании диагностики и терапии головных болей в сочетании с ПМС. Это улучшает клинический процесс, ускоряет диагностику и лечение, повышает комплаэнтность пациентов и позволяет анализировать данные с разных точек зрения. Универсальность анкеты способствует более точному мониторингу симптомов и улучшает качество лечения и наблюдения за пациентами с ПМС.

3.2. Клинические характеристики пациентов с мигренью и головной болью напряжения.

Разработка собственного опросника была необходима для получения максимально быстрой, целенаправленной и релевантной информации, позволившей выделить ключевые симптомы и определить пациенток, у

которых наиболее вероятно сочетание головной боли с ПМС и коморбидными состояниями.

В анкетировании приняли участие 498 женщин, однако часть из них не вошла в основное исследование из-за несоответствия критериям включения и исключения. В общей сложности из общей когорты анкетированных женщин 320 были приглашены на клиническое собеседование. Возрастное распределение пациенток с первичными головными болями представлено на рисунке 3.

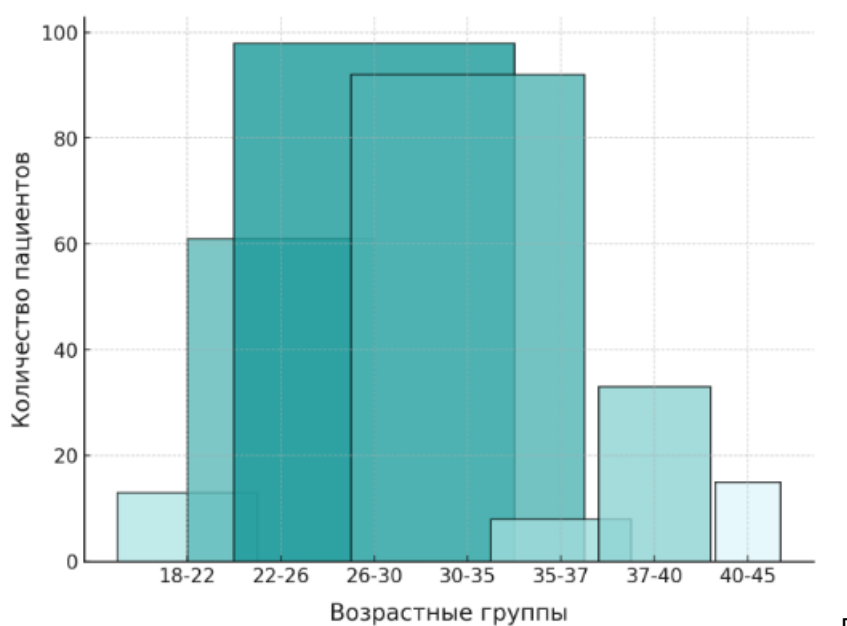


Рисунок 3. Гистограмма возрастного распределения пациенток с первичными головными болями

У женщин, включенных в исследование, был проведен анализ неврологического статуса для исключения органической неврологической патологии, изучены жалобы, анамнез, наследственные факторы и характер головной боли.

Для решения задач исследования были сформированы следующие группы:

1. Женщины с мигренью и ПМС (72 пациента) и женщины с головной болью напряжения и ПМС (68 пациентов) – для анализа клинических особенностей течения мигрени и ГБН, выявления возможных

патофизиологических различий между мигренью и ГБН и изучения возможных механизмов хронизации цефалгии при наличии ПМС

2. Женщины с мигренью или ГБН без ПМС (56 и 59 пациентов соответственно) – для оценки специфического воздействия ПМС на течение первичных головных болей.
3. Женщины с ПМС, но без головных болей (65 пациентов), что позволило отличить изменения, характерные именно для предменструального синдрома от изменений, ассоциированных только с цефалгией.

Клинические параметры выделенных когорт представлены в Таблице 4

Таблица 4

Клинико-демографические характеристики пациенток с цефалгиями

Группы пациентов	Средний возраст	Возраст начала заболевания	Продолжительность заболевания
Мигрень с ПМС (n = 72)	26,4 (95% ДИ 25,2–27,6)	16,8 (95% ДИ 15,5–18,1)	11,7 (95% ДИ 8,4–11,8)
ГБН с ПМС (n = 68)	27,9 (95% ДИ 25,7–28,1)	21,4 (95% ДИ 18,1–20,7)	6,9 (95% ДИ 5,3–9,7)
Мигрень без ПМС (n = 56)	26,1 (95% ДИ 27,8–30,4)	17,2 (95% ДИ 16,3–18,4)	10,9 (95% ДИ 10,6–13,2)
ГБН без ПМС (n = 59)	28,7 (95% ДИ 27,5–29,9)	20,1 (95% ДИ 18,9–21,3)	9,3 (95% ДИ 7,4–9,8)
ПМС без головных болей (n = 65)	25,8 (95% ДИ 23,6–26,0)	–	–

Средний возраст пациенток не имел статистически значимых различий между группами. Возраст дебюта заболевания был наименьшим при мигрени с ПМС: 16,8 года (95% ДИ 15,5–18,1), максимальным - при ГБН без ПМС: 21,4 года (95% ДИ 18,1–20,7), что свидетельствует о ранней манифестации мигрени с ПМС. Продолжительность заболевания также была наибольшей у пациенток с мигренью с ПМС: 11,7 лет (95% ДИ 8,4–11,8), что согласуется с данными о персистирующем течении болевого синдрома у таких пациенток.

Учитывая сложность патогенеза первичных цефалгий, представлялось целесообразным акцентировать внимание на сопутствующих заболеваниях, которые могут влиять на клиническую картину. Их распространенность в совокупной исследуемой когорте представлена на рисунке 4.

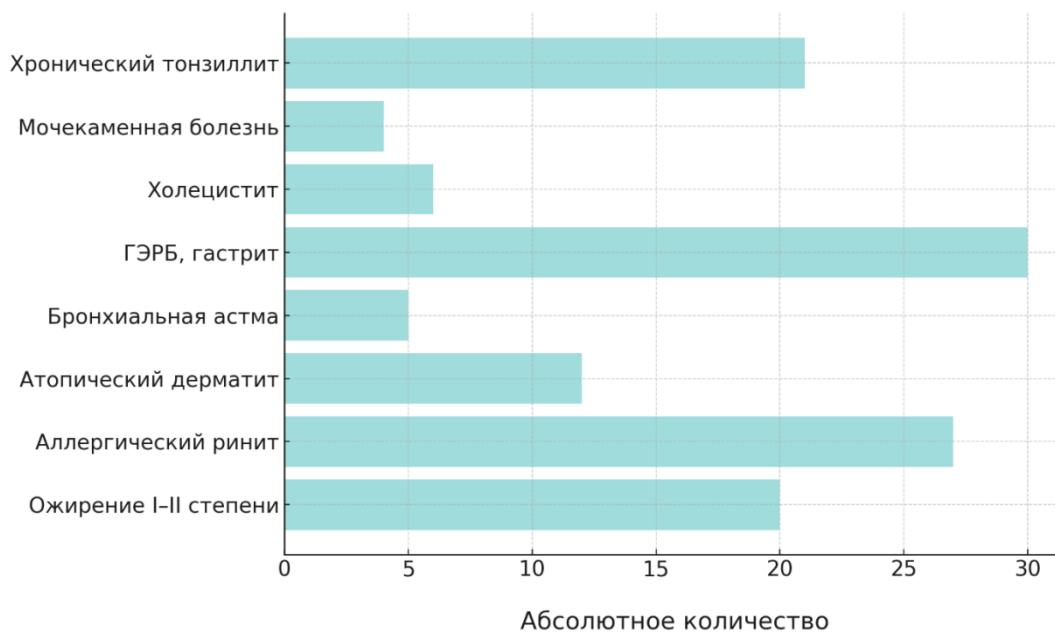


Рисунок 4. Сопутствующие заболевания у больных с первичными цефалгиями и предменструальным синдромом

Среди сопутствующей патологии у пациенток, включенных в исследование, преобладали метаболические, аллергические и гастроэнтерологические заболевания. Структура сопутствующей патологии не выходит за рамки эпидемиологических данных по взрослому населению и отражает стандартное распределение этих хронических болезней в популяции. Все выявленные заболевания находились в стадии ремиссии, медикаментозного лечения по их поводу на момент исследования пациентки не получали.

Учитывая возможное влияние менструального цикла на характеристики головной боли, было важно рассмотреть специфику болевого синдрома и соматических проявлений, которые могут изменяться в зависимости от фазы цикла и оказывать значимое влияние на самочувствие пациенток. Следующий раздел исследования посвящён детальному анализу

характерных болевых паттернов и дополнительных симптомов, сопровождающих первичные цефалгии у женщин с ПМС.

Для оценки различий между группами пациенток, страдающих мигренью и головной болью напряжения, в зависимости от наличия предменструального синдрома, были проведены попарные статистические сравнения. Анализ включал оценку различий по следующим параметрам: частота приступов головной боли в месяц, количество дней с мигренью за месяц, средняя продолжительность одного приступа (часы) и средний балл интенсивности боли.

Средний балл интенсивности приступов за месяц рассчитывался как среднее арифметическое значений интенсивности всех зарегистрированных пациентками приступов, оценённых по визуальной аналоговой шкале (0–10). Среднее время одного приступа рассчитывалось как среднее арифметическое длительности всех зарегистрированных пациентками приступов головной боли за месяц. Для каждого показателя рассчитывались средние значения и стандартное отклонение, что позволяло учитывать вариативность данных внутри групп.

Сравнительная характеристика болевого синдрома у женщин с первичными цефалгиями представлена в таблице 5.

Таблица 5
Клинические характеристики головной боли у пациенток с первичными цефалгиями

Клинические проявления	Мигрень с ПМС (n = 72)	Мигрень без ПМС (n = 56)	ГБН с ПМС (n = 68)	ГБН без ПМС (n = 59)
Частота приступов в месяц	11,7 (±2,3)*	7,4 (±1,6)	6,3 (±2,1)	5,8 (±1,4)
Количество дней с мигренью за месяц	13,6 (±2,2)*	7,2 (±1,6)	7,4 (±2,5)	5,8 (±1,1)
Среднее время одного приступа (час)	13,4 (±2,7)*	9,2 (±3,1)	6,8 (±2,3)	6,6 (±2,4)
Средний балл интенсивности боли за месяц	7,4 (±3,1)	5,2 (±2,1)	5,6 (±1,2)	5,3 (±1,3)

звездочки * обозначают достоверные различия ($p < 0.0001$) между показателями

Результаты статистического анализа показали различия в клинических проявлениях головной боли у пациенток с мигренью и ГБН. У пациенток с мигренью с ПМС средняя частота приступов в месяц была достоверно выше, чем у пациенток без ПМС ($t = 11,46$; $p < 0,0001$). Количество дней с мигренью за месяц также достоверно различалось ($t = 8,43$ $p < 0,001$), что указывает на влияние ПМС на частоту и продолжительность болевых эпизодов при мигрени.

При сравнении пациенток с мигренью с ПМС с пациентками, страдающими ГБН с ПМС, также наблюдались статистически значимые различия по частоте приступов ($t = 12,89$; $p < 0,001$) и средней продолжительности приступов ($t = 10,42$; $p < 0,0001$).

Сравнение групп ГБН с ПМС и ГБН без ПМС выявило незначимые различия по большинству показателей. Различие среднего показателя частоты головных болей не достигло статистической значимости ($t = 2,03$, $p = 0,06$). Средняя продолжительность одного приступа головной боли у женщин с ГБН с ПМС была такой же, как у пациенток без ПМС, различие статистически незначимо ($t = 0,54$, $p = 0,59$). Различие среднего балла интенсивности боли также статистически не значимо ($t = 1,45$, $p = 0,15$).

Таким образом, наличие ПМС существенно ухудшает течение мигрени, увеличивая частоту и продолжительность болевых эпизодов в месяц, при этом наличие ПМС у женщин с ГБН не оказывает значимого влияния на клинические характеристики головной боли, за исключением тенденции к повышению частоты приступов.

3.2.1. Оценка соматических проявлений у пациентов с мигренью и головной болью напряжения

У пациенток с первичными цефалгиями отмечались различные соматические симптомы, дополняющие клиническую картину (таблица 6)

Соматические симптомы у пациентов с цефалгиями

Клинические проявления	Мигрень с ПМС (n = 72)	Мигрень без ПМС (n = 56)	ГБН с ПМС (n = 68)	ГБН без ПМС (n = 59)	ПМС без головных болей (n = 65)
Фотофобия, фонофобия	56(77,8%)	44(75,1%)	-	-	-
Колебания АД	19(26,2)*	15(27,3%)*	9(13,6%)	7(11,8%)	11(16,9%)
Учащенное сердцебиение	18(25,3%)	9(16,5%)	9(13,6%)	6(10,2%)	7(11,4%)
Ортостатическая гипотензия	13(18,4%)	12(21,3%)	8(12,2%)	9 (15,3%)	6(9,6%)
Одышка	9(12,4%)	10(18,5%)	5(7,3%)	6(10,2%)	8(12,3%)
Отёчность лица, голеней, пальцев рук	32(44,4%)*	18(32,4%)	29(43,6%)*	14(24,7%)	21(33,5%)
Головокружение	12(17,3%)	14(25,3%)	9(13,7%)	7(12,4%)	7(11,5%)
Вздутие живота	12(17,4%)	12(21,3%)	9(12,7%)	10 (14,3%)	7(8,6%)
Тошнота, рвота	23(32,3%)*	27(48,2%)*	1(1,6%)	-	2(3,1%)
Боль в спине	10(14,4%)	8(14,3%)	28(41,7%)*	21(36,2%)*	12(18,6%)
Боль в суставах	5(7,6%)	7(12,3%)	12(18,4%)	8(14,6%)	4(6,4%)
Боль в перикраниальной области	11(15,2%)	9(16,7%)	22(32,3%)*	19(32,4%)*	-
Фибромиалгия	13(18,3%)*	10(18,5%)*	5(7,3%)	1(2,1%)	4(6,4%)
Ожирение или избыток массы тела	34(47,5%)*	31(55,3%)*	17(25,8%)	18(31,7%)	14(22,6%)
Обмороки	3(4,1%)	2(4,6%)	-	-	1(2,1%)
Парестезии конечностей	6(8,4%)	5(9,5%)	13(19,2%)*	11(19,3%)*	4(6,4%)
Кожная аллодиния	15(15,2%)*	6(11,1%)	-	-	-
Масталгия/ мастодиния	43(60,4%)*	3(5,2%)	32(47,6%)*	4(7,7%)	31(48,3%)*

звездочки * обозначают достоверные различия ($p < 0.0001$) между показателями

Статистический анализ частоты фотофобии и фонофобии не выявил значимых различий у пациенток с мигренью с ПМС у пациенток с мигренью без ПМС ($\chi^2 = 0,025$; $p = 0,875$). Таким образом, наличие ПМС не оказывает значимого влияния на частоту фотофобии и фонофобии у пациенток с мигренью. Колебания артериального давления выявлялись одинаково часто у пациенток с мигренью с ПМС и у пациенток с мигренью без ПМС. Различия между этими группами статистически незначимы ($\chi^2 = 0$, $p = 0.107$). У пациенток с ГБН с ПМС частота эпизодов колебания АД была значимо ниже,

чем у пациенток с мигренью как с ПМС ($\chi^2 = 7.45$, $p = 0.007$), так и без ПМС ($\chi^2 = 7.00$, $p = 0.008$). Таким образом, колебания артериального давления значительно чаще встречались у пациенток с мигренью, независимо от наличия ПМС, тогда как при ГБН этот симптом встречался достоверно реже. Тахикардия наблюдалась одинаково часто у пациенток с мигренью с ПМС и у пациенток с мигренью без ПМС, различия между этими группами статистически незначимы ($\chi^2 = 1.02$, $p = 0.313$), в то же время у пациенток с мигренью имелась тенденция к более частым эпизодам учащенного сердцебиению по сравнению с пациентками с ГБН ($\chi^2 = 3.84$, $p = 0.050$) и с пациентками с ПМС без головных болей ($\chi^2 = 3.73$, $p = 0.053$), однако эти различия не достигают строгой статистической значимости. Ортостатическая гипотензия встречалась со сравнимой частотой во всех группах, статистически значимых различий не выявлено: мигрень с ПМС vs. мигрень без ПМС ($\chi^2 = 0.06$, $p = 0.812$); мигрень с ПМС vs. ГБН с ПМС ($\chi^2 = 0.65$, $p = 0.421$); мигрень без ПМС vs. ГБН без ПМС ($\chi^2 = 1.47$, $p = 0.226$); мигрень с ПМС vs. ПМС без головных болей; ГБН с ПМС vs. ПМС без головных болей ($\chi^2 = 0.04$, $p = 0.847$). Одышка также встречалась с одинаковой частотой во всех группах и не имела статистически значимых различий между группами: мигрень с ПМС vs. мигрень без ПМС ($\chi^2 = 0.35$, $p = 0.552$); мигрень с ПМС vs. ГБН с ПМС ($\chi^2 = 0.53$, $p = 0.464$); мигрень с ПМС vs. ГБН без ПМС ($\chi^2 = 0.02$, $p = 0.825$); мигрень с ПМС vs. ПМС без головных болей ($\chi^2 = 2.28$, $p = 0.131$); ГБН с ПМС vs. ПМС без головных болей ($\chi^2 = 0.45$, $p = 0.503$). Отёчность лица, голеней и пальцев рук достоверно чаще наблюдалась у пациенток с ПМС независимо от типа головной боли или ее отсутствия: мигрень с ПМС vs. мигрень без ПМС ($\chi^2 = 5.27$, $p = 0.001$); ГБН с ПМС vs. ГБН без ПМС ($\chi^2 = 4.79$, $p = 0.029$); мигрень без ПМС vs. ПМС без головной боли ($\chi^2 = 5.24$, $p = 0.022$); мигрень с ПМС vs. ПМС без головных болей ($\chi^2 = 1.02$, $p = 0.311$); ГБН с ПМС vs. ПМС без головной боли ($\chi^2 = 1.64$, $p = 0.061$ тенденция, не достигшая статистической значимости). Статистически значимых различий в частоте головокружения между группами не выявлено:

мигрень с ПМС vs. мигрень без ПМС ($\chi^2 = 0.88$, $p = 0.347$); мигрень с ПМС vs. ГБН с ПМС ($\chi^2 = 0.11$, $p = 0.740$); мигрень с ПМС vs. ГБН без ПМС ($\chi^2 = 0.28$, $p = 0.598$); мигрень без ПМС vs. ГБН без ПМС ($\chi^2 = 2.50$, $p = 0.114$); мигрень с ПМС vs. ПМС без головных болей ($\chi^2 = 0.56$, $p = 0.453$). Таким образом, головокружение не является специфическим симптомом ни для мигрени, ни для ГБН и встречается с одинаковой частотой у всех пациенток независимо от ПМС. Тошнота и рвота достоверно чаще встречались у пациенток с мигренью (с ПМС и без ПМС) по сравнению со всеми остальными группами: мигрень с ПМС vs. мигрень без ПМС ($\chi^2 = 2.43$, $p = 0.091$ - тенденция, но различие незначимо); мигрень с ПМС vs. ГБН с ПМС ($\chi^2 = 3.27$, $p = 0.025$); мигрень без ПМС vs. ГБН с ПМС ($\chi^2 = 5.79$, $p = 0.009$); мигрень без ПМС vs. ПМС без головных болей ($\chi^2 = 2.679$, $p = 0.018$). Таким образом, тошнота и рвота являются специфическим симптомом мигрени, но не ГБН и ПМС. Боль в спине чаще регистрировалась у пациенток с ГБН (с ПМС и без ПМС) по сравнению с пациентками с мигренью: мигрень с ПМС vs. мигрень без ПМС ($\chi^2 = 3.74$, $p = 0.199$ различие недостоверно); мигрень с ПМС vs. ГБН с ПМС ($\chi^2 = 5.26$, $p = 0.006$ - значимое различие, чаще встречается при ГБН с ПМС); мигрень с ПМС vs. ГБН без ПМС ($\chi^2 = 6.24$, $p = 0.002$); мигрень без ПМС vs. ГБН без ПМС ($\chi^2 = 3.29$, $p = 0.012$); мигрень с ПМС vs. ПМС без головных болей ($\chi^2 = 4.78$, $p = 0.711$ различий нет); ГБН с ПМС vs. ПМС без головных болей ($\chi^2 = 6.21$, $p = 0.001$). Таким образом, боль в спине чаще встречается при ГБН, независимо от наличия ПМС, и не является характерной для мигрени. Частота выявления боли в перикраниальной области также была статистически значимо выше у пациенток с ГБН (с ПМС и без ПМС) по сравнению с пациентками с мигренью: мигрень с ПМС vs. мигрень без ПМС ($\chi^2 = 4.78$, $p = 1.000$ различий нет); мигрень с ПМС vs. ГБН с ПМС ($\chi^2 = 7.75$, $p = 0.029$); мигрень с ПМС vs. ГБН без ПМС ($\chi^2 = 5.38$, $p = 0.037$); ГБН с ПМС vs. ГБН без ПМС ($\chi^2 = 1.72$, $p = 1.000$ различий нет); ПМС без головной боли vs. ГБН с ПМС ($\chi^2 = 6.23$, $p = 0.029$). Таким образом, боль в перикраниальной области является более

характерным симптомом ГБН, чем мигрени и ПМС. Частота регистрации фибромиалгии была достоверно выше у пациенток с мигренью (с ПМС и без ПМС) по сравнению с пациентками с ГБН: мигрень с ПМС vs. мигрень без ПМС ($\chi^2 = 2.72$, $p = 1.000$ различий нет); мигрень с ПМС vs. ГБН с ПМС ($\chi^2 = 4.62$, $p = 0.006$); мигрень без ПМС vs. ГБН без ПМС ($\chi^2 = 3.75$, $p = 0.009$); ГБН с ПМС vs. ГБН без ПМС ($\chi^2 = 6.32$, $p = 0.280$ различий нет); ГБН с ПМС vs. ПМС без головных болей ($\chi^2 = 5.72$, $p = 1.000$). Таким образом, фибромиалгия является специфической для пациенток с мигренью, но не характерна для пациенток с ГБН. Ожирение и избыточная масса тела чаще встречались у пациенток с мигренью (с ПМС и без ПМС) по сравнению с пациентками с ГБН и ПМС без головных болей: Мигрень с ПМС vs. Мигрень без ПМС ($\chi^2 = 3.74$, $p = 0.462$ различий нет); мигрень с ПМС vs. ГБН с ПМС ($\chi^2 = 6.32$, $p = 0.011$); мигрень с ПМС vs. ПМС без головных болей ($\chi^2 = 5.78$, $p = 0.003$); мигрень без ПМС vs. ГБН без ПМС ($\chi^2 = 2.62$, $p = 0.012$); ГБН с ПМС vs. ПМС без головных болей ($\chi^2 = 3.42$, $p = 0.790$ различий нет); ГБН без ПМС vs. ПМС без головных болей ($\chi^2 = 7.83$, $p = 0.350$ различий нет). Таким образом, ожирение и избыточная масса тела чаще встречаются при мигрени, независимо от наличия ПМС, и являются менее характерными для ГБН. Обмороки встречались с низкой частотой во всех группах ($p > 0.05$) и не являлись характерным симптомом ни для мигрени, ни для ГБН. Парестезии конечностей преобладали у пациенток с ГБН: мигрень с ПМС vs. мигрень без ПМС ($\chi^2 = 2.85$, $p = 1.000$ различий нет); мигрень с ПМС vs. ГБН с ПМС ($\chi^2 = 7.83$, $p = 0.006$); ГБН с ПМС vs. ГБН без ПМС ($\chi^2 = 4.46$, $p = 0.178$ различий нет); мигрень с ПМС vs. ПМС без головных болей ($\chi^2 = 3.87$, $p = 0.872$ различий нет); ГБН с ПМС vs. ПМС без головных болей ($\chi^2 = 64.7$, $p = 0.048$). Таким образом, парестезии конечностей чаще встречались у пациенток с ГБН, особенно при наличии ПМС, и не являются характерным симптомом мигрени. Масталгия/мастодиния чаще встречалась при наличии ПМС: мигрень с ПМС vs. мигрень без ПМС ($\chi^2 = 2.83$, $p = 0.0001$ значимое различие, чаще при мигрени с ПМС); мигрень без ПМС vs. ГБН без ПМС (χ^2

=5.46, $p = 0.183$ различий нет); ГБН с ПМС vs. ГБН без ПМС ($\chi^2 = 7.43$, $p = 0.001$ значимое различие, чаще при ГБН с ПМС) ГБН с ПМС vs. ПМС без головных болей ($\chi^2 = 3.28$, $p = 1.000$ различий нет); ГБН без ПМС vs. ПМС без головных болей ($\chi^2 = 5.63$, $p = 0.003$ значимое различие, чаще при ПМС без головных болей). Таким образом, масталгия/мастодиния характерна для пациенток с ПМС, независимо от наличия головной боли.

Среднее количество симптомов позволяет оценить тяжесть общего соматического статуса. Среднее количество соматических симптомов на одну пациентку в разных группах представлено на рисунке 5.

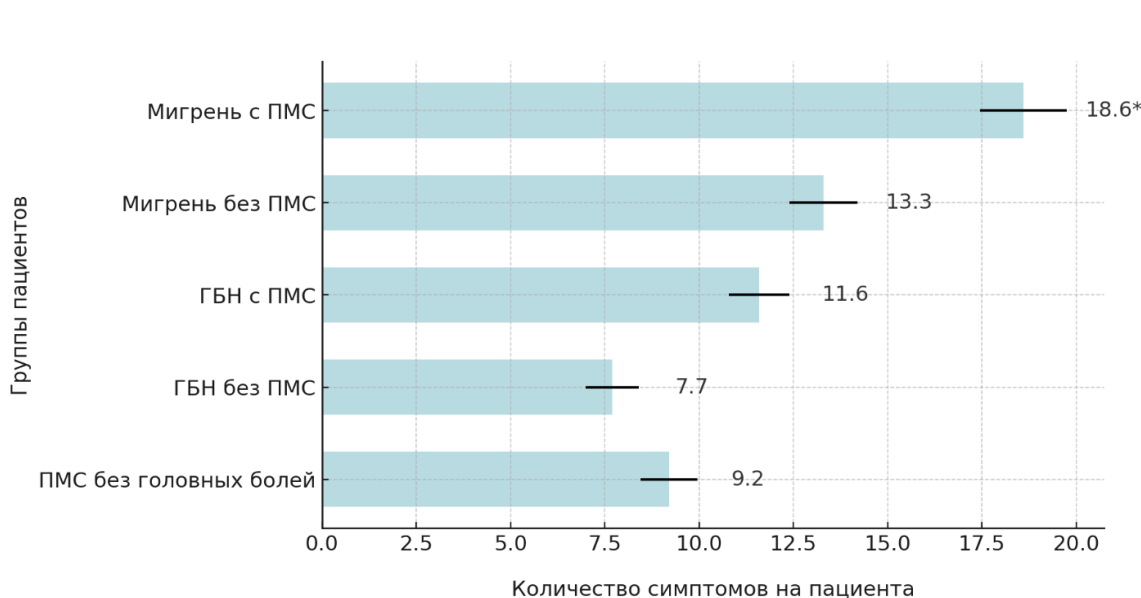


Рисунок 5. Среднее количество симптомов на одного пациента с цефалгией

звездочки * обозначают достоверные различия ($p < 0.0001$) между показателями

Среднее число симптомов максимальное у пациенток с мигренью с ПМС, достигая 18,6 на человека ($p < 0.001$). Наименьшее количество симптомов отмечалось при ГБН без ПМС (7,7) и у пациенток с ПМС без головных болей (9,2). Высокое среднее количество симптомов указывает на более выраженную коморбидность, что необходимо учитывать при выборе терапевтической стратегии. Взаимосвязь соматических симптомов с головной болью позволяет оценить возможные механизмы некоторых патогенетических связей. На рисунке 6 представлена цветовая матрица, демонстрирующая степень связи между соматическими симптомами и типами головной боли.

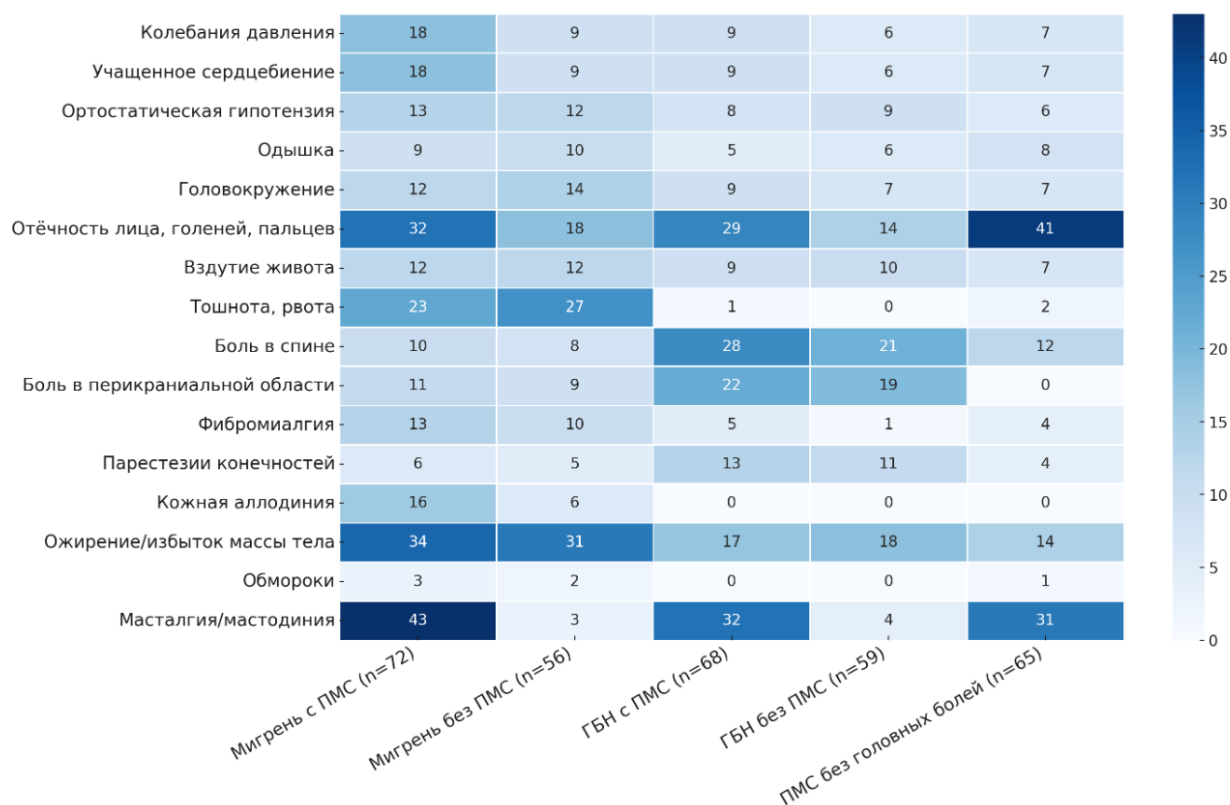


Рисунок 6. Матричная цветовая диаграмма клинических симптомов у пациентов с цефалгиями

Для дополнительной оценки влияния соматических проявлений на клинические характеристики первичных головных болей проведен ранговый корреляционный анализ Спирмена. В качестве зависимых переменных рассматривались частота приступов головной боли, количество дней с мигренью за месяц, средняя длительность приступа и средний балл интенсивности боли. В анализ включены болевые синдромы (фибромиалгия, боль в спине, боль в перикраниальной области) и вегетативные симптомы (колебания артериального давления, учащенное сердцебиение, ортостатическая гипотензия, головокружение,).

Анализ взаимосвязи соматических симптомов с характеристиками первичных головных болей выявил ряд значимых корреляций. Фибромиалгия продемонстрировала наиболее выраженную положительную корреляцию с частотой приступов головной боли ($r = 0.80$, $p < 0.001$), а также со средним временем одного приступа ($r = 0.40$, $p = 0.01$) у пациенток с мигренью. Фибромиалгия оказалась наиболее значимым болевым синдромом, связанным с частотой приступов головной боли, что

согласуется с гипотезой об общем механизме снижения болевого порога у пациенток с мигренью и системными болевыми синдромами. Высокая корреляция с частотой приступов может свидетельствовать о центральной сенсibilизации, характерной для пациентов с хронической болью.

Боль в спине у больных с мигренью имела положительную корреляцию с интенсивностью головной боли ($r = 0.40$, $p = 0.02$), что отражает вовлечение миофасциальных триггерных точек и мышечного напряжения в формирование болевого синдрома. В то же время, болезненность в перикраниальной области не показала значимых корреляций с характеристиками головной боли у пациенток с мигренью ($p > 0.05$), что может объясняться тем, что данный симптом наблюдался только при головной боли напряжения, является симптомом максимально ассоциированным с ГБН и, вероятно, имеет разные патофизиологические механизмы с мигренью. Это согласуется с наличием симптома затруднения релаксации, достоверно чаще выявленного у пациентов с ГБН по сравнению с пациентами с другими цефалгиями ($p > 0.05$).

Колебания артериального давления демонстрировали положительную корреляцию с частотой приступов головной боли ($r = 0.32$, $p = 0.002$) и количеством дней с мигренью в месяц ($r = 0.36$, $p = 0.006$) у пациенток с мигренью. Тахикардия имела корреляцию с интенсивностью боли ($r = 0,42$ $p < 0.001$), а головокружение демонстрировало умеренную положительную связь с длительностью приступа ($r = 0.38$, $p = 0.004$), что указывает на нарушение вегетативной регуляции сосудистого тонуса при мигрени.

Несмотря на то, что в нашем исследовании были выявлены соматические клинические симптомы, достоверно чаще встречающиеся при некоторых видах головных болей (например, болезненность в перикраниальной области у пациентов с ГБН, фибромиалгия и кожная аллодиния у больных с мигренью) и выявлена положительная корреляция с некоторыми клиническими характеристиками головной боли, их распространенность оказалась невысокой. Хотя теоретически эти проявления

могут рассматриваться как клинические маркеры центральной сенсibilизации, их редкость не позволяет использовать их в качестве надежных предикторов тяжести головной боли, их недостаточная распространенность ограничивает их клиническую значимость в предсказании клинических исходов в статистических моделях.

3.2.2. Анализ психоэмоциональных нарушений у пациентов с мигренью и головной болью напряжения

Психоэмоциональные сопутствующие расстройства гораздо чаще встречаются у пациентов с головными болями, чем у населения в целом. Частота приступов, их продолжительность, а также последствия в виде эмоциональных переживаний, снижения когнитивной и физической работоспособности, а также изменений в межличностных отношениях существенно ухудшают качество жизни пациентов с головными болями [24, 99,122 149].

Литературные источники демонстрируют широкий спектр психических и эмоциональных расстройств, сопутствующих цефалгиям. Существуют гипотезы, которые потенциально могут объяснить сложные взаимосвязи между психоэмоциональными симптомами и головной болью, но биологические механизмы, объясняющие эти сложные взаимосвязи, до сих пор недостаточно изучены.

Психоэмоциональные расстройства повышают риск развития хронической головной боли и усложняют лечение. Необходимы дополнительные исследования, чтобы выявить нейробиологические механизмы, лежащие в основе связи между головной болью и психоэмоциональными расстройствами. Стресс является распространённым провоцирующим фактором головных болей. Исследование MBSR показало связь между негативными жизненными событиями и повышенной частотой приступов мигрени [33]. Хронический повторяющийся стресс приводит к аллостатической дисфункции, которая проявляется как в структурных, так и

в функциональных повреждениях. Эти негативные изменения влияют на обработку болевых сигналов, повышают центральную чувствительность и могут влиять на восприятие боли [125].

Нарушения сна, как и стресс, являются распространенными триггерами мигрени и ГБН. Нарушения сна более распространены у пациентов с головными болями, чем у населения в целом. Частота бессонницы выше у людей с мигренью по сравнению с теми, у кого головной боли нет, и головная боль чаще встречается у людей с бессонницей по сравнению с теми, у кого ее нет. Исследование здоровья в Норд-Трэнделаге показало повышенный риск серьезных нарушений сна, измеренных с помощью Каролинского опросника сна и шкалы сонливости Эпворта, у пациентов с мигренью [24,101].

Эпизоды ГБН провоцируются психическим или позным напряжением головы и шеи, а облегчаются в состоянии психологической релаксации и/или при расслаблении перикраниальных мышц [29]. Распространенность бессонницы среди лиц с ГБН также выше, чем среди лиц без головной боли. Исследования показывают связь между ГБН и проблемами со сном, такими как дневная сонливость, бессонница, плохое качество сна и сменная работа. Бессонница чаще встречается при хронической ГБН, чем эпизодической ГБН, а нарушения сна могут увеличивать риск хронизации как при ГБН, так и при мигрени [24,101].

Взаимосвязь между головной болью и сном двусторонняя: с одной стороны, нарушения сна (например, избыток, недостаток или нерегулярный сон) являются известными провоцирующими факторами головной боли, а с другой стороны, головная боль ухудшает качество сна пациентов. Нейробиологический механизм, лежащий в основе этой взаимосвязи, вероятно, обусловлен частично совпадающей патофизиологией и общими анатомическими структурами в мозге. Кроме того, депрессия и тревожность сопутствуют как нарушениям сна, так и головным болям [106].

Более чем у половины пациентов с головной болью в течение жизни наблюдается по крайней мере одно тревожное расстройство. Тревожные

расстройства в два-пять раз чаще встречаются у пациентов с головной болью, преимущественно с мигренью, чем у населения в целом, чаще у пациентов с хронической мигренью, чем у пациентов с эпизодической мигренью [114,126].

Депрессия - одно из наиболее распространённых сопутствующих психических расстройств у пациентов с головной болью. Депрессия чаще встречается при мигрени, чем в популяции без головной боли [123]. По данным ряда авторов, депрессия положительно коррелирует с частотой и интенсивностью головных болей [126]. Так же, как проблема со сном, связь между сопутствующими психическими расстройствами и головной болью является двунаправленной [101].

В настоящее время нет доказательств того, что улучшение контроля над депрессией помогает контролировать головную боль. Однако важно выявлять и лечить депрессию у пациентов с головными болями, поскольку она является важным фактором, утяжеляющим течение головной боли. Пациенты с мигренью, страдающие депрессией, с большей вероятностью будут устойчивы к лечению.

Наиболее тяжелая форма ПМС - предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР) - ассоциировано со значительным снижением качества жизни и социальной активности. По данным зарубежных исследований предменструальное дисфорическое расстройство встречается более чем у 11% женщин репродуктивного возраста [61]. Предменструальное дисфорическое расстройство представляет собой подтип депрессивного расстройства, характеризующийся выраженными, циклически возникающими аффективными расстройствами, которые могут приводить к дезадаптации, а в ряде случаев и к временной утрате трудоспособности. Более того, ПМДР классифицируется как гинекологический диагноз в классификации ICD-11 и как психиатрический диагноз в Руководстве по диагностике и статистике психических расстройств (DSM-5) [34]. Это указывает на сложность расстройства, обусловленную широким спектром

симптомов. Международное общество по изучению предменструального синдрома (ISPMDS) и Королевский колледж акушеров и гинекологов (RCOG) приравнивают физические и психологические симптомы при ПМДР [70].

Современные фундаментальные исследования подтверждают, что половые гормоны, включая эстроген, прогестерон и тестостерон оказывают значительное влияние на функционирование головного мозга [147]. В частности, эстрогены обладают мощными модулирующими свойствами, воздействуя на различные структуры центральной нервной системы, в том числе на лимбическую систему, что имеет критическое значение для регуляции эмоций и аффективных состояний, особенно в контексте депрессивных и тревожных расстройств [162].

Накапливающиеся данные подчеркивают существование ряда сложных и нерешенных вопросов, касающихся влияния эстрогенов на когнитивные функции и эмоциональную сферу. Различные когнитивные функции могут изменяться в зависимости от фазы менструального и овуляторного циклов, что подтверждается рядом исследований, демонстрирующих значительное влияние половых гормонов на процессы памяти, внимания и эмоциональной регуляции [93,100,128]. Однако, несмотря на значительный объем накопленных данных, результаты исследований остаются противоречивыми, а механизмы этих изменений до конца не изучены. В частности, остается открытым вопрос о влиянии фаз менструального цикла на психоэмоциональное состояние женщин с головной болью, что требует более детального анализа.

В связи с этим, целью настоящего раздела исследования стало изучение психоэмоциональных нарушений у больных с головными болями, в том числе влияния ПМС на их выраженность, что позволит глубже понять патогенетические механизмы этих процессов и разработать более эффективные стратегии их коррекции.

Частота психоэмоциональных симптомов у больных с цефалгиями представлена в таблице 7.

Таблица 7

Психоэмоциональные симптомы у пациентов с цефалгиями

Клинические проявления	Мигрень с ПМС (n = 72)	Мигрень без ПМС (n = 56)	ГБН с ПМС (n = 68)	ГБН без ПМС (n = 59)	ПМС без головных болей (n = 65)
Нарушения сна	32(44,4%)	26(46,4%)	33(48,5%)	26(44,10)	26(40,0%)
Дневная сонливость	16(22,2%)	14(25,0%)	13(19,1%)	11(18,6%)	12(18,5%)
Снижения интереса к социальным контактам	45(62,5%)	36(64,3%)	19(27,9%)	16(27,1%)	12(18,5%)
Затруднения в работе/учебе	26(36,1%)	23(41,1%)	24(35,3%)	25(42,4%)	11(16,9%)
Раздражительность	17 (23,6%)	18(32,1%)	19(27,9%)	12(20,3%)	18(27,7%)
Агрессивность, конфликтность	26 (36,1%)	19(33,9%)	21(30,9%)	17(28,8%)	20(30,8%)
Трудности концентрации	29(40,3%)	27(48,2%)	31(45,6%)	18(30,5%)	22(33,8%)
Апатичность	14(33,8%)	15(26,8%)	13(19,1%)	9(15,3%)	14(21,5%)
Выраженная утомляемость	53(73,6%)*	32(57,1%)	37(54,4%)	30(50,8%)	31(47,7%)
Изменения пищевого поведения	33(45,8%)	19(33,9%)	32(47,1%)	17(28,8%)	31(47,7%)
Панические атаки	16(22,2%)	14(25,0%)	18(26,5%)	15(25,4%)	12(18,5%)
Ипохондрические расстройства	12 (16,7%)	13(23,2%)	11(16,2%)	10(16,9%)	7 (10,8%)
Трудности релаксации	11(15,3%)	10(17,9%)	44(64,7%)*	46(78,0%)*	8(12,3%)
Тревога	58(80,6%)* 5,7±2,1*	31 (55,4%)* 4,3±1,3	27(39,7%)* 2,1±1,1	24(40,7%)* 1,9±0,6	5 (7,7%)* 1,8±0,4
Депрессия	63(87,5%)* 6,4±2,2*	39 (54,2%)* 5,1±2,1*	18(26,5%)* 2,7±1,3	16(27,1%)* 2,2±0,9	3 (4,6%)* 1,2±0,4
Эмоциональная лабильность	23(31,9%)* 4,8±1,3	12 (21,4%)* 2,6±0,3	20(29,4%)* 3,1±0,8	12(20,3%)* 1,4±0,6	20 (30,8%)* 4,7±1,2

звездочки * обозначают достоверные различия ($p < 0.0001$) между показателями

При тревоге, депрессии и эмоциональной лабильности в нижней строке обозначена выраженность симптома в баллах

Статистически значимых различий в частоте нарушения сна между группами не выявлено: мигрень с ПМС vs. мигрень без ПМС ($\chi^2 = 0.95$, $p = 0.527$); мигрень с ПМС vs. ГБН с ПМС ($\chi^2 = 0.41$, $p = 0.823$); мигрень без ПМС vs. ГБН без ПМС ($\chi^2 = 2.83$, $p = 0.474$); мигрень с ПМС vs. ПМС без головных болей ($\chi^2 = 1.56$, $p = 0.532$ имеется тенденция, не достигшая статистической значимости).

Снижение интереса к социальным контактам с одинаковой частотой регистрировалось у пациенток всех групп: мигрень с ПМС vs. мигрень без ПМС ($\chi^2 = 2.43$, $p = 0.091$ - тенденция, но различие незначимо); мигрень без ПМС vs. ГБН с ПМС ($\chi^2 = 1.79$, $p = 0.074$); ГБН с ПМС vs. ГБН без ПМС ($\chi^2 = 0.79$, $p = 0.185$); ГБН с ПМС vs. ПМС без головных болей ($\chi^2 = 2.66$, $p = 0.038$ различие достоверно). Таким образом, снижения интереса к социальным контактам не является специфическим симптомом для мигрени, при ГБН он встречался с примерно одинаковой частотой независимо от ПМС.

Затруднения в работе/учебе встречались одиноково часто у пациенток со всеми головными болями, достоверно отличаясь от пациенток без головных болей: мигрень с ПМС vs. мигрень без ПМС ($\chi^2 = 0.82$, $p = 0.673$); мигрень с ПМС vs. ГБН с ПМС ($\chi^2 = 0,73$, $p = 0.626$); мигрень с ПМС vs. ГБН без ПМС ($\chi^2 = 0,86$, $p = 0.936$); мигрень без ПМС vs. ГБН без ПМС ($\chi^2 = 1,02$, $p = 0.062$); мигрень с ПМС vs ПМС без головных болей ($\chi^2 43.27$, $p = 0.058$ различие достоверно); ГБН без ПМС vs. ПМС без головных болей ($\chi^2 = 3.36$, $p = 0.001$ различие достоверно).

Раздражительность с одинаковой частотой регистрировалась во всех группах, статистически значимого различия не выявлено: мигрень с ПМС vs. мигрень без ПМС ($\chi^2 = 1,62$, $p = 0.872$); мигрень с ПМС vs. ГБН с ПМС ($\chi^2 = 2.75$, $p = 0.823$); мигрень без ПМС vs. ГБН без ПМС ($\chi^2 = 1.86$, $p = 0.646$); мигрень с ПМС vs. ПМС без головных болей; ГБН с ПМС vs. ПМС без головных болей ($\chi^2 = 0.965$, $p = 0.862$).

Агрессивность, конфликтность также были одинаково распространены во всех группах, статистически значимых различий не выявлено: мигрень с ПМС vs. мигрень без ПМС ($\chi^2 = 0.09$, $p = 0.427$); мигрень с ПМС vs. ГБН с ПМС ($\chi^2 = 1.47$, $p = 0.821$); мигрень без ПМС vs. ГБН без ПМС ($\chi^2 = 2.57$, $p = 0.846$); мигрень с ПМС vs. ПМС без головных болей; ГБН с ПМС vs. ПМС без головных болей ($\chi^2 = 0.03$, $p = 0.747$).

Трудности концентрации наблюдалось одинаково часто у пациенток всех групп, включая пациенток без головной боли: мигрень с ПМС vs.

мигрень без ПМС ($\chi^2 = 0.84$, $p = 0.532$); мигрень с ПМС vs. ГБН с ПМС ($\chi^2 = 0.21$, $p = 0.734$); мигрень с ПМС vs. ГБН без ПМС ($\chi^2 = 0.84$, $p = 0.834$); мигрень без ПМС vs. ГБН без ПМС ($\chi^2 = 1.43$, $p = 0.098$); мигрень с ПМС vs. ПМС без головных болей ($\chi^2 = 0.59$, $p = 0.582$).

Выраженная утомляемость достоверно преобладала у пациенток с мигренью по сравнению с остальными группами: мигрень с ПМС vs. мигрень без ПМС ($\chi^2 = 0.43$, $p = 0,07$); мигрень с ПМС vs. ГБН с ПМС ($\chi^2 = 3.23$, $p = 0,028$); мигрень с ПМС vs. ГБН без ПМС ($\chi^2 = 3.53$, $p = 0,012$); мигрень без ПМС vs. ГБН без ПМС ($\chi^2 = 1.84$, $p = 0,624$); мигрень без ПМС vs. ПМС без головных болей ($\chi^2 = 0.43$, $p = 0,392$).

Статистически значимых различий в частоте панических атак между группами не выявлено: мигрень с ПМС vs. Мигрень без ПМС ($\chi^2 = 0.45$, $p = 0.624$); мигрень с ПМС vs. ГБН с ПМС ($\chi^2 = 0.23$, $p = 0.624$); мигрень с ПМС vs. ГБН без ПМС ($\chi^2 = 0.82$, $p = 0.128$); мигрень без ПМС vs. ГБН без ПМС ($\chi^2 = 1,02$, $p = 0.084$); мигрень с ПМС vs. ПМС без головных болей ($\chi^2 = 0.74$, $p = 0.823$).

Трудности релаксации достоверно чаще выявлялись у пациенток с ГБН (с ПМС и без ПМС) по сравнению со всеми остальными группами: ГБН с ПМС vs. ГБН без ПМС ($\chi^2 = 0.48$, $p = 0,880$ различие недостоверно); мигрень с ПМС vs. ГБН с ПМС ($\chi^2 = 8.87$, $p = 0,003$); мигрень с ПМС vs. ГБН без ПМС ($\chi^2 = 0.36$, $p = 0,012$); мигрень без ПМС vs. ГБН без ПМС ($\chi^2 = 4.61$, $p = 0,029$); ГБН с ПМС vs. ПМС без головных болей ($\chi^2 = 3.72$, $p = 0,007$). Таким образом, трудности релаксации характерны для пациенток с ГБН. Различия внутри группы ГБН (ГБН с ПМС vs. ГБН без ПМС) недостоверны, что указывает на взаимосвязь этого симптома с ГБН вне зависимости от ПМС.

Эмоциональная лабильность, тревожность и депрессия были выделены как самостоятельные параметры, поскольку отражают различные аспекты психоэмоциональной дезрегуляции, по-разному влияющие на восприятие боли и хронизацию цефалгий. Их разделение позволяет точнее оценить вклад каждого из состояний в патогенез и индивидуализировать терапевтический

подход. Термин «эмоциональная лабильность» означает повышенную изменчивость настроения, быструю и непропорциональную реакцию на внешние или внутренние стимулы, сопровождающуюся резкой сменой эмоционального состояния.

Эмоциональная лабильность — динамическое, реактивное состояние, не обязательно указывающее на наличие аффективного расстройства, например, на наличие депрессии, поэтому мы выделили этот симптом в отдельную группу и сравнили его распространенность с тревогой и депрессией. Частота выявления эмоциональной лабильности была статистически значимо выше при наличии ПМС: мигрень с ПМС vs. мигрень без ПМС ($\chi^2 = 3.89$, $p = 0.0001$); ГБН с ПМС vs. ГБН без ПМС ($\chi^2 = 5.53$, $p = 0.013$); ГБН без ПМС vs. ПМС без головных болей ($\chi^2 = 4.72$, $p = 0.013$ значимое различие, чаще при ПМС без головных болей).

Таким образом, эмоциональная лабильность характерна для пациенток с ПМС, независимо от наличия головной боли.

Тревога встречалась чаще у пациенток с мигренью (чаще с ПМС) по сравнению с ГБН и ПМС без головных болей: мигрень с ПМС vs. мигрень без ПМС ($\chi^2 = 5.63$, $p = 0.017$); мигрень без ПМС vs. ГБН с ПМС ($\chi^2 = 6.41$, $p = 0.001$); ГБН с ПМС vs. ГБН без ПМС ($\chi^2 = 0.64$, $p = 0.534$ незначимое различие); мигрень без ПМС vs. ПМС без головных болей ($\chi^2 = 0.89$, $p = 0.714$ незначимое различие) ГБН без ПМС vs. ПМС без головных болей ($\chi^2 = 1.09$, $p = 0.834$ незначимое различие).

Таким образом тревога характерна для пациенток с мигренью и практически отсутствует у пациенток без головных болей.

Анализ продемонстрировал статистически значимые различия в частоте встречаемости депрессии в различных группах. На рисунке 7 представлено сравнительное распределение частоты депрессии между группами.

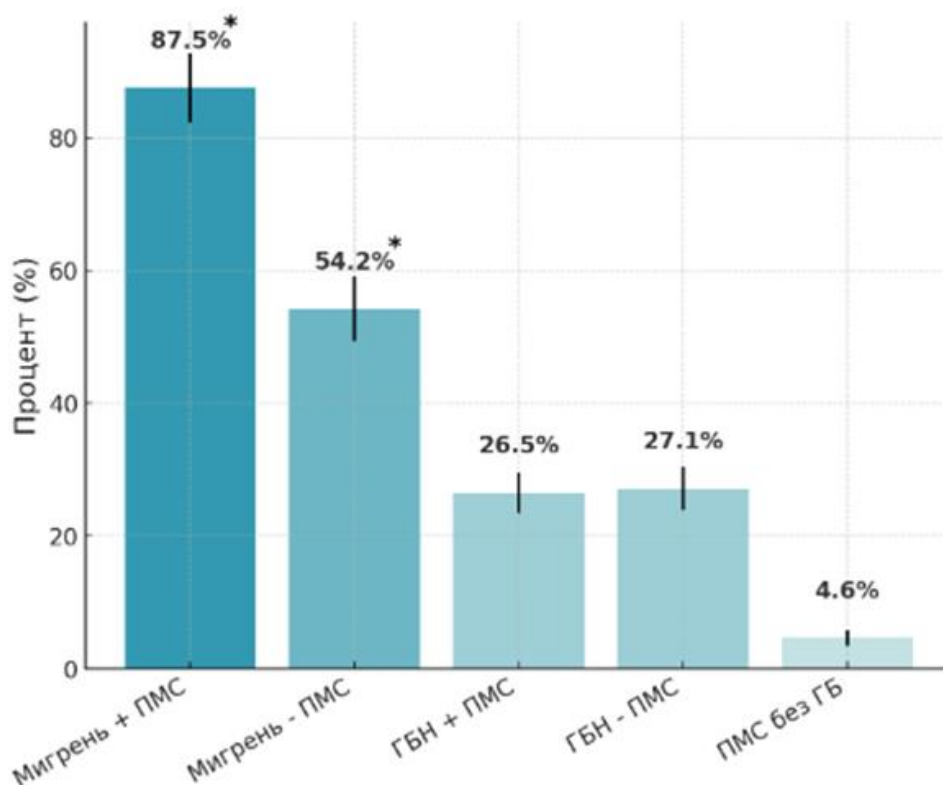


Рисунок 7. Частота депрессии у пациенток с первичными цефалгиями
звездочки * обозначают достоверные различия ($p < 0.0001$) между показателями

Депрессия выявлялась достоверно чаще у пациенток с мигренью (особенно с ПМС) по сравнению с ГБН: мигрень с ПМС vs. мигрень без ПМС ($\chi^2 = 8.64$, $p = 0.004$); мигрень с ПМС vs. ГБН с ПМС ($\chi^2 = 8.37$, $p = 0.002$); мигрень без ПМС vs. ГБН без ПМС ($\chi^2 = 3.64$, $p = 0.013$); мигрень с ПМС vs. ПМС без головных болей ($\chi^2 = 5.84$, $p = 0.001$).

Пациенты ГБН (с ПМС и без ПМС) не имели значимых различий по частоте депрессии между собой и женщинами без головной боли: ГБН с ПМС vs. ГБН без ПМС ($\chi^2 = 0.68$, $p = 0.527$ незначимое различие); ГБН с ПМС vs. ПМС без головных болей ($\chi^2 = 0.28$, $p = 0.915$ незначимое различие);

Таким образом, изучение частоты психоэмоциональных нарушений при головных болях показало, что большинство симптомов встречаются с одинаковой частотой во всех группах, но тревожность, депрессия и

эмоциональная лабильность были наиболее часто выявляемыми симптомами у пациентов с мигренью.

На рисунке 8 представлена матричная цветовая диаграмма, отражающая частоту психоэмоциональных нарушений при различных типах цефалгий.

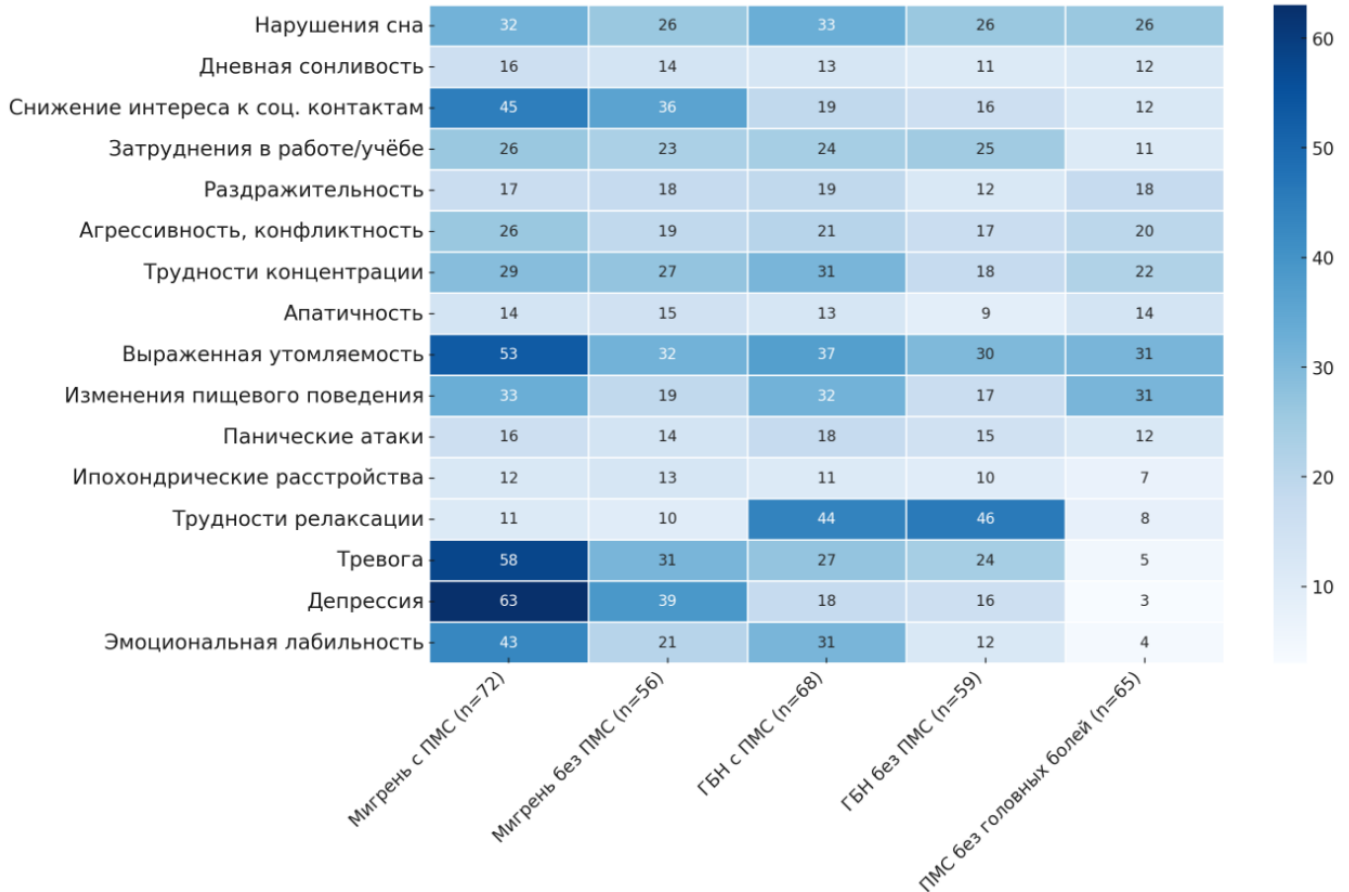


Рисунок 8. Частота встречаемости психоэмоциональных симптомов у пациенток с разными типами головной боли и ПМС.

Помимо анализа общей частоты встречаемости отдельных симптомов, было важно оценить среднее количество психоэмоциональных нарушений, приходящихся на одного пациента в каждой группе. Среднее количество симптомов отражает интенсивность клинических проявлений в каждой группе пациентов. Чем больше симптомов у одного пациента, тем тяжелее его состояние и выше нагрузка на адаптационные механизмы организма.

Среднее количество психоэмоциональных симптомов на одного пациента при разных типах головной боли представлено на рисунке 9.

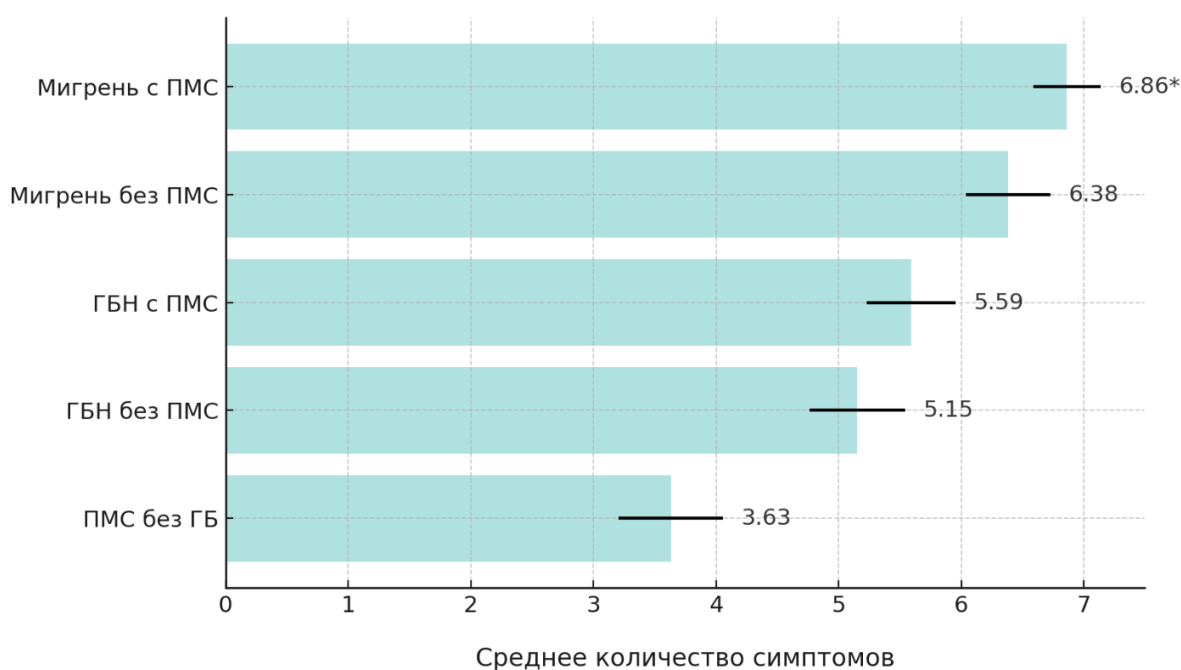


Рисунок 9. Среднее количество психоэмоциональных симптомов на одного пациента.

звездочка* обозначает достоверные различия ($p < 0.0001$) между показателями

Наибольшая количество психоэмоциональных нарушений на одного пациента выявлено при мигрени, особенно при её сочетании с ПМС. У пациенток с ГБН совокупное число психоэмоциональных расстройств на одного человека достоверно ниже, однако при наличии ПМС их частота также возрастает. Минимальное среднее количество психоэмоциональных симптомов зафиксировано у пациенток с ПМС, не сопровождающимся головной болью.

Следующий этап статистического анализа выявил достоверные межгрупповые различия в степени выраженности тревоги и депрессии (в баллах). Для анализа выраженности тревоги и депрессии использовался t-тест Уэлча.

Сравнение средних баллов тревоги между группами выявило значимо более высокие баллы у пациенток с мигренью и ПМС. Различия в уровне тревоги между мигренью с ПМС и мигренью без ПМС статистически значимы ($t = 5.39$, $p < 0.0001$), что указывает на более высокий уровень тревожности при наличии ПМС. При сравнении выраженности мигрени с

ПМС и ГБН с ПМС различия также достоверны ($t = 6.90, p < 0.0001$), что подтверждает более сильное влияние мигрени в сочетании с ПМС на тревожность. Сравнение мигрени с ПМС и ПМС без головной боли выявило наиболее выраженные различия ($t = 5.39, p < 0.0001$), что подтверждает, что тревожность у женщин с мигренью значительно выше, чем у женщин без головной боли, несмотря на наличие ПМС.

Таким образом, пациентки с мигренью и ПМС имеют значительно более высокий уровень тревоги, чем женщины остальных групп. Но даже у женщин с мигренью без ПМС уровень тревоги был выше, чем при ГБН (с ПМС и без ПМС) и у женщин без головной боли. Это подтверждает ассоциацию мигрени с тревожностью, при этом ПМС является важным фактором усиления проявлений тревоги.

Сравнение средних баллов депрессии также продемонстрировало значимые различия между группами. Различия между баллами выраженности депрессии у пациенток с мигренью и ПМС по сравнению с мигренью без ПМС статистически значимы ($t = 2.76, p = 0.0067$). При сравнении баллов мигрени с ПМС и ГБН с ПМС также выявлены значимые различия ($t = 7.69, p < 0.0001$). Различия между баллами мигрени без ПМС и ГБН без ПМС также значимы ($t = 8.63, p < 0.0001$), что указывает на более высокий уровень депрессивных симптомов при мигрени по сравнению с головной болью напряжения. Это подтверждает, что даже при отсутствии предменструального синдрома именно тип цефалгии - мигрень - оказывает наибольшее влияние на выраженность аффективных нарушений. Учитывая выявленные различия между мигренью с ПМС и мигренью без ПМС ($t = 2.76, p = 0.0067$), можно заключить, что наличие ПМС потенцирует проявления депрессии.

Для дальнейшего уточнения характера взаимосвязей между клиническими параметрами головной боли и депрессивным расстройством был проведён корреляционный анализ. Его целью стало не только подтверждение выявленных различий между группами, но и количественная

оценка связи между выраженностью депрессивной симптоматики и характеристиками головной боли.

Проведенный корреляционный анализ выявил положительную связь между выраженностью депрессии (в баллах) и количеством приступов в месяц у пациенток с мигренью с ПМС ($r = 0.55$, $p < 0.0001$), а также слабую положительную связь выраженности депрессии с интенсивностью болевого синдрома ($r = 0,28$, $p = 0,06$), не достигшую статистической значимости.

В группе пациенток с ГБН с ПМС уровень депрессии не продемонстрировал значимой связи с интенсивностью головной боли ($r = 0.18$, $p = 0.45$), средним временем одного приступа ($r = 0.16$, $p = 0.38$), за исключением частоты приступов в месяц, где была выявлена тенденция, не достигшая статистической достоверности ($r = 0,32$, $p = 0,07$). Это указывает на отсутствие выраженной зависимости между психоэмоциональным состоянием и субъективной оценкой боли при этом типе цефалгии. В отличие от пациенток с мигренью, где выраженность депрессии коррелировала частотой и интенсивностью болевого синдрома, у пациенток с ГБН фактор выраженности депрессии, вероятно, не играет ключевой роли в патогенезе болевого восприятия. У пациенток с ГБН (с ПМС и без ПМС) ведущими являются соматические проявления (боли в перикраниальной области, в спине, трудности релаксации), а психоэмоциональные симптомы менее выражены. Выраженная тревожность и депрессия могут служить маркерами более тяжёлого течения мигрени, особенно в сочетании с ПМС.

Поэтому далее был проведен ROC-анализ для оценки диагностической значимости психоэмоциональных факторов при мигрени. ROC-анализ позволил дифференцировать показатели, имеющие достоверную ассоциацию с мигренью, от факторов, которые лишь случайно сопутствуют ей, не обладая самостоятельной предикторной ценностью.

Для анализа взаимосвязи между мигренью и психоэмоциональными нарушениями (депрессией, тревожностью и эмоциональной лабильностью) мы объединили две группы пациентов: пациентов с мигренью с ПМС и

пациентов с мигренью без ПМС. Объединение этих групп позволило получить общую выборку пациентов с мигренью, вне зависимости от наличия ПМС. Такой подход оправдан, поскольку он позволяет: оценить глобальную взаимосвязь между мигренью и психоэмоциональными факторами, исключая влияние специфики отдельных групп, повысить статистическую мощность анализа, так как разделение на подгруппы приводит к снижению количества наблюдений и снижению достоверности результатов, сравнить предсказательную ценность психоэмоциональных факторов для всех пациентов с мигренью в целом, без учета влияния ПМС как отдельного модификатора.

Была проведена логистическая регрессия для оценки тяжести депрессии как предиктора тяжелого течения мигрени. Согласно полученным данным, повышение уровня тяжести депрессии на 1 балл (по шкале HADS) увеличивает вероятность тяжелого течения мигрени на 35% (ОШ = 1.35, 95% ДИ: 1.15–1.58, $p < 0.001$).

Выполненный ROC-анализ позволил определить диагностическую значимость каждого из параметров.

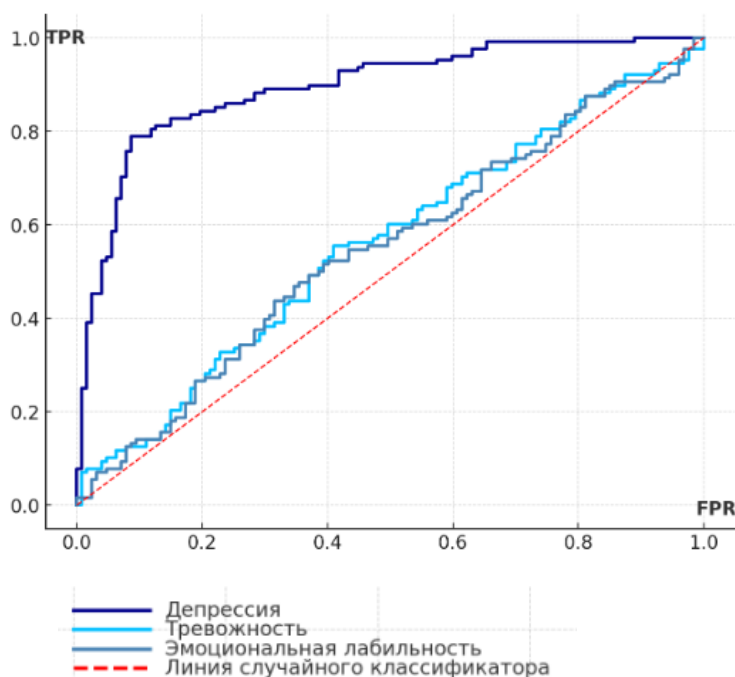


Рисунок 10. ROC-кривые психоэмоциональных симптомов, отражающие их диагностическую значимость при мигрени.

Из изучаемых симптомов при прогнозировании взаимосвязи психоэмоциональных симптомов с мигренью наибольшей площадью под кривой обладала депрессия (AUC составила 0.84). Для нее в дальнейшем производился расчет пороговых значений, чувствительности и специфичности.

ROC-анализ для группы пациенток с ГБН не проводился, поскольку даже наиболее распространённый симптом - неспособность пациента к психологическому и мышечному расслаблению - не обладал достаточной предикторной ценностью и не может рассматриваться в качестве достоверного диагностического маркера ГБН.

3.3 Сравнительный анализ уровней VEGF у пациенток с мигренью и головной болью напряжения

Далее проведено исследование роли VEGF как потенциального патофизиологического звена и биомаркера, опосредующего взаимодействие между гормональной регуляцией, болевыми и вегетативными проявлениями.

В литературе анализируются клинические и экспериментальные данные, подтверждающие участие VEGF в патогенезе первичных цефалгий, в первую очередь, мигрени, а также обсуждаются перспективы использования VEGF как диагностического и прогностического маркера и критерия тяжести клинических проявлений [63,97,109].

Для оценки статистической значимости различий между группами пациенток в уровнях VEGF использовался t-тест Уэлча.

Статистический анализ выявил значимые различия уровней VEGF между пациентками с различными клиническими характеристиками: мигрень с ПМС (186.83 ± 24.52 pg/ml) vs. мигрень без ПМС (135.72 ± 22.60 pg/ml) $t = 12.23$, $p < 0.0001$; мигрень с ПМС (186.83 ± 24.52 pg/ml) vs. ГБН с ПМС (33.27 ± 9.12 pg/ml) $t = 49.63$, $p < 0.0001$; мигрень с ПМС (186.83 ± 24.52 pg/ml) vs. ГБН без ПМС (7.84 ± 2.26 pg/ml) $t = 61.62$, $p < 0.0001$; мигрень с ПМС (186.83 ± 24.52 pg/ml) vs. ПМС без головных болей (32.81 ± 4.35 pg/ml) $t = 52.39$, $p < 0.0001$; мигрень без ПМС (135.72 ± 22.60 pg/ml) vs. ГБН с ПМС

(33.27 ± 9.12 pg/ml) $t = 31.85$, $p < 0.0001$; мигрень с ПМС (186.83 ± 24.52 pg/ml) vs. ПМС без головных болей (32.81 ± 4.35 pg/ml) $t = 52.39$, $p < 0.0001$; ГБН без ПМС (7.84 ± 2.26 pg/ml) vs. ПМС без головных болей (32.81 ± 4.35 pg/ml) $t = 12.39$, $p < 0.0001$.

Полученные результаты показывают, что у пациенток с мигренью (с ПМС и без ПМС) уровень VEGF выше, чем у пациенток, страдающими ГБН или не имеющими головных болей. В то же время, уровень VEGF у пациенток с предменструальным синдромом без головных болей был выше, чем у пациенток с головной болью напряжения без ПМС. Этот результат может свидетельствовать о том, что предменструальный синдром сам по себе ассоциирован с повышенной ангиогенной и провоспалительной активностью даже при отсутствии мигрени. Низкий уровень VEGF у пациенток с ГБН без ПМС подтверждает отсутствие значительных сосудистых и воспалительных изменений у этой группы пациенток.

Для оценки связи между уровнем VEGF и клиническими характеристиками головной боли был проведён корреляционный анализ. У пациенток с мигренью, ассоциированной с ПМС, выявлена значимая положительная корреляция между уровнем VEGF и количеством приступов ($r = 0.62$, $p < 0.0001$), а также между VEGF и продолжительностью приступа ($r = 0.47$, $p = 0.0003$). У пациенток с мигренью без ПМС также обнаружены аналогичные, но менее выраженные зависимости ($r = 0.38$, $p = 0.0005$ для частоты приступов и ($r = 0.27$, $p = 0.002$) для их продолжительности), что свидетельствует о дополнительном влиянии предменструальных симптомов на связь VEGF с клиническими характеристиками мигрени.

Анализ связи между уровнем VEGF и средним баллом интенсивности боли выявил тенденцию к положительной корреляции ($r = 0.28$, $p = 0.08$), однако статистически значимая зависимость не установлена, что может отражать потенциальное, но не подтверждённое влияние VEGF на восприятие болевого синдрома. В то же время у пациенток с головной болью

напряжения значимой корреляции между уровнем VEGF и клиническими характеристиками болевого синдрома не выявлено ($p > 0.05$).

Для анализа взаимосвязи между мигренью и уровнем VEGF мы объединили две группы: пациентов с мигренью с ПМС и пациентов с мигренью без ПМС. Объединение этих групп позволило получить общую выборку пациентов с мигренью, вне зависимости от наличия ПМС. Такой подход позволяет оценить глобальную взаимосвязь между мигренью и VEGF, независимо от влияния предменструального синдрома; уточнить, может ли VEGF быть универсальным биомаркером мигрени, а не только её менструально-ассоциированных форм.

Далее для количественной оценки предсказательной способности VEGF был проведен ROC-анализ (рис.11).

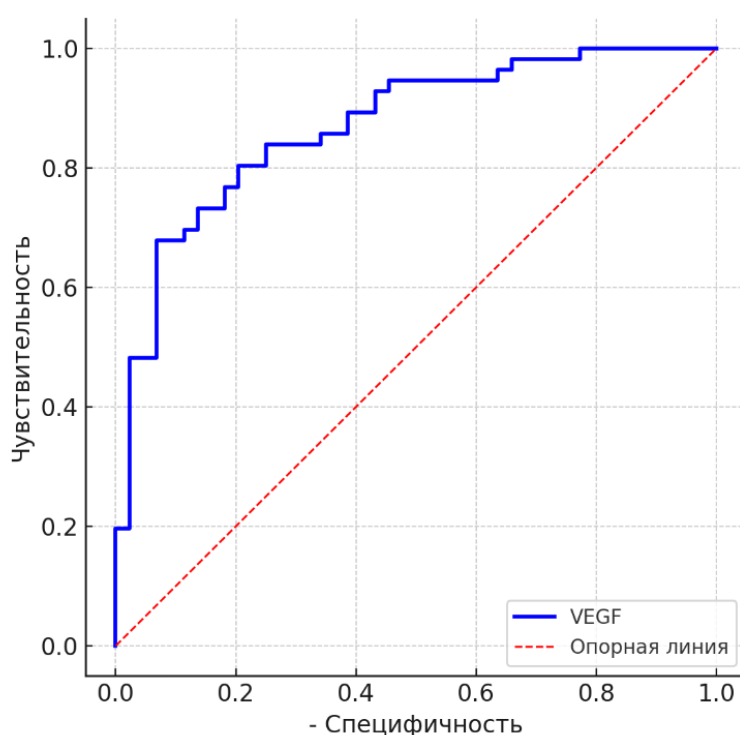


Рисунок 11. ROC -кривые предикторной значимости VEGF в общей группе пациентов с мигренью

Площадь под кривой (AUC) составила 0.87, что указывает на хорошую диагностическую точность. Оптимальный порог VEGF = 76.51 pg/ml (по индексу Юдена) позволяет максимально различать группы, но

количественная оценка чувствительности и специфичности была проведена на финальном этапе, когда мы проанализировали предикторы хронизации мигрени.

3.4 Особенности variability сердечного ритма пациентов с мигренью и головной болью напряжения

В многочисленных исследованиях изучалась взаимосвязь мигрени с нарушениями вегетативной регуляции [50,74,103,143,167], однако до конца не ясен характер этой дисфункции и её возможное патогенетическое значение. Некоторые исследователи полагают, что мигрень обусловлена генерализованной гиперактивностью периферической части вегетативной нервной системы. Выброс норадреналина приводит к активации серотониновых и ноцицептивных механизмов и, в итоге, провоцирует мигренозную атаку [20]. Другие учёные считают, что мигренозный приступ является результатом локальной активации симпатико-адреналовой системы в головном мозге [74]. Ещё одна группа исследователей не выявляет у больных с мигренью нарушений в работе симпатического звена и изменений в соотношении симпатической и парасимпатической активности [157].

Тем не менее, особенности вегетативных нарушений при цефалгиях, с учетом вклада как центральных, так и периферических регуляторных механизмов, остаются недостаточно изученными. Это существенно для глубокого понимания патогенетических процессов и разработки обоснованных подходов к терапии и профилактике приступов.

Целью следующего этапа исследования был дифференцированный количественный анализ симпатико-парасимпатических соотношений у больных с мигренью и ГБН на основе спектрального анализа variability ритма сердца.

На сегодняшний день измерение variability сердечного ритма (BCP) признано одним из самых информативных неинвазивных методов оценки

вегетативной регуляции. Показатели ВСР отражают баланс между симпатической и парасимпатической системами, позволяя оценить функциональные резервы регуляторных механизмов организма.

Состояние вегетативной (автономной) нервной системы и механизмов регуляции оценивается при помощи ряда статистических и спектральных показателей, рекомендованных в качестве международных стандартов рабочей группой Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

Наиболее удобная для вычисления переменная – стандартное отклонение NN-интервалов (SDNN) - отражает все циклические компоненты, ответственные за вариабельность в течение периода записи. Анализ ритма сердца с измерением мощности VLF (очень низкочастотные), LF (низкочастотные), HF (высокочастотные) компонентов отражает относительный вклад каждого из них в пропорции к общей мощности за вычетом VLF-компонента. Помимо амплитуды компонентов определяют также индекс LF/HF (соотношение мощностей низких частот к мощностям высоких), значение которого показывает баланс симпатических и парасимпатических влияний. К геометрическим методам оценки ВСР относятся также треугольный индекс – triangular index – отношение общего числа NN-интервалов к количеству интервалов с наиболее часто встречающейся длительностью [5].

Высокочастотные колебания (HF) сопряжены с дыханием и преимущественно отражают влияние парасимпатической системы на сердечную мышцу, тогда как низкочастотные колебания (LF) связаны с активностью постганглионарных симпатических волокон и отражают модуляцию сердечного ритма симпатической нервной системой. Генезис очень низкочастотных колебаний (VLF) до сих пор не ясен и, вероятнее всего,

обусловлен влиянием надсегментарных (в первую очередь гипоталамических) центров автономной вегетативной регуляции [7].

В таблице 8 представлены данные сопоставления спектрального анализа variability CP у больных мигренью, ГБН и женщин без головной боли.

Таблица 8

Сравнение характеристик variability сердечного ритма при разных типах головной боли

Параметры BCP	Мигрень с ПМС (n = 72)	Мигрень без ПМС (n = 56)	ГБН с ПМС (n = 68)	ГБН без ПМС (n = 59)	ПМС без головных болей (n = 65)
SDNN мс	46.25 ± 6.31 *	78.33 ± 11.23	122,32±27,42	166,84±23,12	115,94±46,88
RMSSD мс	19, 83 ± 2.6 *	39.26± 8.41	79,53±7,42	88,53±7,42	73,53±4,23
HF мс ²	127.63 ± 11.43	264.92± 23.56	865.84± 56.72	945.45±123,63	711.84±81.76
LF мс ²	942.53±62.53*	435.17± 23.54	145,48±34,38	164,43±54,32	156,51±31,43
VLF мс ²	563.36 ± 34.24	769.32± 32.03	912±34,55	984,41±26,25	864,48±62,34
LF/HF	2,8±0.24	1,6± 0.63	1.3± 0.26	1,1 ±0,65	1,2±0.23
pNN50%	19.45 ± 1.68*	21.23 ± 2.83*	38.53 ± 8.43	48.65 ± 5.47	38.93 ± 3.42
Треугольный индекс	11, 45 ± 2,32*	18, 65 ± 2,84	36,64±3,12	47,32±5,62	41,62±2,67

SDNN (Standard Deviation of NN intervals) – стандартное отклонение последовательности NN-интервалов. RMSSD (Root Mean Square of Successive Differences) – среднее квадратичное значение разностей между последовательными NN-интервалами. HF (High Frequency Power) – мощность высокочастотного спектра. LF (Low Frequency Power) – мощность низкочастотного спектра. VLF (Very Low Frequency Power) – мощность очень низкочастотного спектра. pNN50 (Percentage of NN50 intervals) – процент интервалов NN, различающихся более чем на 50 мс. HRV Triangular Index (Треугольный индекс) – индекс, основанный на гистограмме распределения NN-интервалов.

звездочки * обозначают достоверные различия (p<0.05) между исследуемыми параметрами

На рисунке 12 представлена тепловая карта, отражающая различия параметров variability сердечного ритма в разных группах пациентов.

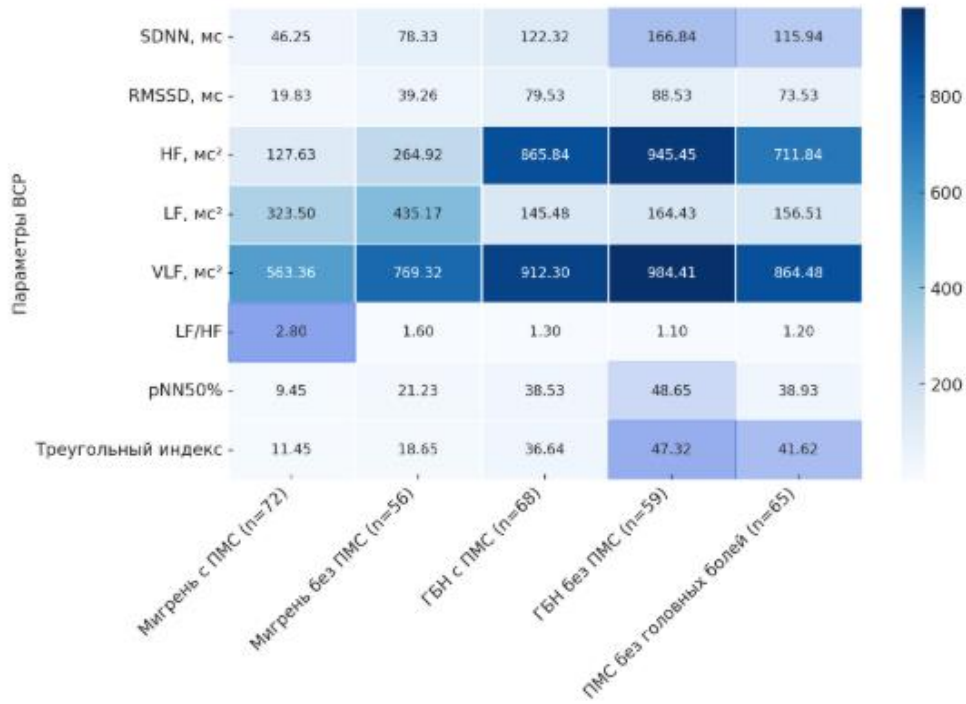


Рисунок 12. Тепловая карта параметров variability сердечного ритма (ВСР) в разных группах пациентов.

Тепловая карта визуализирует различия параметров variability сердечного ритма в разных группах пациентов.

Результаты попарных сравнений значений SDNN между группами, проведённые с использованием t-теста Уэлча демонстрируют различия в показателях ВРС: мигрень с ПМС vs. мигрень без ПМС ($t = -19.80, p < 0.0001$); мигрень с ПМС vs. ГБН с ПМС ($t = -24.86, p < 0.0001$); мигрень без ПМС vs. ГБН с ПМС ($t = -13.25, p < 0.0001$); ГБН с ПМС vs. ПМС без головных болей ($t = 0.79, p = 0.431$ незначимые различия); ГБН без ПМС vs. ПМС без головных болей ($t = 8.05, p < 0.000$).

Таким образом, женщины с мигренью с ПМС имели наиболее выраженную дисфункцию вегетативной регуляции, что отражается в минимальных значениях SDNN по сравнению со всеми другими группами. Женщины с ГБН, независимо от наличия ПМС, демонстрировали значительно более высокие показатели SDNN, что указывает на относительную сохранность вегетативного баланса. При этом сам ПМС вносит вклад в развитие вегетативных нарушений, что подтверждается снижением SDNN у женщин с ПМС по сравнению с пациентками, у которых ПМС отсутствует.

Результаты попарных сравнений RMSSD также демонстрировали различия между группами: мигрень с ПМС vs. мигрень без ПМС ($t = -15.24$, $p < 0.0001$); мигрень с ПМС vs. ГБН с ПМС ($t = -62.22$, $p < 0.0001$); ГБН с ПМС vs. ГБН без ПМС ($t = -6.63$, $p < 0.0001$) ГБН без ПМС vs. ПМС без головных болей ($t = 12.64$, $p < 0.0001$).

Таким образом, наименьшие значения RMSSD выявлены у женщин с мигренью с ПМС, что свидетельствует о максимально выраженной дисфункции парасимпатической нервной системы. ГБН с ПМС сопровождается более адекватной парасимпатической модуляцией, при этом у женщин с ГБН без ПМС уровень RMSSD самый высокий, что свидетельствует о лучшей парасимпатической регуляции вегетативного баланса и вкладе ПМС в нарушение парасимпатической активности.

Результаты попарных сравнений HF также выявили различия между группами: мигрень с ПМС vs. мигрень без ПМС ($t = -21.08$, $p < 0.0001$); мигрень с ПМС vs. ГБН с ПМС ($t = -12.82$, $p < 0.0001$); мигрень без ПМС vs. ГБН с ПМС ($t = -19.92$, $p < 0.0001$); ГБН с ПМС vs. ГБН без ПМС ($t = -6.92$, $p < 0.0001$); ГБН с ПМС vs. ПМС без головных болей ($t = 13.61$, $p < 0.0001$); ГБН без ПМС vs. ПМС без головных болей ($t = 14.69$, $p < 0.0001$). Таким образом, женщины с мигренью с ПМС имеют самую низкую активность парасимпатической нервной системы, что указывает на выраженную вегетативную дисфункцию. ПМС оказывает влияние на парасимпатическую регуляцию у женщин с ГБН, но этот эффект менее выражен, чем при мигрени. ГБН без ПМС характеризуется наиболее сохранным парасимпатическим тонусом. Даже в отсутствие головной боли при ПМС наблюдается снижение активности парасимпатической нервной системы, но не такое выраженное, как при мигрени.

Результаты попарных сравнений изочастотного компонента (0.04-0.15 Гц) LF, отражающего как симпатическую, так и парасимпатическую активность, также продемонстрировали различия между группами: мигрень с ПМС vs. мигрень без ПМС ($t = 14.14$, $p < 0.0001$), мигрень с ПМС vs. ГБН с

ПМС ($t = 23.52$, $p < 0.0001$), ГБН с ПМС vs. ГБН без ПМС ($t = -3.38$, $p = 0.169$ (тенденция, но различия незначимые); ГБН с ПМС vs. ПМС без головных болей ($t = -1.63$, $p = 0.111$ различия незначимые). Таким образом, мигрень с ПМС сопровождается наиболее выраженной симпатической активностью среди всех групп. LF при мигрени с ПМС значительно выше, чем при мигрени без ПМС. При всех типах ГБН уровень LF остается низким, что отличает его от мигрени. В отличие от других параметров ВСР, LF не демонстрирует значимых различий между группами ГБН и ПМС без головных болей.

Результаты попарных сравнений отношения LF/HF (индекса баланса между симпатической и парасимпатической системами) указывали на преобладание симпатического тонуса при мигрени: мигрень с ПМС vs. мигрень без ПМС ($t = 1.76$, $p = 0.082$ различия незначимы), мигрень с ПМС vs. ГБН с ПМС ($t = 12.80$, $p < 0.0001$), мигрень без ПМС vs. ГБН без ПМС ($t = 5.22$, $p = 0.002$); ГБН с ПМС vs. ГБН без ПМС ($t = 3.17$, $p = 0.0026$); ГБН без ПМС vs. ПМС без головных болей ($t = -1.98$, $p = 0.051$ различия незначимы). Таким образом, у пациенток с мигренью отмечается выраженная гиперсимпатикотония, при этом ПМС не вносит своего вклада в различия между группами мигрени, но эти различия становятся хорошо заметными в группе ГБН, где ПМС усиливает симпатическое влияние. ГБН без ПМС имеет нормальный уровень вегетативного баланса, что подтверждает относительную сохранность адаптационных механизмов в этой группе.

Анализ показателей треугольного индекса выявил достоверные межгрупповые различия: мигрень с ПМС vs. мигрень без ПМС ($t = -13.64$, $p = 0.006$); мигрень с ПМС vs. ГБН с ПМС ($t = -15.66$, $p = 0.002$), мигрень без ПМС vs. ГБН с ПМС ($t = -31.47$, $p = 0.016$), ГБН с ПМС vs. ГБН без ПМС ($t = -4.15$, $p = 0.023$); ГБН без ПМС vs. ПМС без головных болей ($t = 1.34$, $p = 0.162$ незначимые различия). Треугольный индекс оказался значительно ниже у пациенток с мигренью на фоне ПМС по сравнению с мигренью без ПМС, что свидетельствует о дополнительном снижении общего уровня

вариабельности сердечного ритма под влиянием ПМС и может отражать более выраженную вегетативную дисфункцию в данной группе. ГБН даже при наличии ПМС демонстрирует достоверно меньшие нарушения вегетативной регуляции по сравнению с мигренью. Треугольный индекс при ГБН без ПМС – один из самых высоких среди всех групп, что свидетельствует о хорошей адаптации вегетативной нервной системы у больных с ГБН.

Таким образом, у женщин с мигренью наблюдается чёткое преобладание симпатической активности на фоне ослабления парасимпатической регуляции. У женщин с ГБН и импатическая мпарасимпатическая регуляция остаётся относительно сохранной.

Далее мы сосредоточились на анализе показателей ВСР, потенциально ассоциированных с выраженностью цефалгии. Следующим шагом было проведение корреляционного анализа связей между параметрами ВСР и клиническими проявлениями головной боли.

У пациентов с мигренью с ПМС выявлена положительная корреляция между частотой приступов головной боли и SDNN ($r = 0.43$, $p = 0.032$), что указывает на понижение общей вариабельности сердечного ритма с увеличением частоты приступов. Так же выявлена сильная положительная корреляция с индексом LF/HF ($r = 0.51$, $p = 0.003$), указавшая на увеличение частоты головной боли с преобладанием симпатического тонуса. Выявлена слабая отрицательная корреляция с рNN50% ($r = 0.23$, $p = 0.0330$) и HF: с ($r = -0.25$, $p = 0.041$), продемонстрировавшая снижение парасимпатической активности при увеличении частоты головной боли.

Анализ частоты головной боли у пациенток с мигренью без ПМС показал положительную корреляцию с LF/HF ($r = 0.21$, $p = 0.003$), а также с рNN50% ($r = 0.32$, $p = 0.056$), но эта связь не достигла статистической значимости. При этом наблюдалась значимая положительная корреляция между частотой головной боли и SDNN ($r = 0.54$, $p = 0.032$), что

дополнительно указывает на влияние общей вариабельности сердечного ритма на частоту приступов мигрени.

У пациентов с мигренью с ПМС выявлена положительная корреляция между интенсивностью боли и индексом LF/HF ($r = 0.211$, $p = 0.007$), что подтверждает влияние симпатикотонии на выраженность болевого синдрома. Однако связь интенсивности боли с LF оказалась статистически незначимой ($r = -0.023$, $p = 0.8485$), что указывает на отсутствие чёткой зависимости между абсолютным уровнем симпатической активности и выраженностью боли.

У пациентов с мигренью не выявлено значимой корреляции между длительностью болевого приступа и параметрами ВСР.

У больных с ГБН с ПМС выявлена положительная корреляция частоты приступов с SDNN ($r = 0.23$, $p = 0.032$) – в отличие от ожидаемого снижения, наблюдается умеренное повышение общей вариабельности сердечного ритма с увеличением частоты приступов головной боли. Изучение корреляции частоты приступов с LF ($r = -0.01$, $p = 0.9307$) не обнаружило прямой связи между LF и частотой головной боли у больных с ГБН с ПМС. У пациентов с ГБН без ПМС и пациентов с ПМС без головных болей не выявлено значимых корреляций между параметрами ВСР и частотой головной боли, интенсивностью боли или длительностью приступов.

Результаты корреляционного анализа демонстрируют, что у женщин с мигренью, особенно в сочетании с предменструальным синдромом, наблюдается выраженное преобладание симпатической активности, связанное с частотой и интенсивностью приступов. При этом у пациенток с головной болью напряжения значимых ассоциаций между параметрами вариабельности сердечного ритма и клиническими характеристиками цефалгии выявлено не было. Эти данные подтверждают ведущую роль вегетативной дисфункции, особенно симпатикотонии, в патогенезе мигрени, тогда как при головной боли напряжения этот фактор имеет значительно меньшее значение. Кроме того, результаты проведенного корреляционного

анализа подтверждают, что сочетание предменструального синдрома и мигрени является фактором увеличения вегетативного дисбаланса.

Таким образом, SDNN, отношение LF/HF и треугольный индекс можно рассматривать как интегральные показатели выраженности вегетативной дисфункции, они не только отражают специфический дисбаланс симпатической и парасимпатической регуляции, но и общую стабильность вегетативной регуляции.

Далее был проведен ROC-анализ для количественной оценки предикторной значимости SDNN, LF/HF и треугольного индекса как характеристик автономной регуляции у пациентов с мигренью.

ROC-анализ использовался для оценки предикторной значимости SDNN, LF/HF и треугольного индекса в отношении мигрени в целом, без разделения на формы с ПМС и без ПМС, т.е. мы не дифференцировали подтипы мигрени, а рассматривали мигрень как единое состояние (рис 13).

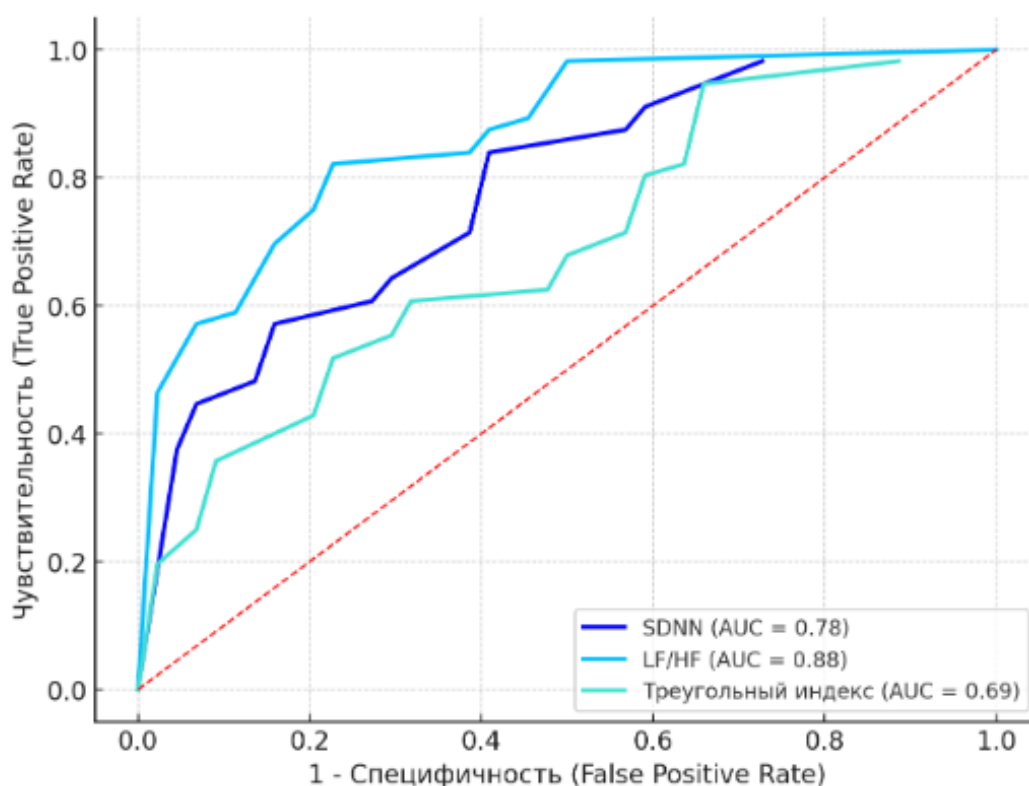


Рисунок 13. ROC -кривые предикторной значимости SDNN, LF/HF и треугольного индекса у пациентов с мигренью

SDNN имел площадь под кривой (AUC) 0,78, а треугольный индекс – 0,69. LF/HF демонстрирует наибольшую площадь под кривой - 0.88, что указывает на высокую диагностическую ценность данного показателя. Это свидетельствует о том, что соотношение LF/HF является наиболее информативным предиктором среди трех рассмотренных параметров. Для проверки значимости различий между AUC двух ROC-кривых использовался тест Делонга: LF/HF vs SDNN ($p = 0.081$) (разница статистически не значима); LF/HF vs Треугольный индекс ($p = 0.001$) (разница статистически значима).

Все три показателя (SDNN, LF/HF, треугольный индекс) имеют площадь под кривой больше 0.7, что подтверждает их диагностическую ценность и возможность использования как предикторов мигрени. Однако LF/HF (AUC = 0.88) показывает наилучшие предсказательные характеристики, что делает его наиболее информативным параметром.

ГЛАВА 4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПРЕДИКТОРОВ ХРОНИЗАЦИИ МИГРЕНИ

Хроническая мигрень (ХМ) характеризуется 15 и более днями головной боли в месяц, из которых не менее 8 дней сопровождаются типичными симптомами мигрени. Трансформация или хронификация мигрени клинически представляет собой более или менее постоянное увеличение частоты приступов мигрени до тех пор, пока в большинстве случаев она не перерастает в постоянное состояние мигрени с очень частыми, изнуряющими головными болями и сопутствующими симптомами, более частым приёмом обезболивающих препаратов, дорогостоящим лечением и снижением качества жизни [77,89].

Продольные исследования показывают, что у людей с эпизодической мигренью (ЭМ) трансформация мигрени в хроническую развивается со скоростью от 2% до 3% в год. [47]. В основе этого процесса лежат функциональные и даже структурные изменения в центральной и периферической нервной системе. В некоторых исследованиях предпринимались попытки выявить факторы, связанные с трансформацией мигрени, но исследования в этой области всё ещё находятся на ранней стадии, а доказательства иногда недостаточны [145].

Трансформацию мигрени можно разделить на три частично перекрывающиеся формы. У некоторых пациентов с мигренью физиологические изменения в ЦНС проявляются в виде изменения порогов ноцицепции (аллодиния) и изменений в проводящих путях боли (физиологическая трансформация). Наконец, у некоторых людей возникают выраженные поражения головного мозга, включая инсульты и глубокие поражения белого вещества (анатомическая трансформация) [4].

Хроническая мигрень связана с более высокой степенью нетрудоспособности из-за головной боли, сопутствующими психическими

расстройствами и более высоким финансовым и профессиональным бременем, чем эпизодическая мигрень [47].

Считается, что развитие хронической мигрени у пациентов, ранее имевших ЭМ, связано с рядом факторов риска, включающих депрессию и тревожность, стрессовые жизненные события, храп, ожирение, сопутствующие болевые расстройства и чрезмерное употребление лекарств.

Механизм ее хронизации может быть тесно связан с периферической сенсibilизацией первичных афферентных нервных волокон, вторичных нейронов в субталамическом ядре и центральной сенсibilизацией высших нейронов, таких как таламус [1,63,131].

Однако конкретные патофизиологические процессы, приводящие к переходу эпизодической мигрени в хроническую, до конца не изучены.

Для более точного анализа факторов, влияющих на хронизацию мигрени, и изучения патогенетических особенностей хронической мигрени в рамках нашего исследования мы приняли решение разделить всех пациенток с мигренью (с ПМС и без ПМС) на дополнительные подгруппы в зависимости от частоты приступов головной боли: эпизодическую и хроническую мигрень.

Разделяя пациентов с мигренью на эпизодическую и хроническую мигрень, мы ставили цель выявить специфические факторы хронизации, а не просто факторы предрасположенности к мигрени и определить патогенетические различия между этими формами мигрени в контексте их связи с менструальным циклом.

Таким образом, из всех 128 женщин с мигренью (72 женщины с мигренью с ПМС и 56 женщин с мигренью без ПМС), включенных в исследование, 60 (46,8%) женщин соответствовали диагностическим критериям эпизодической мигрени, 68 (53,2%) соответствовали диагностическим критериям хронической мигрени. У 43 (63,2%) пациенток с хронической мигренью имело место регулярное злоупотребление на протяжении более чем 3 месяцев одним или более препаратами для

купирования острой боли или симптоматического лечения головной боли. Клиническое обследование этих пациентов позволило диагностировать у них сочетание мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли.

В таблице 9 представлены результаты сравнительного изучения клинических проявлений головных болей у пациенток с эпизодической и хронической мигренью.

Таблица 9

Сравнительная характеристика клинических проявлений головной боли у пациенток с эпизодической и хронической формами мигрени

Тип мигрени /параметры	Хроническая мигрень (n=68)	Эпизодическая мигрень (n=60)	p
Продолжительность заболевания	12,8± 2,7	11,7±4,1	p > 0.05
Частота приступов в месяц	18,5 ± 5,2*	6,7 ± 1,2	p < 0,0001
Количество дней с мигренью за месяц	23,1 ± 6,2*	8,3 ± 3,1	p < 0,0001
Среднее время одного приступа	16,4 ± 4,5	10,8 ± 4,6	p< 0.05
Средний балл интенсивности приступов	8,1 ± 1,4	6,7 ± 1,6	p > 0.05
Наличие ПМС	48*	24	p < 0,0001

звездочки * обозначают достоверные различия (p<0.05) между исследуемыми параметрам

Частота приступов в месяц была статистически достоверно выше у пациенток с хронической мигренью по сравнению с пациентками с эпизодической формой (t = 12,24; p < 0,0001), и соответствовала диагностическим критериям ICHD-3 (≥ 15 дней головной боли в месяц), что, собственно, и является ключевым признаком хронизации заболевания. Значительное увеличение количества дней с мигренью в месяц у пациенток с хронической формой отражает большую длительность болевого синдрома (t = 11,36; p < 0,0001), что само по себе способствует усилению процессов центральной сенситизации и формированию дисфункции нисходящих антиноцицептивных систем. Удлинение продолжительности одного приступа при хронической мигрени (t = 4,82; p < 0,001), также может свидетельствовать о нарушении естественных механизмов купирования боли

и сниженной эффективности антиноцицептивных систем. Дополнительно, этот показатель может отражать лекарственно-индуцированное влияние, возникающее при частом использовании анальгетиков и возможную резистентность к терапии. Различие в интенсивности боли между эпизодической и хронической мигренью не достигло статистической значимости ($t = 1,39$; $p = 0,0514$), поскольку являлось клинически непороговым для субъективного восприятия пациентом.

Предменструальный синдром был выявлен у 48 из 68 пациенток с хронической мигренью (70,6%) и у 24 из 60 пациенток с эпизодической мигренью (40,0%). Наличие предменструального синдрома статистически достоверно было ассоциировано с повышенной вероятностью хронизации мигрени. У пациенток с ПМС шансы развития хронической формы заболевания были значимо выше по сравнению с пациентками без ПМС (ОШ = 3,6; 95% ДИ: 1,73–7,50; $p = 0,00067$).

Для наглядного сопоставления межгрупповых различий проведена стандартизация показателей с использованием z-преобразования, что позволило привести все значения к единой шкале с учётом общего среднего и стандартного отклонения. Это дало возможность корректно сравнивать параметры, измеряемые в разнородных единицах (рис 14)

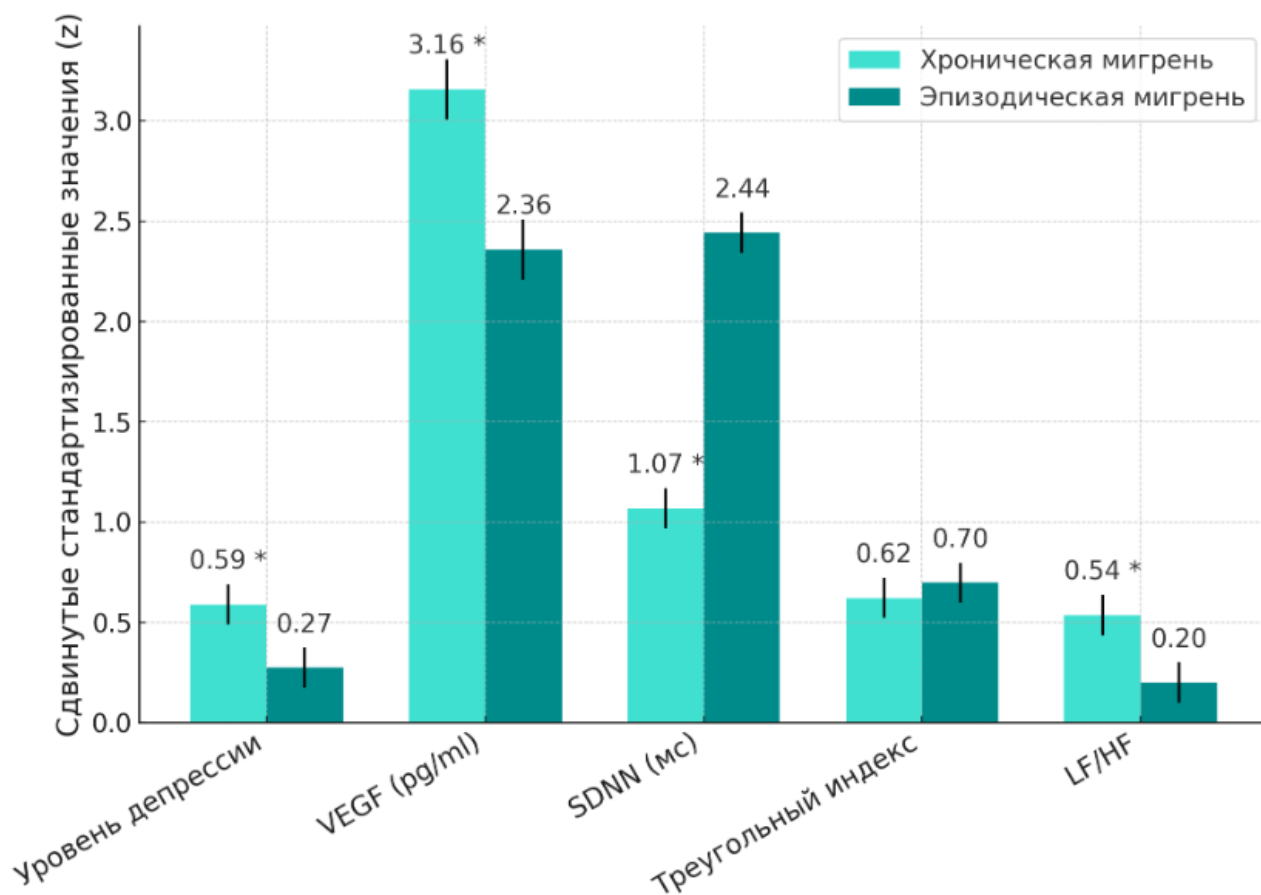


Рисунок 14. Сравнение стандартизованных показателей (z-оценок) у пациенток с хронической и эпизодической мигренью.

звездочки * обозначают достоверные различия ($p < 0.05$) между хронической и эпизодической мигренью для всех параметров.

Сравнение параметров у пациенток с хронической и эпизодической мигренью позволило выявить различия в уровне депрессии, концентрации VEGF, показателях вегетативной регуляции. Уровень депрессии был достоверно выше у пациенток с хронической мигренью. Средний показатель депрессии составил $8,5 \pm 2,2$ балла при хронической мигрени и $4,8 \pm 3,61$ балла при эпизодической форме ($t = 4,89$; $p < 0,001$). Содержание VEGF было выше у пациенток с хронической мигренью. Средний уровень VEGF составил $275,89 \pm 54,80$ pg/ml при хронической мигрени и $91,32 \pm 29,37$ pg/ml при эпизодической форме ($t = 6,12$; $p < 0,001$). Показатель SDNN был ниже у пациенток с хронической мигренью. Среднее значение SDNN составило $58,34 \pm 12,45$ мс при хронической мигрени и $94,79 \pm 3,02$ мс при

эпизодической форме ($t = -13,38$; $p < 0,001$). Значения треугольного индекса имели тенденцию к снижению у пациенток с хронической мигренью, не достигшую статистической значимости. Среднее значение треугольного индекса составило $11,89 \pm 5,32$ при хронической мигрени и $22,35 \pm 3,21$ при эпизодической форме ($t = -1,64$; $p = 0,053$). Коэффициент LF/HF был достоверно выше у пациенток с хронической мигренью. Среднее значение составило $2,9 \pm 1,21$ при хронической мигрени и $1,7 \pm 0,84$ при эпизодической форме ($t = 6,58$; $p < 0,0001$).

Таким образом, сопоставление клинических, лабораторных и функциональных данных между пациентками с хронической и эпизодической мигренью показало достоверные различия. Наиболее выраженные межгрупповые расхождения зафиксированы по концентрации VEGF, уровню депрессии, а также индексам variability сердечного ритма - SDNN и LF/HF. При этом снижение SDNN и увеличение LF/HF характеризовали хроническую форму мигрени с высокой степенью достоверности и устойчивостью различий, в отличие от треугольного индекса, изменение которого не достигло статистически значимого уровня.

Такая дифференциация параметров свидетельствует о различной диагностической значимости этих показателей при межгрупповом анализе. С целью оценки прогностической значимости выявленных различий мы провели дополнительный анализ с применением методов логистической регрессии и ROC-моделирования, что позволило определить дискриминирующую способность отдельных параметров в отношении хронического течения мигрени. Кривые чувствительности и специфичности VEGF, депрессии, SDNN и LF/HF в дифференциации форм мигрени представлены на рисунке 15 и на рисунке 16.

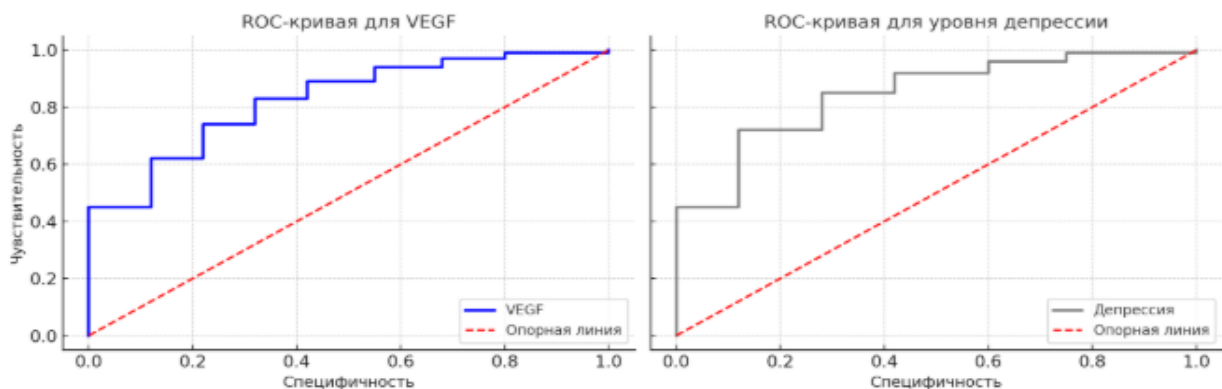


Рисунок 15. ROC-кривые предикторной значимости VEGF и депрессии в разграничении хронической и эпизодической мигрени

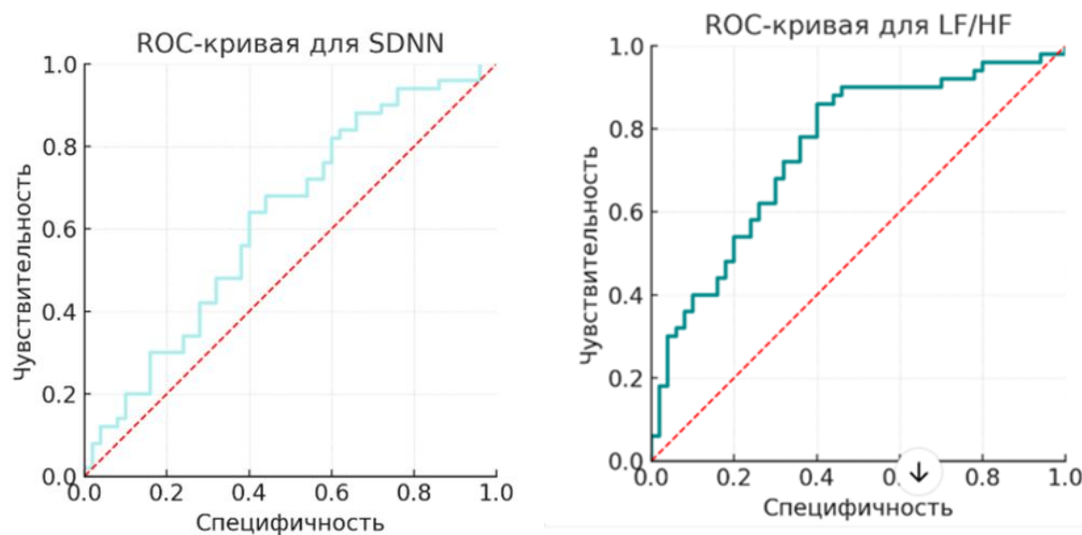


Рисунок 16. ROC -кривые предикторной значимости SDNN и LF/HF в разграничении хронической и эпизодической мигрени

Характеристики области под кривой исследуемых маркеров представлены в таблице 10 .

Таблица 10

Характеристики площади под ROC-кривой для VEGF, депрессии, SDNN и LF/HF

Маркеры хронизации мигрени	Площадь под ROK- кривой	Стандартная ошибка	p	95% доверительный интервал
VEGF	0,782	0,051	0,093*	0,701 – 0,853
Депрессия	0,834	0,042	0,004*	0,752 - 0,884
LF/HF	0,718	0,064	0,072*	0,611 - 0,752
SDNN	0,573	0,086	0,131	0, 524 -0,586

звездочки * обозначают достоверные различия ($p < 0.05$) между хронической и эпизодической мигренью

Из исследуемых маркеров для прогнозирования риска хронизации мигрени наибольшей площадью под кривой обладали уровень VEGF - 0,782, депрессия - 0,834 и индекса LF/HF - 0,718. Для них в дальнейшем производился расчет пороговых значений, чувствительности и специфичности.

По результатам ROC-анализа были определены параметры с наибольшей дискриминирующей способностью для дифференцировки хронической и эпизодической форм мигрени. Значение площади под кривой оказалось наибольшим для уровня депрессии (0,834), VEGF (0,782) и LF/HF (0,718), что свидетельствует об их потенциальной диагностической ценности. Для указанных показателей были рассчитаны оптимальные пороговые значения, обеспечивающие наилучшее соотношение чувствительности и специфичности. Пороговое значение по шкале депрессии составило 6,27 баллов, при чувствительности 73% и специфичности 57%. Для VEGF оптимальным оказалось значение 164,58 пг/мл (чувствительность – 89%, специфичность – 70%). Индекс LF/HF имел порог 2,81, при чувствительности 77% и специфичности 73%. Для SDNN дискриминирующая способность оказалась умеренной ($AUC < 0,7$); оптимальный порог обеспечивал чувствительность 62% и специфичность 61%. На основании полученных результатов была сформирована совокупная прогностическая модель, включающая уровень VEGF, показатель LF/HF и выраженность депрессии. Соответствующая комбинированная ROC-кривая приведена на рисунке 17.

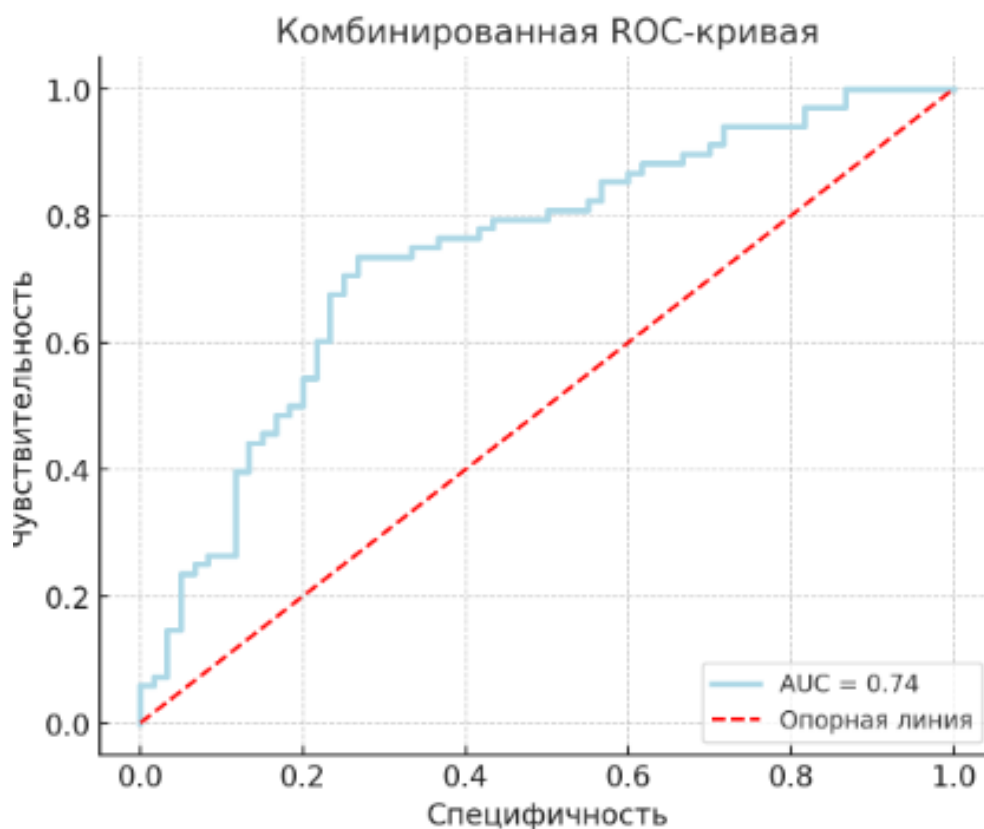


Рисунок 17. Комбинированная ROC-кривая, построенная на основании совокупной модели, включающей уровень VEGF, показатель LF/HF и выраженность депрессии.

ROC-кривая отражает дискриминирующую способность совокупного показателя, учитывающего вклад трёх независимых предикторов — VEGF, уровня депрессии и индекса LF/HF. Площадь под кривой составила 0,74, что свидетельствует о достаточной прогностической значимости модели в оценке риска хронизации мигрени. При оптимальном пороговом значении 0,93, определённом по индексу Юдена, модель продемонстрировала чувствительность 76% и специфичность 71%.

Идентификация VEGF, депрессии и индекса LF/HF в качестве независимых прогностических маркеров хронической мигрени подчёркивает многофакторную природу хронизации мигрени и актуальность мультидисциплинарного подхода к ведению пациенток. Совокупная модель обладает достаточной чувствительностью и специфичностью для применения в клинической практике, особенно в рамках превентивной диагностики. Интеграция сосудисто-воспалительных, психоэмоциональных

и вегетативных параметров в единую прогностическую модель повышает её диагностическую информативность при оценке риска хронизации мигрени.

Представленные результаты завершают аналитическую часть исследования и формируют основу для обобщения полученных данных.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Среди задач, которые стоят на сегодняшний день перед современной неврологией, одной из важнейших является внедрение эффективных систем диагностики и лечения головных болей.

Мигрень и головная боль напряжения являются наиболее распространёнными первичными цефалгиями, существенно влияющими на качество жизни пациентов. Головные боли обуславливают высокую нагрузку на систему здравоохранения и сопровождаются значительными экономическими издержками, как в рамках амбулаторной, так и стационарной помощи. Особенно уязвимой категорией являются молодые женщины, у которых первичные цефалгии встречаются достаточно часто. Одновременно с головными болями, фактором, значительно снижающим качество жизни этой категории пациенток, является предместруальный синдром.

Патогенетические аспекты первичных головных болей, как и предместруального синдрома, являются предметом непрекращающихся дискуссий, поскольку до конца не решены ключевые вопросы, касающиеся нейробиологических механизмов генерации боли. Все эти факторы и обусловили актуальность и необходимость проведения настоящего исследования.

На этапе разработки дизайна исследования и формирования групп пациенток с первичными цефалгии для включения в исследование перед нами встала задача разработки универсального инструмента, который бы позволил охватить все значимые параметры головных болей и был бы адаптирован для пациентов с различными типами головной боли с учетом сопутствующей ПМС.

Мы проанализировали существующие валидированные опросники, используемые для оценки головной боли, и выявили ряд ограничений, связанных с их методологией, валидностью в разных популяциях и сложностями интерпретации результатов. Разработка анкеты,

интегрирующей элементы существующих валидированных инструментов, стала необходимым этапом исследования. Именно поэтому мы приняли решение создать единый опросник, который позволит комплексно оценивать характер головной боли у женщин, её влияние на качество жизни, возможные коморбидные состояния и ключевые триггерные факторы.

Для обеспечения достоверности и воспроизводимости результатов был проведен комплексный процесс валидации анкеты в соответствии с современными требованиями к клиническим инструментам диагностики. Протокол валидации был разработан с учетом рекомендаций по адаптации и оценке подобных инструментов в клинической практике. Процесс валидации анкеты включал несколько этапов, направленных на проверку её внутренней согласованности, воспроизводимости, а также конструктивной и критериальной валидности. В ходе исследования были подтверждены высокая точность, надежность анкеты и соответствие критериям диагностики, установленным международными руководствами и стандартами. Применение опросника в рамках нашего исследования позволило оценить распространенность различных типов головной боли, их связь с ПМС и выявить их влияние на качество жизни женщин.

Разработка и валидация собственного опросника позволили создать инструмент, соответствующий специфическим исследовательским задачам, пригодный для дальнейшего применения в клинической практике.

На следующем этапе были выявлены актуальные особенности клинического течения головных болей и коморбидные состояния, затрагивающие вегетативную, сенсорную и гормональную регуляцию. Мигрень характеризовалась выраженными вегетативными нарушениями, включавшими тошноту, рвоту, фото- и фонофобию, а также сенсорной гиперчувствительностью. Головная боль напряжения преимущественно сопровождалась соматоформными болевыми синдромами, болезненностью перикраниальных мышц и сухожилий. Независимо от типа первичной цефалгии, у пациенток с предменструальным синдромом чаще отмечались

отёчность и масталгия, что отражало влияние циклических гормональных колебаний.

Различия коморбидных проявлений отражают особенности пагогенеза головных болей. В частности, тошнота, рвота, фото- и фонофобию, кожная аллодиния являются ядром вегетативных проявлений приступа мигрени, связанных с активацией тригеминовагальных и серотонинергических путей. Развитие ГБН связано с участием как периферических, так и центральных ноцицептивных механизмов. Болезненное напряжение мышц головы и шеи приводит к повышению возбудимости ноцицептивных нейронов в задних рогах спинного мозга. Центральные механизмы связаны со снижением активности антиноцицептивной системы ствола мозга, что облегчает передачу болевых сигналов, способствуя формированию центральной сенситизации.

Несмотря на то, что тригеминоваскулярная система вовлечена как в ГБН, так и в мигрень, активация и обработка ноцицептивного сигнала, по-видимому, различаются при этих двух состояниях. При мигрени активация и сенсбилизация тригеминоваскулярных нейронов первого порядка через входные сигналы от мозговых оболочек и их сосудистой сети играет важную роль в ноцицептивной передаче, способствуя восприятию боли [78]. При ГБН мышечные ноцицепторы могут быть вовлечены в начальные патофизиологические события. Возникновению головной боли при ГБН способствует воздействие миофасциальных структур через тройничный ганглий и дорсальные рога спинного мозга [29,35].

Strassman А.М. с соавт. полагают, что характер клинических проявлений головной боли определяется не только внутренними молекулярными и клеточными свойствами менингеальных сенсорных нейронов, но и различными физиологическими или патологическими процессами, происходящими в твёрдой мозговой оболочке, которая богато иннервируется ноцицептивными афферентными волокнами и оказывает значительное влияние на активность этих нейронов [36,62].

Наибольшее количество симптомов на одного пациента наблюдалось при мигрени с ПМС, наименьшее количество симптомов - при ГБН без ПМС и у пациенток без головных болей. Увеличение общего количества клинических симптомов ассоциировалось с более тяжелым течением мигрени. Такой результат согласуется с концепцией коморбидного отягощения, согласно которой наличие сопутствующих соматических и психоэмоциональных нарушений утяжеляет клиническую картину мигрени, способствует её хронизации и снижает эффективность стандартных терапевтических подходов. Так, в исследовании CaMEO было показано, что все классы сопутствующих заболеваний были связаны со статистически значимым риском прогрессирования головных болей. В частности, у группы пациентов с мигренью с наибольшим количеством сопутствующих заболеваний вероятность трансформации мигрени в хроническую форму была примерно в 5 раз выше, чем у пациентов с наименьшим количеством сопутствующих заболеваний [165].

Несмотря на то, что в нашем исследовании были выявлены соматические клинические симптомы, достоверно чаще встречающиеся при определенных видах головных болей (например, фибромиалгия и кожная аллодиния, а также ряд вегетативных симптомов у больных с мигренью), они не были включены в число предикторов тяжести мигрени. По данным некоторых авторов такие соматические симптомы, как кожная аллодиния и фибромиалгия встречаются лишь у относительно небольшой доли пациентов с мигренью. Даже у тех пациентов, у которых отмечаются перечисленные симптомы, их наличие не всегда отражает степень тяжести самой мигрени. В исследовании Ifergane G. фибромиалгия как коморбидное состояние выявляется у 3-14% женщин, страдающих мигренью и ассоциируется с ее более тяжелым течением [96]. По данным Buskila D. с соавт. наличие фибромиалгии у пациенток с эпизодической мигренью практически не влияет на характер самой мигрени и отражает особенности болевой чувствительности, а не тяжесть головной боли. По результатам нашего

исследования фибромиалгия оказалась значимым болевым синдромом, связанным с частотой и выраженностью приступов головной боли. Однако, её низкая распространенность означает, что такой признак не может служить надёжным предиктором тяжести мигрени для широкой популяции больных – малое число случаев ограничивает его ценность в статистических моделях прогноза.

Кожная аллодиния по данным литературы наблюдается примерно у 11% больных мигренью, и некоторые исследователи рассматривают ее как важный фактор хронизации мигрени [153]. В нашем исследовании кожная аллодиния встречалась у 15,2% пациенток с мигренью и ее частота была выше при мигрени с ПМС. Кожная аллодиния, хотя и свидетельствует о центральной сенсibilизации, не входит в стандартные критерии оценки тяжести мигрени, и сама по себе не определяет тяжесть приступа и не дает существенной дополнительной информации о степени выраженности мигрени.

В результате было признано, что эти симптомы ассоциированы с мигренью, но не обеспечивают достоверного вклада в предсказание тяжести мигрени. Исходя из вышеперечисленного, мы решили не использовать соматические симптомы как параметры, определяющие тяжесть клинического течения мигрени, сосредоточившись на более распространённых и значимых факторах.

Психологические и поведенческие симптомы, по данным клинических исследований, в большей степени негативно влияют на качество жизни, чем какие-либо физические симптомы [44,111,150]. И мигрень, и головная боль напряжения демонстрируют устойчивую связь с депрессивными расстройствами, однако между этими типами головной боли существуют различия в частоте и выраженности сопутствующей депрессии.

Систематические обзоры подтверждают широкий диапазон распространённости депрессии при мигрени, но демонстрируют разную ее тяжесть по сравнению с ГБН [107]. Важно отметить, что наличие депрессии

у пациентов с мигренью связано с повышенным риском хронизации заболевания, при этом степень риска коррелирует с выраженностью депрессивной симптоматики [145]. Несколько исследований показали, что пациенты с мигренью, более чем в 2,5 раза чаще страдают от депрессии по сравнению с теми, у кого мигрени нет. Метаанализ данных 12 исследований, посвящённых мигрени и депрессии, показал, что частота депрессии у пациентов, страдающих мигренью, достигает 47,9% [148]. При ГБН частота выявления депрессии значительно ниже, и по данным ряда авторов составляет около 10%. Эти расхождения в частоте депрессивных проявлений у больных с мигренью и ГБН потенциально обусловлены различиями в патофизиологических механизмах [13,162], что полностью согласуется с результатами нашего исследования.

Данное исследование показало, что тревожные расстройства часто выявлялись у пациенток с мигренью, особенно при мигрени, ассоциированной с ПМС, однако регистрировались и в других группах. Депрессия, напротив, значимо чаще встречалась именно при мигрени и при ГБН её частота была существенно ниже. Был проведен анализ, продемонстрировавший наличие взаимосвязи и корреляционных зависимостей между параметрами головной боли и выраженностью психоэмоциональных нарушений, который подтвердил, что депрессия тесно ассоциирована с количеством приступов при мигрени и имеет слабую связь с интенсивностью болевого синдрома.

Проведенное исследование продемонстрировало, что депрессия может рассматриваться как значимый предиктор тяжёлого течения мигрени, но не головной боли напряжения. Это подтверждено результатами ROC-анализа: среди выбранных психоэмоциональных проявлений (депрессия, тревожность, эмоциональная лабильность) именно депрессия обладала наибольшей дискриминативной способностью в предсказании наличия и хронизации мигрени.

Полученные результаты отражают различие механизмов формирования боли при мигрени и ГБН и согласуются с данными о более выраженной центральной сенситизации и дисфункции серотонинергических и норадренергических нисходящих антиноцицептивных путей при мигрени, опосредующих связь между эмоциональными нарушениями и интенсивностью болевого восприятия. При мигрени ведущую роль могут играть нарушения серотонинергической и лимбической систем, приводя к усиленной восприятию боли при депрессивных состояниях, а при ГБН в большей степени задействованы механизмы перикраниальной мышечной гипералгезии и соматизированного стресса, которые могут не коррелировать напрямую с уровнем депрессии.

Учитывая установленную связь между депрессией и тяжёлым течением мигрени, особый интерес представляет совокупность психоэмоциональных нарушений у пациенток с цефалгиями, ассоциированными с ПМС. У пациенток с мигренью, ассоциированной с ПМС, была зафиксирована наиболее высокая совокупность психоэмоциональных проявлений. У пациенток с ГБН совокупное число эмоционально-личностных расстройств на одного человека было достоверно ниже, однако при наличии ПМС их частота также возрастала, что подтверждает важную роль ПМС в усилении аффективных расстройств. Половые гормоны, включая эстроген, прогестерон и тестостерон, играют ключевую роль в регуляции нейрофизиологических процессов и оказывают значительное влияние на функционирование головного мозга. В частности, эстрогены обладают мощными модулирующими свойствами, воздействуя на различные структуры центральной нервной системы, в том числе на лимбическую систему, что имеет критическое значение для регуляции эмоций и аффективных состояний [49,84,141].

Полученные результаты подчёркивают необходимость психоэмоционального скрининга у больных с мигренью. В то же время, для пациенток с ГБН, несмотря на меньшую выраженность тревожных и

депрессивных нарушений, также необходим мониторинг психоэмоционального состояния для предотвращения риска хронизации головной боли.

Одной из ключевых проблем в диагностике первичных головных болей остаётся отсутствие доступных и воспроизводимых биомаркеров, что обуславливает значительную зависимость диагноза от клинических критериев и субъективных самоотчетов пациентов. Несмотря на то, что было проведено несколько исследований для поиска биомаркеров мигрени [48,63,139,168], в настоящее время не существует общепринятых биологических маркеров для диагностики мигрени. Хорошо известный медиатор CGRP в избытке присутствует в организме и широко распространён в центральной и периферической нервной системе [67], но его использование для диагностики мигрени ограничено: молекула CGRP нестабильна, быстро метаболизируется в плазме, и её концентрации очень низкие. Кроме того, для точного анализа требуется использование ингибиторов протеаз при заборе крови, мгновенное охлаждение и хранение при -80°C . Чувствительность ELISA для CGRP достаточна, но высокая межлабораторная вариабельность, нестабильность и короткий период полужизни затрудняют надёжное и воспроизводимое измерение уровня этого пептида в клинической практике. Определение уровней CGRP используется преимущественно в исследовательских протоколах, а не в рутинной диагностике [67].

В связи с этим возникла необходимость в поиске другого биомаркера, максимально близкого по патогенетической значимости, но более стабильного и технически доступного для количественной оценки. Одним из наиболее перспективных маркеров считается сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), обладающий нейроваскулярными эффектами и непосредственно участвующий в механизмах воспаления, вазодилатации и активации тригеминальной системы при мигрени. Концентрации VEGF сыворотки намного выше, молекула VEGF стабильная и легко

определяются ELISA и multiplex-панелями. Определение VEGF рутинно применяется в клинической диагностике и мониторинге, поэтому метод хорошо стандартизирован [71]. Таким образом, VEGF технически значительно проще и надёжнее определять, чем CGRP, за счёт высокой стабильности, большей концентрации в плазме и лучшей стандартизации методик [55,71].

Потенциальный вклад сосудистой системы, в частности эндотелиальных клеток, активно рассматривается в контексте современных нейрональных механизмов, которые, как предполагается, играют ключевую роль в развитии мигрени. VEGF является основным регулятором ангиогенеза и сосудистой проницаемости, оказывающим выраженное влияние на сосудистую систему в физиологических и патологических условиях. Нарушение барьерных свойств капилляров, связанное с отёком тканей, приводит к активации клеток, в том числе макрофагов и тучных клеток, что усиливает локальную воспалительную реакцию [49]. Считается, что активация эндогенных медиаторов воспаления сенсibiliзирует периферические тригеминоваскулярные нейроны (или нейроны первого порядка). В свою очередь постоянная стимуляция периферической тригеминоваскулярной системы вызывает сенсibiliзацию нейронов второго порядка (тройнично-шейный комплекс, каудальное ядро тройничного нерва), нейронов третьего порядка (тройнично-таламо-кортикальные), а также нейронов в стволе головного мозга и таламусе, вызывая центральную сенсibiliзацию [79].

Учитывая роль ПМС как модифицирующего фактора, представлялось важным оценить, каким образом колебания VEGF могут ассоциироваться с клиническими характеристиками мигрени и ГБН у пациенток с ПМС и без него.

На этом этапе исследования был проведён количественный анализ уровней VEGF у женщин со всеми формами головной боли. У пациенток с мигренью, ассоциированной с ПМС, выявлена значимая положительная

корреляция между уровнем VEGF и частотой приступов. У пациенток с мигренью уровень VEGF был значимо выше, чем у пациенток с ГБН. В то же время, уровень VEGF у пациенток с ПМС без головных болей был выше, чем у пациенток с ГБН без ПМС. Этот результат может свидетельствовать о том, что предменструальный синдром сам по себе ассоциирован с повышенной ангиогенной и провоспалительной активностью.

У пациенток с ГБН не было выявлено статистически значимой корреляции между уровнем VEGF и клиническими характеристиками болевого синдрома, что указывает на минимальное участие этого маркера в патогенезе ГБН и подчёркивает ограниченную роль сосудистого и воспалительного звена в развитии головной боли напряжения. Эти данные согласуются с представлением о том, что в патогенезе ГБН преобладают немодулированные ноцицептивные импульсы от периферических мышечных структур и нарушения центральной ноцицептивной обработки, тогда как сосудистые и нейровоспалительные механизмы играют второстепенную роль [36].

Вегетативные проявления при мигрени наблюдаются достаточно часто и характеризуются значительным клиническим разнообразием. По разным оценкам они возникают у 27–83% пациентов [82]. За последние 20 лет было проведено несколько исследований, описывающих взаимосвязь между мигренью и вегетативной дисфункцией. Хотя во многих источниках сообщается о связи между изменениями ВСР и мигренью, современные данные о вегетативной регуляции при мигрени по-прежнему противоречивы.

В некоторых исследованиях подчеркивались нарушения парасимпатической регуляции, в частности, в исследовании Nilsen К.В. было обнаружено, что у пациентов с мигренью значение RMSSD выше [125], а в работах Koenig J. показано, что RMSSD ниже при мигрени по сравнению со здоровыми лицами [103], в то же время другие исследования не выявили нарушений парасимпатической активности при мигрени [74].

В ряде анализов ВСР не было зарегистрировано существенных различий между пациентами с мигренью и здоровой контрольной группой [143, 157]. Обзор, представленный Yoshida S с соавт, также не выявил изменений ВСР при головных болях, в том числе при мигрени [168].

Таким образом, несмотря на противоречивость данных о роли вегетативной нервной системы в патогенезе мигрени, общий консенсус заключается в том, что мигрень ассоциируется с дисбалансом автономной регуляции, при котором на разных этапах могут преобладать как симпатические, так и парасимпатические влияния.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что колебания артериального давления и эпизоды тахикардии ассоциированы с мигренью и, вероятно, отражают гиперактивацию симпатической нервной системы. Ортостатическая гипотензия также чаще наблюдалась у пациентов с мигренью, что может быть обусловлено нарушением парасимпатической регуляции. В связи с этим на следующем этапе нашего исследования мы сосредоточили внимание на объективных показателях вариабельности сердечного ритма как ключевых параметрах вегетативной регуляции и проанализировали их взаимосвязь с характеристиками болевого синдрома у пациентов с цефалгиями.

Анализ ВСР позволил определить, имеются ли значимые различия в вегетативной регуляции между пациентками с мигренью и ГБН и могут ли эти параметры служить предикторами тяжести заболевания.

Данное исследование продемонстрировало изменения показателей общей вариабельности сердечного ритма, отражающих глобальную активность вегетативной нервной системы при мигрени. Женщины с мигренью с ПМС имели наиболее выраженную дисфункцию вегетативной регуляции, что отражалось в минимальных значениях SDNN. При ГБН наблюдались значительно более высокие показатели SDNN, что указывает на относительную сохранность адаптационного резерва. Увеличение отношения LF/HF продемонстрировало доминирование симпатического

тонуса у пациенток с мигренью, при этом ПМС дополнительно усиливал этот дисбаланс, приводя к ещё большему преобладанию симпатической активности. Минимальные значения $pNN50\%$ и HF при мигрени подтверждали угнетение парасимпатической активности, при этом высокие значения HF и $pNN50\%$ у женщин с ГБН свидетельствовали о сохранности парасимпатической регуляции.

Преобладание симпатической активности при мигрени с ПМС ассоциировалось с большей частотой приступов головной боли. У пациенток с ГБН значимых корреляций между параметрами variability сердечного ритма и клиническими характеристиками головной боли выявлено не было. Эти результаты подчёркивают ключевую роль вегетативной дисфункции, в частности симпатикотонии, в патогенезе мигрени, тогда как при головной боли напряжения вклад вегетативной регуляции существенно менее выражен. Кроме того, полученные данные подтверждают, что сочетание мигрени с предменструальным синдромом сопровождается наиболее выраженным вегетативным дисбалансом

Таким образом, у больных с мигренью происходило существенное нарушение общей variability сердечного ритма за счет прироста симпатической, и снижения парасимпатической активности, что отличало мигрень от других типов головной боли. Мы выяснили, что показатели SDNN, соотношение LF/HF и треугольный индекс можно рассматривать как интегральные маркеры вегетативной дисфункции: их патологические изменения отражают не только выраженный дисбаланс между симпатическим и парасимпатическим звеньями регуляции, но и снижение общей адаптационной способности автономной нервной системы.

Выявление факторов риска, способствующих трансформации мигрени в хроническую форму, имеет ключевое значение для более глубокого понимания механизмов, лежащих в основе этого процесса. Поскольку в рамках настоящего исследования была установлена достоверная связь между тяжестью мигрени и уровнем сосудистого эндотелиального фактора роста,

выраженностью депрессивной симптоматики, а также параметрами вегетативной регуляции, именно эти показатели были отобраны для дальнейшего анализа в качестве потенциальных факторов, участвующих в механизмах хронизации мигрени.

Увеличение частоты приступов не только усиливает процессы центральной сенситизации и формирует дисфункцию нисходящих антиноцицептивных систем, но и одновременно поддерживается этими нарушениями, формируя замкнутый круг патологической болевой модуляции. Выявленные нами выраженные межгрупповые различия в концентрации VEGF у пациенток с хронической и эпизодической формами мигрени указывают на различную степень активации сосудистых и воспалительных механизмов, вовлечённых в патогенез этих состояний. Поскольку нейропептиды могут высвободиться в течение 72 часов после приступа, при хронической мигрени имеет место практически непрерывная активация С- и Ад-волокон. Это, в свою очередь, приводит к увеличению экспрессии провоспалительных цитокинов не только в твёрдой мозговой оболочке, но и в телах нейронов, которые локализованы в тройничном ганглии и тригемино-цервикальном комплексе. Постоянная стимуляция тройничных нейронов во время часто повторяющихся приступов мигрени приводит к изменениям в активности внутриклеточных сигнальных молекул, связанных с болью, и еще дополнительно повышает экспрессию VEGF и провоспалительных цитокинов в тройнично-васкулярной системе. С определенного времени нейровоспаление начинает играть ключевую роль в процессах хронизации, способствуя длительной сенсibilизации ноцицепторов и поддержанию болевого синдрома. Стойкая активация воспалительных путей приводит к длительной экспрессии VEGF, увеличению сосудистой проницаемости и стимуляции ангиогенеза, поддерживая воспалительный каскад.

Повышение VEGF, активируя механизм нейрогенного воспаления, увеличивает проницаемость гематоэнцефалического барьера, способствует

вазомоторной нестабильности. Эти процессы играют ключевую роль в трансформации мигрени. Длительное воспаление приводит к истощению эндотелиальной регуляции тонуса сосудов, снижению продукции оксида азота, что важно для механизмов церебральной гипоперфузии, наблюдаемой при тяжелой мигрени.

Вазоконстрикция является типичным следствием дисфункции эндотелия. Среди всех продуктов эндотелия оксид азота является ведущим регулятором тонуса сосудов: он является мощным сосудорасширяющим веществом, ответственным за эндотелий-зависимую вазодилатацию. Окислительный стресс, один из известных механизмов дисфункции эндотелия, снижает биодоступность оксида азота, поскольку он легко вступает в реакцию с активными формами кислорода, когда антиоксидантная система истощена. Это вызывает дисбаланс в тонусе сосудов, и уровень таких веществ, как эндотелин-1 и ангиотензин II, становится чрезмерным, что приводит к сужению сосудов. Динамические изменения метаболизма оксида азота отражают патофизиологический механизм, вызванный дисфункцией эндотелия, и имеет решающее значение для персистенции боли, как напрямую, так и через путь VEGF [49].

Наши данные о более высоком уровне VEGF при хронической мигрени согласуются с результатами исследования Bannister E., который также сообщил, что уровень VEGF значительно выше у пациентов с хронической мигренью, при этом он отметил, что случаи выявления высоких значений VEGF у больных с редкими приступами можно рассматривать как начало хронической эндотелиальной дисфункции у этих пациентов [107].

Взаимосвязь содержания VEGF с показателями, отражающими вегетативный дисбаланс, максимально выраженный при хронической мигрени, может свидетельствовать о роли гипоталамуса в хронизации мигрени посредством сигнальных путей, связанных с эндотелиальными клетками, как зависящих, так и не зависящих от расширения сосудов [97]. Гипоталамус, активно вовлеченный в патогенез мигрени, регулирует работу

как симпатической, так и парасимпатической нервной системы. У пациентов с хронической мигренью гипоталамическая дисфункция может приводить к атипичному активационному паттерну автономной нервной системы. Гипоталамус сильнее активируется у пациентов с хронической мигренью, чем у пациентов с эпизодической мигренью в ответ на стимуляцию тройничного нерва. Существует точка зрения, что задняя часть гипоталамуса участвует в острой стадии боли, в то время как передняя часть задействована в преиктальной фазе, а также связана с частотой возникновения приступов мигрени, что позволяет предположить, что она играет важную роль в хронизации мигрени [108].

Хроническая избыточная активация симпатической вегетативной нервной системы быстро истощает запасы норадреналина и увеличивает высвобождение дофамина, аденозинтрифосфата и простагландинов. Снижение активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы у больных с хронической мигренью свидетельствует о снижении вегетативного обеспечения в целом и соответственно сниженных резервах регуляции мозгового кровообращения, которая обеспечивается балансом симпатических и парасимпатических механизмов.

Мы выяснили, что среди показателей variability сердечного ритма при хроническом течении мигрени сохранялась ключевая диагностическая значимость SDNN и отношения LF/HF, отражающих снижение общей variability и смещение в сторону симпатической активности. С целью оценки прогностической значимости выявленных различий мы провели дополнительный анализ с применением ROC-моделирования, что позволило определить дискриминирующую способность этих параметров в отношении хронизации мигрени и обосновать целесообразность их последующего включения в прогностическую модель.

Депрессия и другие психические и эмоциональные дисфункции влияют на передачу ноцицептивных сигналов, связанных с головной болью, от таламуса к коре головного мозга. Различные нейромедиаторы опосредуют

изменение этих сигналов, в том числе серотонин, норадреналин и дофамин. В таламокортикальной передаче нейрональная активность может проявляться в виде кратковременных высокочастотных всплесков, связанных с острой болью, либо в форме устойчивой тонической активности, ассоциированной с хронической болью. Переключение между этими режимами под воздействием возбуждающих или тормозящих влияний может быть обусловлено действием нейротрансмиттеров и объяснять вклад психоэмоциональных нарушений в хронификацию головных болей [11,13,123].

Полученные в нашем исследовании результаты позволяют предположить, что депрессия вносит существенный вклад в механизмы трансформации мигрени в числе прочих патогенетических факторов (таких как сосудистые, нейровоспалительные или вегетативные). Эти данные согласуются с результатами, представленными в других исследованиях. В ряде работ показано, что хроническая мигрень чаще встречается у женщин с тяжёлыми депрессивными расстройствами [24,114,144], Minen M.T. пишет о двунаправленной взаимосвязи этих процессов - с одной стороны, депрессия может быть причиной хронизации мигрени, а с другой стороны - результатом влияния более тяжёлого течения заболевания на эмоционально-личностное состояние пациентки [123]. Эти связи также очень важны в более широком контексте, поскольку влияния эмоционально-личностных расстройств суммируются.

На основании полученных нами результатов была сформирована совокупная прогностическая модель, включающая уровень VEGF, показатель LF/HF и депрессию. Наличие этих патофизиологических индикаторов среди независимых предикторов хронизации мигрени отражает сложную, многофакторную природу трансформации мигрени в хроническую форму. Полученная модель, интегрирующая сосудисто-воспалительные, психоэмоциональные и вегетативные параметры, продемонстрировала высокую прогностическую значимость и может

рассматриваться как потенциальный инструмент для стратификации риска хронизации мигрени в популяции женщин репродуктивного возраста с предменструальным синдромом.

Профессиональные ассоциации, такие как Американское общество головной боли (AHS) и Европейская федерация головной боли (EHF), рекомендуют учитывать менструальные изменения в подходах к диагностике и лечению головных болей у женщин. ПМС представляет собой не только гормонально обусловленный синдром, но и важный модифицирующий фактор, усиливающий клинические проявления.

Согласно полученным нами результатам, наличие ПМС ассоциировалось с повышенной вероятностью хронической формы мигрени, что позволяет рассматривать его как значимый независимый фактор риска, создающий фон для взаимного усиления клинических проявлений. Поскольку половые стероиды и их производные легко проникают через гематоэнцефалический барьер, а их рецепторы присутствуют в важных областях мозга, таких как миндалевидное тело или гипоталамус, они могут влиять на появление симптомов и ПМС и мигрени [167].

Иммунная система участвует во многих процессах, связанных с репродуктивной функцией женщины, таких как формирование фолликулов, овуляция и восстановление эндометрия [43,121], и у всех женщин детородного возраста в течение менструального цикла наблюдаются изменения, связанные с воспалением [46,113]. В поздней лютеиновой фазе из-за изменения уровней эстрадиола и прогестерона, которые обладают про- и противовоспалительными свойствами, в эндометрии происходит последовательность локальных воспалительных реакций. Величина циклических изменений медиаторов воспаления неодинакова у женщин, и некоторые исследователи указывают на важную роль хронического воспаления в этиологии ПМС [81,96]. Одна из предложенных гипотез, которая, по-видимому, имеет решающее значение для полного понимания потенциальной связи между ПМС и воспалением - это изменение

чувствительности к физиологическим гормональным колебаниям. Предменструальные симптомы возникают во время лютеиновой фазы менструального цикла (за 7-14 дней до начала менструации) наряду с быстрыми изменениями уровней прогестерона и эстрадиола. Как правило, не выявляется различий в уровнях половых гормонов в случаях ПМС и у здоровых женщин, однако женщины с ПМС характеризуются измененной чувствительностью к физиологическим гормональным колебаниям, особенно эстрогену и прогестерону, в том числе и из-за генетической предрасположенности [43].

Метаболит прогестерона — аллопрегнанонон — является агонистом рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и оказывает различное действие в зависимости от концентрации. В высокой концентрации аллопрегнанонон оказывает анксиолитическое и седативное действие, а в более низкой концентрации может вызывать подавленное настроение и депрессию [163]. Рецепторы ГАМК становятся менее чувствительными к аллопрегнанонону после воздействия его высоких концентраций в первой половине лютеиновой фазы, что приводит к повышенному предменструальному напряжению. Связь между аллопрегнанононом и воспалением довольно сложна: результаты исследований на животных показывают, что агонисты рецепторов ГАМК ослабляют действие воспаления, в то время как ингибирование активности рецепторов ГАМК усиливает провоспалительные эффекты [85]. Несмотря на то, что аллопрегнанонон физиологически предназначен для уменьшения воспаления, снижения тревожности и улучшения настроения, у женщин с ПМС он оказывает противоположный эффект, предположительно из-за изменения настройки рецепторов ГАМК в лютеиновой фазе [39]

Таким образом, общие нейровоспалительные и сосудистые звенья патогенеза, выявленные в рамках настоящей работы, позволяют рассматривать ПМС не только как фоновое состояние, отягощающее течение первичных цефалгий, но и как активный патофизиологический модификатор

мигрени. Эти результаты открывают перспективы для разработки целевых терапевтических стратегий, направленных на модуляцию воспалительного ответа и стабилизацию вегетативной регуляции у женщин с коморбидными формами мигрени и предменструального синдрома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящая работа представляет собой аналитическое кросс-секционное исследование с элементами межгруппового анализа. Исследование носило прикладной характер и было направлено на совершенствование диагностических подходов и выявление патогенетических механизмов первичных головных болей у женщин репродуктивного возраста с ПМС и изучение факторов хронизации болевого синдрома. Дизайн исследования предполагал выявление межгрупповых различий между пациентами с различными типами головной боли, а также определение роли ПМС в модуляции клинических проявлений мигрени.

В рамках работы был разработан специализированный опросник, предназначенный для диагностики и мониторинга головной боли у женщин, у которых симптомы могут быть связаны с менструальным циклом. Внедрение такого опросника в клиническую практику позволяет обеспечить более комплексный анализ клинических данных.

Исследование продемонстрировало, что у пациенток с мигренью преобладали вегетативные нарушения и сенсорная гиперчувствительность, а головная боль напряжения преимущественно сопровождалась соматоформными болевыми синдромами. Психэмоциональные нарушения чаще встречались у пациенток с мигренью с ПМС и были идентифицированы как факторы хронизации мигрени. Повышенный уровень VEGF у женщин с мигренью отражает вовлечённость сосудисто-воспалительных механизмов и может рассматриваться в качестве потенциального биомаркера тяжести цефалгического синдрома. Параметры variability сердечного ритма указывают на снижение общего адаптационного резерва и преобладание симпатической активности у пациентов с мигренью.

Наличие ПМС статистически достоверно ассоциировано с повышенным риском хронизации мигрени и позволило сделать вывод о его значении в увеличении частоты приступов и формировании устойчивой дисфункции нейровегетативных механизмов.

По результатам ROC-анализа был установлен интегральный показатель, включающий VEGF, депрессию и индекс LF/HF, обладающий высокой прогностической значимостью для оценки риска хронизации мигрени.

Исследование продемонстрировало роль нейровоспаления, как ключевого механизма трансформации мигрени, активность которого оценивалась по уровню сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Было показано, что воспалительный фон может рассматриваться как объединяющее звено в патогенезе мигрени и ПМС. Повышенная экспрессия VEGF, ПМС, депрессия и автономная дисрегуляция снижают порог для запуска мигренозных приступов, особенно при хронической форме мигрени, когда сосудисто-воспалительные нарушения приобретают устойчивый характер.

Таким образом, проведённое исследование позволило выявить клинические и патогенетические различия между пациентами с разными формами головной боли, выделить значимые клинико-лабораторные предикторы хронизации мигрени, подтвердить роль ПМС как фактора, утяжеляющего течение мигрени, обосновать концепцию нейровоспаления, как общего патогенетического механизма мигрени и ПМС.

ВЫВОДЫ

1. У пациенток с мигренью и ПМС частота приступов достоверно выше, чем у пациенток с мигренью без ПМС ($t = 9,46$; $p < 0,0001$) и пациенток с головной болью напряжения ($t = 8,89$; $p < 0,001$). Пациентки с мигренью с ПМС имеют максимальное количество коморбидных симптомов - 8,6 на человека ($p < 0,001$). Фибромиалгия является специфичной для пациенток с мигренью (с ПМС и без) и наиболее значимым коморбидным болевым синдромом, связанным с частотой приступов головной боли ($r = 0.80$, $p < 0,001$), но не характерна для пациенток с головной болью напряжения ($\chi^2 = 4.62$, $p = 0,006$). У пациенток с головной болью напряжения наиболее часто встречаются миофасциальные болевые симптомы (32,4%), не имеющие взаимосвязи с наличием ПМС.

2. Разработанный и валидированный опросник «Головная боль у женщин» показал высокую практическую применимость, умеренную надежность, хорошую воспроизводимость и соответствие современным международным требованиям к инструментам клинической диагностики головной боли и предменструального синдрома. Применение опросника позволяет быстро в течение $11,8 \pm 2,4$ минут с точностью до 84,5% диагностировать головные боли у женщин и их связь с ПМС.

3. У пациенток с мигренью имеется более высокая распространённость эмоциональных нарушений по сравнению с пациентками, страдающими головной болью напряжения ($p < 0,001$). Наиболее частыми психоэмоциональными проявлениями при мигрени являются тревога (80,6%), депрессия (87,5%) и эмоциональная лабильность (31,9%). ПМС способствует усилению аффективной симптоматики, усугубляя течение мигрени ($t = 2.76$, $p = 0.0067$). Имеется положительная корреляция между выраженностью депрессии при мигрени с ПМС и количеством приступов в месяц ($r = 0.55$, $p < 0.0001$). Среди психоэмоциональных нарушений депрессия продемонстрировала наибольшую прогностическую значимость в дифференциации мигрени от других типов головной боли. Повышение

уровня тяжести депрессии на 1 балл увеличивает вероятность тяжелого течения мигрени на 35% (OR = 1.35, 95% ДИ: 1.15–1.58, $p < 0.001$). При головной боли напряжения не выявлено достоверных психоэмоциональных предикторов.

4. Нарушение общей вариабельности сердечного ритма у пациенток с мигренью происходит за счет прироста симпатической и снижения парасимпатической активности. Сочетание мигрени и ПМС является фактором увеличения вегетативного дисбаланса. Выявлена положительная корреляция между показателем SDNN, отражающим общую вариабельность сердечного ритма, и частотой приступов мигрени ($r = 0.43$, $p = 0.032$), а также между индексом LF/HF, отражающим баланс между симпатической и парасимпатической активностью, и частотой приступов мигрени ($r = 0.51$, $p = 0.003$) и интенсивностью боли ($r = 0.211$, $p = 0.007$). У женщин с головной болью напряжения вегетативный профиль характеризуется сохранностью автономной регуляции и отсутствием значимых корреляций с параметрами головной боли.

5. У пациенток с мигренью с ПМС уровень эндотелиального фактора роста VEGF выше, чем у пациенток с мигренью без ПМС ($t = 7.23$, $p < 0,0001$) и головной болью напряжения ($t = 9.63$, $p < 0,0001$). У пациенток с ПМС без головных болей уровень VEGF выше, чем у пациенток с головной болью напряжения без ПМС ($t = 6.39$, $p < 0,0001$), что свидетельствует об ассоциации предменструального синдрома с повышенной провоспалительной активностью даже при отсутствии мигрени. При мигрени с ПМС имеется положительная корреляция между уровнем VEGF и частотой ($r = 0.62$, $p < 0,0001$), и продолжительностью приступов ($r = 0.47$, $p = 0,0003$). При головной боли напряжения значимой корреляции между уровнем VEGF и клиническими характеристиками болевого синдрома не выявлено.

6. Интегральный показатель, включающий уровень VEGF, индекс LF/HF и депрессию, обладает высокой прогностической значимостью в

оценке риска хронизации мигрени. Построенная на основе этих параметров совокупная модель обладает достаточной чувствительностью (76%) и специфичностью (71%) для применения в клинической практике. Интеграция сосудисто-воспалительных, психоэмоциональных и вегетативных параметров в единую прогностическую модель повышает её диагностическую информативность в отношении риска хронизации мигрени. ПМС увеличивает риск хронизации мигрени более чем в 3,5 раза. Общие нейровоспалительные и сосудистые механизмы патогенеза позволяют рассматривать ПМС не только как фоновое состояние, отягощающее течение головной боли, но и как независимый патофизиологический модификатор мигрени.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется использовать специализированный интегрированный опросник, включающий модули для оценки характеристик головной боли, признаков предменструального синдрома, психоэмоциональных и вегетативных проявлений, для выявления менструально-ассоциированных форм головной боли, проведения первичной стратификации пациенток и повышения диагностической точности на этапе амбулаторного приёма.

2. У пациентов с первичными цефалгиями необходимо целенаправленно выявлять соматические симптомы, что позволит установить сопутствующие нарушения при сочетании головной боли и ПМС, повысить точность подбора терапии с учётом коморбидного фона.

3. У пациентов с первичными цефалгиями рекомендуется использование количественной оценки уровня психоэмоциональных факторов, для выявления аффективных расстройств, способствующих хронизации мигрени, и определения показаний к их психологической или фармакотерапевтической коррекции.

4. Лабораторная оценка уровня VEGF в плазме крови пациентов с первичными цефалгиями целесообразна для объективизации наличия сосудисто-воспалительных изменений, выявления пациенток с высоким риском хронизации мигрени.

5. У пациентов с первичными цефалгиями показано проведение кардиоинтервалографии с анализом временных и частотных показателей для объективной оценки состояния автономной регуляции, выявления признаков вегетативного дисбаланса. Параметры вегетативного гомеостаза необходимо учитывать при формировании индивидуальных терапевтических стратегий, ориентированных на восстановление баланса вегетативной нервной систем

Список используемых сокращений

- ВАШ – визуальная аналоговая шкала
- ВСР –вариабильность сердечного ритма
- ГБ – головная боль
- ГБН – головная боль напряжения
- ДПМ – дисфункция перикраниальных мышц
- КИГ –кардиоиндтервалография
- КН – коморбидные нарушения
- МКБ-10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра
- МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра
- МКГБ-3 – Международная классификация головных болей 3-го пересмотра
- МКГБ-3 — Международная классификация головных болей 3-го пересмотра
- ПМС – предменструальный синдром
- РКИ – рандомизированные клинические исследования
- ХМ – хроническая мигрень
- ЭМ - эпизодическая мигрень
- High Frequency (HF) — Power in the high frequency range
- HRV triangular index — Total number of all NN intervals divided by the height of the histogram of all NN intervals
- LF/HF Ratio — Ratio of low frequency to high frequency power
- Low Frequency (LF) — Power in the low frequency range
- pNN50 — Percentage of successive NN intervals that differ by more than 50 ms
- RMSSD — Root mean square of successive differences between adjacent NN intervals
- SDNN — Standard deviation of NN intervals
- VEGF — Vascular endothelial growth factor
- Very Low Frequency (VLF) — Power in the very low frequency range
- VIP — VIP (вазоактивный интестинальный пептид)
- NO — оксид азота
- 5-НТ — серотонин
- ICAM-1 — молекула межклеточной адгезии 1
- VCAM-1 — молекула сосудистой клеточной адгезии 1
- VEGFR-2 — рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста 2

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации «Мигрень» / Ю. Э. Азимова, А. В. Амелин, В. В. Алферова, А. Р. Артеменко, Л. Р. Ахмадеева и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(1-3): 4-36
2. Амелин, А.В. Пятилетний опыт применения нового класса препаратов для таргетной профилактической терапии мигрени. / А.В. Амелин, А.Ю. Соколов, Ю.С. Ваганова // Российский неврологический журнал. 2021;26(3):4–14.
3. Амелин, А.В. Мигрень. От патогенеза до лечения / А.В. Амелин, А.Ю.Соколов, Ю.С. Ваганова – Москва: МЕДпресс-информ; 2023. – 516 с.
4. Артеменко, А.Р. Хроническая мигрень. /А.Р. Артеменко, А. Л. Куренков – М.: АБВ-пресс, 2012. – 488 с.
5. Баевский Р. М. Анализ вариабельности сердечного ритма: история и философия, теория и практика / Р. М. Баевский // Клиническая информатика и телемедицина. – 2004. – № 1. – С. 54–64.
6. Белимова, Л. Н. О патофизиологических основах головной боли напряжения / Л. Н. Белимова, В. А. Балязин // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016 – 5(160) – С. 139-147.
7. Бокерия, Л. А. Функциональная диагностика в кардиологии / Л. А. Бокерия, Е. З. Глухова, А. В. Иваницкий – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН – 2005 – 424 с.
8. Боль: Практическое руководство для врачей / Под ред. Н. Н. Яхно, М. Л. Кукушкина. — М. Издательство РАМН, 2011. — 512 с.
9. Головачева, В. А. Терапия при хронической мигрени: междисциплинарный подход. Клиническое наблюдение. / В. А. Головачева, А. А. Головачева, В. А. Парфенов //Терапевтический архив – 2021. – Т. 93 – № 12 – С. 32.
10. Головачева, В. А. «Внутренняя картина болезни» у пациентов с хронической мигренью: когнитивные, эмоциональные и поведенческие

- аспекты. / В. А. Головачева, А. А. Головачева, Т. Г. Фатеева, Е. А. Володарская // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика – 2023. – Т.15, № 1 – С. 28-35.
11. Каракулова, Ю. В. Серотонинергические механизмы хронификации головной боли напряжения. / Ю. В. Каракулова // Российский журнал боли. – 2017. – Т. 1, № 52 – С. 9.
12. Курушина, О. В. Алгические нарушения в рамках предменструального синдрома / О.В.Курушина, Л. В. Ткаченко // Амбулаторно – поликлиническая практика: проблемы и перспективы. Всероссийский конгресс с международным участием: сборник тезисов. – М., 2011. С. 245-246.
13. Медведева, Л. А. Выраженность расстройств тревожно-депрессивного спектра у пациентов с хронической головной болью./ Л. А. Медведева, О. И. Загоруйко, Г. Е. Шевцова // Анестезиология и реаниматология. – 2016. – № 61 – С. 67.
14. Москалева, П. В. Современные представления о патогенезе головной боли напряжения и о механизмах развития фенотипа «головная боль напряжения и артериальная гипертония». / П. В. Москалева, М. А. Храмченко, А. Д. Карпенкова, М. М. Петрова // Российский неврологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 2 – С. 22-33.
15. Москалева, П. В. Шкалы и опросники для диагностики головной боли напряжения / П. В. Москалева, Н. А. Шнайдер, М. М. Петрова, Р. Ф. Насырова // Российский журнал боли. – 2020. – Т. 18, № 4 – С. 8-18.
16. Наприенко, М. В. Новые возможности лечения хронической ежедневной головной боли. / М. В. Наприенко, Н. В. Латышева, Е. Г. Филатова // Журнал неврологии и психиатрии им С. С. Корсакова. — 2010. – Т.110, № 1 – С. 49–54.
17. Осипова, В. В. Мигрень и головная боль напряжения. В: Клинические рекомендации. Неврология и нейрохирургия / под ред. Е. И. Гусева, А. Н.

- Коновалова. – 2-е изд. перераб. и доп. – М. ГЭОТАР-Медиа – 2015. – 424 с.
- 18.Осипова, В. В. Мигрень в реальной практике: практическое руководство. / В. В. Осипова – Москва: ГЭОТАР-Медиа; – 2023. – 120 с.
- 19.Сергеев, А. В. Применение новой биологической патогенетической терапии мигрени в клинической практике: консенсус экспертов российского общества по изучению головной боли. / А. В. Сергеев, Г. Р. Табеева, Е. Г. Филатова и др // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – № 5 – С. 109 – 116.
- 20.Соколов, А. Ю. Роль норадреналина в патогенезе первичных головных болей / А. Ю. Соколов, О. А. Любашина, А. В. Амелин, С. С. Пантелеев // Нейрохимия. – 2013. – Т. 30, № 4 – С. 289-300.
- 21.Сорокина, Н. Д. Нейробиологические механизмы головной боли напряжения и мигрени: сходства и различия. / Н. Д. Сорокина, С. С. Перцов, Г. В. Селицкий // Российский журнал боли. – 2018. – № 3 – С. 96-108.
- 22.Табеева, Г. Р. Оптимизация купирования приступов мигрени. / Г. Р. Табеева, А. В. Амелин, Л. Р. Ахмадеева и др.// Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2023. – Т. 15, № 2 – С. 126-33.
- 23.Ткаченко, Л.В. Предменструальный синдром у женщин раннего и позднего репродуктивного возраста / Л. В. Ткаченко, О. В. Курушина, С. А. Коломытцева // Медицинский совет. – 2016. - № 2 – С. 50-54.
- 24.Татарина, К. В. Влияние клинических проявлений мигрени, депрессии и нарушения сна на качество жизни пациентов с мигренью. / К. В. Татарина, А. Р. Артеменко // Нервно-мышечные болезни. – 2017. – № 1 – С. 43–53.
- 25.Филатова, Е. Г. Бремя мигрени в реальной клинической практике: клинические и экономические аспекты. / Е. Г. Филатова, Н. В. Латышева, Е. В. Екушева и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 1 – С. 31–37.

- 26.Филатова, Е. Г. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. / Е. Г. Филатова, В. В. Осипова, Г. Р. Табеева и др. //Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, №4 – С. 4–14.
- 27.Филатова, Е. Г. Профилактическая терапия мигрени: от клинических рекомендаций к клинической практике. / Е. Г. Филатова, Н. В. Латышева // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 2, № 17 – С. 43 – 46.
- 28.Яхно, Н. Н. Головная боль / Н. Н. Яхно, В. А. Парфенов, В. В. Алексеев – М.: Врач, 2000. – 150 с.
- 29.Aaseth, K. Pericranial tenderness in chronic tension-type headache: the Akershus population- based study of chronic headache / K. Aaseth, R. B. Grande, C. Lundqvist, M. B. Russell // The Journal of Headache and Pain. – 2014. – Vol. 15, № 1 – P. 58.
- 30.Ahmadzadeh, M. The investigation of validity and reliability of a scale of perceived vulnerability to disease in Iran. / M. Ahmadzadeh, A. Ghamarani, M. Samadi, A. Shamsi, A. Azizollah // British Journal of Social Sciences – 2013. – Vol.1 – P. 43–51.
- 31.Ali, H. E. Prevalence, Characteristics, and Treatment Pattern of Menstrual-Related Headache Among Undergraduate Health Sciences Students at Addis Ababa University, Ethiopia.Int / H. E. Ali, T. A. Tadesse, D. A. Beyene, G. T. Gebremariam // J Womens Health – 2024. – Vol.20, № 16 – P. 707-716.
- 32.Asghar, M. S. Evidence for a vascular factor in migraine. / M. S. Asghar, A. E. Hansen, F. M. Amin, H. B. Larsson, et al. //Ann Neurol – 2011. – Vol. 69, № 4 – P. 635 – 645.
- 33.Anheyer, D. Mindfulness-based stress reduction for treating chronic headache: a systematic review and meta-analysis / D. Anheyer, M. J. Leach, P. Klose et al. // Cephalalgia – 2019. – Vol. 39, № 4 – P. 544-555.
- 34.Appleton, S. M. Premenstrual Syndrome: Evidence-Based Evaluation and Treatment / S. M. Appleton // Clin. Obstet. Gynecol. – 2018. – Vol. 61 – P. 52–61.

35. Ashina, M. Neurobiology of chronic tension type headache / M. Ashina // *Cephalgia* – 2004. – Vol. 24 – P. 161–72
36. Ashina, K. Tension-type headache / K. Ashina, D. Dimos, N. Yamani, S.-J. Wang // *Nat Rev Dis Primers* – 2021. – Vol. 7, № 1 – P. 24.
37. Azizieh, F. Y. Association of Self-Reported Symptoms with Serum Levels of Vitamin D and Multivariate Cytokine Profile in Healthy Women / F. Y. Azizieh, K. O. Alyahya, K. Dingle // *Journal of Inflammation Research* – 2017. – Vol. 10 – P. 19–28.
38. Bäckström, K. A randomized, double-blind study on efficacy and safety of sepranolone in premenstrual dysphoric disorder / K. Bäckström, K. Ekberg, A. L. Hirschberg // *Psychoneuroendocrinology* – 2021. – Vol. 133 – P. 105426.
39. Bäckström, T. Allopregnanolone and Mood Disorders / T. Bäckström, M. Bixo, M. Johansson, S. Nyberg, L. Ossewaarde, G. Ragagnin [et al.] // *Prog. Neurobiol* – 2014. – Vol. 113 – P. 88–94.
40. Bahrami, A. Menstrual Problems in Adolescence: Relationship to Serum Vitamins A and E, and Systemic Inflammation / A. Bahrami, H. Bahrami-Taghanaki, Z. Khorasanchi, A. Timar // *Archives of Gynecology and Obstetrics* – 2020. – Vol. 301 – P. 189–197.
41. Bahrami, A. The Association of Trace Elements with Premenstrual Syndrome, Dysmenorrhea and Irritable Bowel Syndrome in Adolescents / A. Bahrami, K. Gonoodi, S.S. Khayyat-zadeh [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2019. – Vol. 233 – P. 114–119.
42. Balat, O. Malon Dialdehyde, Nitrite and Adrenomedullin Levels in Patients with Premenstrual Syndrome / O. Balat, E. Dikensoy, M.G. Ugur, R. Atmaca, M. Cekmen, M. Yurekli // *Archives of Gynecology and Obstetrics* – 2007. – Vol. 275 – P. 361–365.
43. Bannister, E. There is increasing evidence to suggest that brain inflammation could play a key role in the aetiology of psychiatric illness. could inflammation be a cause of the Premenstrual Syndromes PMS and PMDD / E. Bannister // *Health* – 2019. – Vol. 25 – P. 157–161.

44. Bauer, M. E. Inflammation in psychiatric disorders: what comes first? / M. E. Bauer, A. L Teixeira. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2019. – Vol. 1437 – P. 57–67.
45. Bertone-Johnson, E.R. Chronic Inflammation and Premenstrual Syndrome: A Missing Link Found? / E. R. Bertone-Johnson // *J. Womens Health.* – 2016. – Vol. 25 – P. 857–858.
46. Bertone-Johnson, E. R. Association of inflammation markers with menstrual symptom Severity and Premenstrual Syndrome in Young Women / E. R. Bertone-Johnson, A. G. Ronnenberg, S. C. Houghton, C. Nobles // *Human Reproduction (Oxford)* – 2014. – Vol. 29 – P. 1987–1994.
47. Bigal, M. E. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: A longitudinal population-based study / M. E. Bigal, D. Serrano, D. Buse, A. Scher, W. F. Stewart, R. B. Lipton // *Headache* – 2008. – Vol. 48 – P. 1157 – 1168.
48. Bougea, A. Salivary inflammatory markers in tension type headache and migraine: the SalHead cohort study / A. Bougea, N. Spantideas, P. Galanis, P. Katsika [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences* – 2020. – Vol. 41, № 4 – P. 877 – 884.
49. Burstein, R. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology / R. Burstein, R. Nosedá, D. Borsook // *J Neurosci* – 2015. – Vol. 35, № 17 – P. 6619 – 6629.
50. Cernuda-Morollon, E. Increased VIP levels in peripheral blood outside migraine attacks as a potential biomarker of cranial parasympathetic activation in chronic migraine / E. Cernuda-Morollon, P. Martínez-Camblor, R. Alvarez // *Cephalalgia* – 2015. – Vol. 35 – P. 310 – 316.
51. Chauvel, V. Estrogen-dependent effects of 5-hydroxytryptophan on cortical spreading depression in rat: modelling the serotonin-ovarian hormone interaction in migraine aura / V. Chauvel, S. Multon, J. Schoenen // *Cephalalgia* – 2018. – Vol. 38 – P. 427–436.
52. Chiarotto, A. Measurement properties of visual analogue scale, numeric rating scale, and pain severity subscale of the brief pain inventory in patients with low

- back pain: a systematic review / A. Chiarotto, L. J. Maxwell, R. W. Ostelo, M. Boers, P. Tugwell, C.B. Terwee // *J Headache Pain.* – 2019. – Vol. 20, № 3 – P. 245-263.
53. Ozeki, C. Changes in menstrual symptoms and work productivity after checklist-based education for premenstrual syndrome: an 8-month follow-up of a single-arm study in Japan / C. Ozeki, E. Maeda, O. Hiraike, K. Nomura, Y. Osuga // *BMC Women's Health* – 2024. – Vol. 24 – P. 242.
54. Chowdhury, D. Tension type headache / D. Chowdhury // *Ann Indian Acad Neurol* – 2012. – Vol. 1 – P. 83-88.
55. Claesson-Welsh, L. VEGF receptor signalling — in control of vascular function / L. Claesson-Welsh [et al.] // *Nature Reviews Molecular Cell Biology* – 2021. – Vol. 22 – P. 212–229.
56. Çoban, G. Association of premenstrual dysphoric disorder and eating behaviors among nursing students: a cross-sectional study / G. Çoban, D. Karakaya, A. Önder [et al.] // *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* – 2021. – Vol. 34, № 2 – P. 203-208.
57. Coon, C. D. The development of a survey to measure completeness of response to migraine therapy / C. D. Coon, S. E. Fehnel, K. H. Davis, M. C. Runken, M. E. Beach, R. K. Cady // *Headache* – 2012. – Vol. 52 – P. 550-572.
58. Cooper, S. A. Multiple physical and mental health comorbidity in adults with intellectual disabilities: population-based cross-sectional analysis / S. A. Cooper, G. McLean, B. Guthrie, A. McConnachie [et al.] // *BMC Fam Pract* – 2015. – Vol. 16 – P. 110.
59. Court, H. Visual impairment is associated with physical and mental comorbidities in older adults: a cross-sectional study / H. Court, G. McLean, B. Guthrie, S. Mercer, D. Smith // *BMC Med* – 2014. – Vol. 12 – P. 181.
60. Dandekar, A. Cross talk between ER stress, oxidative stress, and inflammation in health and disease / A. Dandekar, R. Mendez, K. Zhang // *Methods Mol. Biol* – 2015. – Vol. 1292 – P. 205–214.

61. Direkvand-Moghadam, A. Epidemiology of premenstrual syndrome (PMS) — a systematic review and meta-analysis study / A. Direkvand-Moghadam, K. Sayehmiri, A. Delpisheh, S. Kaikhavandi // *J. Clin. Diagn. Res. JCDR* – 2014. – Vol. 8 – P. 106–109.
62. Do, T. P. Myofascial trigger points in migraine and tension-type headache / T. P. Do, G. F. Heldarskard, L. T. Kolding, J. Hvedstrup, H. W. Schytz // *The Journal of Headache and Pain*. – 2018. – Vol. 19, № 1 – P. 84.
63. Do, T. P. Therapeutic novelties in migraine: new drugs, new hope? / T. P. Do, S. Guo, M. Ashina // *J Headache Pain* – 2019. – Vol. 20 – P. 37.
64. Duncan, L. A. Perceived vulnerability to disease: development and validation of a 15-item self-report instrument / L. A. Duncan, M. Schaller, J. H. Park // *Personality and Individual Differences* – 2009. – Vol. 47, № 6 – P. 541–546.
65. Duvan, C. I. Oxidant/antioxidant status in premenstrual syndrome / C. I. Duvan, A. Cumaoglu, N. O. Turhan, C. Karasu, H. Kafali // *Archives of Gynecology and Obstetrics* – 2011. – Vol. 283 – P. 299–304.
66. Dwivedi, D. Prevalence of Menstrual Disorder in Women and Its Correlation to Body Mass Index and Physical Activity / D. Dwivedi, N. Singh // *Journal of Obstetrics and Gynaecology of India* – 2024. – Vol. 74, № 1 – P. 80-87.
67. Edvinsson, L. Does CGRP play a role in migraine? / L. Edvinsson, K. A. Haanes, K. Warfvinge // *Nature Reviews Neurology* – 2018. – Vol. 14, № 7 – P. 338–345.
68. Elder, R. Measuring quality in primary medical services using data from SPICE Edinburgh / R. Elder, M. Kirkpatrick, W. Ramsay, M. MacLeod, B. Guthrie, M. Sutton [et al.] // *NHS National Services Scotland* – 2007. – 118 p.
69. Elgendy, I. Y. Migraine headache: an under-appreciated risk factor for cardiovascular disease in women / I. Y. Elgendy, S. E. Nadeau, M. C. Bairey, C. J. Pepine // *J Am Heart Assoc* – 2019. – Vol. 8 – P. 14546.
70. Elgerta, I. Fourth consensus of the international society for premenstrual disorders (ISPMD): auditable standards for diagnosis and management of

- premenstrual disorder / I. Elgerta, S. Walsh, P. Michael [et al.] // *Arch Womens Ment Health* – 2016. – Vol. 19, № 6 – P. 953 – 958.
71. Ferrara N. VEGF as a therapeutic target in cancer. // *Endocrine Reviews*, – 2004; – Vol. 25, № 4 – 581–611.
72. Foster, R. Relationship between anxiety and interleukin 10 in female soccer players with and without premenstrual syndrome (PMS). / R. Foster, M. Vaisberg, M. P. Araújo, M. A. Martins, T. Capel, A. L. Bachi [et al.] // *Rev Bras Ginecol Obstet* – 2017. – Vol. 39, № 11 – P. 602–607.
73. Foster, R. Premenstrual syndrome, inflammatory status, and mood states in soccer players / R. Foster, M. Vaisberg, A. L. L. Bachi, J. M. B. Dos Santos // *Neuroimmunomodulation* – 2019. – Vol. 26, № 1 – P. 1–6.
74. Gass, J. J. Autonomic dysregulation in headache patients / J. J. Gass, A. G. Glaros // *Appl Psychophysiol Biofeedback* – 2013. – Vol. 38 – P. 257–263.
75. Gildir, S. A randomized trial of trigger point dry needling versus sham needling for chronic tension-type headache. / S. Gildir, E. H. Tuzun, G. Eroglu [et al.] // *Medicine (Baltimore)* – 2019. – Vol. 98, № 8 – P. 14520.
76. Gil-Gouveia, R. A validation study of an Italian version of the "ID Migraine" / R. Gil-Gouveia, I. Martins // *Headache* – 2010. – Vol. 50, № 3 – P. 396–402.
77. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet* – 2013. – Vol. 386 – P. 743–800.
78. Goadsby, P. J. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing / P. J. Goadsby [et al.] // *Physiological Reviews* – 2017. – Vol. 97, № 2 – P. 553–622.
79. Goadsby, P. J. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing / P. J. Goadsby, P. R. Holland, J. Hoffmann, C. Schankin, S. Akerman // *Physiol Rev* – 2017. – Vol. 97 – P. 553–622.

80. Gold, E. B. The association of inflammation with premenstrual symptoms / E. B. Gold, C. Wells, M. O. Rasor // *J Womens Health* – 2016. – Vol. 25 – P. 865–874.
81. Granda, D. Is premenstrual syndrome associated with inflammation, oxidative stress and antioxidant status? A systematic review of case-control and cross-sectional studies / D. Granda, M. K. Szmidt, J. Kaluza // *Antioxidants (Basel)* – 2021. – Vol. 25 – P.10.
82. Güven, B. Clinical characteristics of menstrually related and non-menstrual migraine / B. Güven, H. Güven, S. Çomoğlu // *Acta Neurol Belg* – 2017. – Vol. 117 – P. 671–676.
83. Guzzetti, S. Different spectral components of 24 h heart rate variability are related to different modes of death in chronic heart failure / S. Guzzetti, M. T. La Rovere, G. D. Pinna [et al.] // *Ibid* – 2005. – Vol. 26. – P. 357–362.
84. Holland, P. R. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing / P. R. Holland, M. Martins-Oliveira, J. Hoffmann, C. Schankin, S. Akerman // *Physiol Rev* – 2017. – Vol. 97 – P. 553–622.
85. Hantsoo, L. Allopregnanolone in premenstrual dysphoric disorder (PMDD): Evidence for dysregulated sensitivity to GABA-A receptor modulating neuroactive steroids across the menstrual cycle / L. Hantsoo // *Neurobiology of Stress*. – 2020. – Vol. 12. – P. 100-213.
86. Hantsoo, L. Premenstrual Dysphoric Disorder: Epidemiology and Treatment / L. Hantsoo, C. N. Epperson // *Current Psychiatry Reports* – 2015. – Vol. 17 – P. 87.
87. Hareendran, A. Development and exploration of the content validity of a patient-reported outcome measure to evaluate the impact of migraine — the Migraine Physical Function Impact Diary (MPFID) / A. Hareendran, S. Mannix, A. Skalicky [et al.] // *Health Qual Life Outcomes* – 2017. – Vol. 15 – P. 224.
88. Haywood, K. L. Assessing the impact of headaches and the outcomes of treatment: A systematic review of patient-reported outcome measures (PROMs)

- / K. L. Haywood, T. S. Mars, R. Potter, S. Patel, M. Matharu, M. Underwood // Cephalalgia – 2018. – Vol. 38: – P. 1374 – 1386.
89. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) (2018) The international classification of headache disorders, 3rd edition // Cephalalgia – Vol. 38 – P. 1–211.
90. Hofmeister, S. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder / S. Hofmeister, S. Bodden // Am. Fam. Physician – 2016. – Vol. 94 – P. 236–240.
91. Houts Carrie, R. Content validity of HIT-6 as a measure of headache impact in people with migraine: a narrative review / R. Houts Carrie, R. J. Wirth, C. Gwaltney // Headache. – 2020. – Vol. 60, № 1 – P. 28 – 39.
92. Huang, X. Altered functional connectivity of the red nucleus and substantia nigra in migraine without aura / X. Huang, D. Zhang, Y. Chen, P. Wang, C. Mao, Z. Miao [et al] // J Headache Pain – 2019. – Vol. 20 – P. 104.
93. Ibrahimi, K. A Reduced trigeminovascular cyclicality in patients with menstrually related migraine / K. Ibrahimi, W. P. van Oosterhout, W. van Dorp, A. H. Danser, I. M. Garrelds // Neurology – 2015. – Vol. 84 – P. 125–131.
94. ICHD-3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. // Cephalalgia. – 2018 – Vol. 38, № 1 – P. 1-211.
95. Ifergane, G. Prevalence of fibromyalgia syndrome in migraine patients / G. Ifergane, D. Buskila, N. Simiseshvely, K. Zeev, H. Cohen // Cephalalgia. – 2006. – Vol. 26, № 4 – P. 451 – 456.
96. Incebiyik, A. Serum oxidative stress, visfatin and apelin in healthy women and those with premenstrual syndrome / A. Incebiyik, A. Camuzcuoglu, N. G. Hilali, T. Ulas, M. Vural // Journal of Obstetrics and Gynaecology – 2015. – Vol. 35 – P. 188–192.
97. Jacobs, B. Neurovascular contributions to migraine: moving beyond vasodilation / B. Jacobs, G. Dussor // Neuroscience – 2016. – Vol. 338 – P. 130–144.

98. Jafari, F. Effect of Zinc Supplementation on Physical and Psychological Symptoms, Biomarkers of Inflammation, Oxidative Stress, and Brain-Derived Neurotrophic Factor in Young Women with Premenstrual Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. / F. Jafari, R. Amani, M. J. Tarrahi // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2020. – Vol. 194 – P. 89–95.
99. Jette, N. Comorbidity of migraine and psychiatric disorders—a national population-based study. / N. Jette, S. Patten, J. Williams, W. Becker, S. Wiebe // *Headache* – 2007. – Vol. 48 – P. 501–516.
100. Joyce, K. M. Addictive behaviors across the menstrual cycle: a systematic review / K. M. Joyce, K. P. Good, P. Tibbo // *Archives of Women's Mental Health* – 2021. – Vol. 24, № 4 – P. 529 – 542.
101. Kassim, Y. M. Random forests for dura mater microvasculature segmentation using epifluorescence images. / Y. M. Kassim, V. B. S. Prasath, R. Pelapur, O. V. Glinskii [et al.] // *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* – 2016 – P. 2901 – 2904.
102. Kim KM, Kim J, Cho SJ, Kim WJ, Yang KI, Yun CH, et al Excessive daytime sleepiness in tension-type headache: A population study *Front Neurol.* – 2019; – Vol. 10: – 1282
103. Koenig, J. Vagally mediated heart rate variability in headache patients—a systematic review and meta-analysis / J. Koenig, D. P. Williams, A. H. Kemp, J. F. Thayer // *Cephalalgia* – 2016. – Vol. 36 – P. 265–278.
104. Kursun, O. Migraine and neuroinflammation: the inflammasome perspective / O. Kursun, M. Yemisci, A. M. J. M. van den Maagdenberg, H. Karatas // *The Journal of Headache and Pain* – 2021 – Vol. 22. – P. 55.
105. Kurth, T. Association of migraine with aura and other risk factors with incident cardiovascular disease in women. / T. Kurth, P. M. Rist, P. M. Ridker, G. Kotler // *JAMA* – 2020. – Vol. 323 – P. 2281–2289.
106. Kurth, T. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. / T. Kurth, A. C. Winter, A. H. Eliassen [et al.] // *BMJ* – 2016. – Vol. 353 – P. 2610.

107. Lee, H.J. Efficacy of psychological treatment for headache disorder: a systematic review and meta-analysis / H. J. Lee, J. H. Lee, E. Y. Cho [et al.] // *J Headache Pain*. – 2019. – Vol. 20, № 1 – P. 17.
108. Lefler, C. T. Rate-related and autonomic effects on atrioventricular conduction assessed through beat-to-beat PR interval and cycle length variability / C. T. Lefler, J. P. Saul, R. J. Cohen // *J. Cardiovasc. Electrophys* – 1994. – Vol. 5. – P. 2–15.
109. Levy, D. The vascular theory of migraine: leave it or love it? / D. Levy, R. Burstein // *Ann Neurol* – 2011. – Vol. 69 – P. 600–601.
110. Ligthart, L. Are migraine and tension-type headache genetically related? An investigation of twin family data / A. Huijgen, G. Willemsen, E. J. C. de Geus // *Twin Research and Human Genetics* – 2018. – Vol. 21 – P. 112.
111. Lipton, R. B. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. / R. B. Lipton, M. E. Bigal, M. Diamond [et al.] // *Neurology* – 2007. – Vol. 68, № 5 – P.343-349.
112. Lipton, R. B. Validity and reliability of the migraine-treatment optimization questionnaire / R. B. Lipton, K. Kolodner, M. E. Bigal [et al.] // *Cephalalgia* – 2009. – Vol. 29 – P. 751-759.
113. Lorenz, T. K. Partnered sexual activity moderates menstrual cycle-related changes in inflammation markers in healthy women: an exploratory observational study / T. K. Lorenz, G. E. Demas, J. R. Heiman // *Fertil. Steril.* – 2017. – Vol. 107 – P. 763–773.
114. Lucchetti, G. Generalized anxiety disorder, subthreshold anxiety and anxiety symptoms in primary headache / G. Lucchetti, M. F. Peres, A. L. Lucchetti [et al.] // *Psychiatry Clin Neurosci* – 2013. – Vol. 67 – P. 41–49.
115. Lyngberg, A. C. Has the prevalence of migraine and tension-type headache changed over a 12-year period: A Danish population survey / A. C. Lyngberg, B. K. Rasmussen, T. Jørgensen, R. Jensen // *Eur J Epidemiol* – 2005. – Vol. 20 – P. 243.

116. MacGregor, E. A. Characteristics of menstrual vs nonmenstrual migraine: a post hoc, within-woman analysis of the usual-care phase of a nonrandomized menstrual migraine clinical trial / E. A. MacGregor, T. W. Victor, Q. Xiang, R. A. Puenpatom, W. Chen, J. C. Campbell // *Headache* – 2010. – Vol. 50 – P. 528–538.
117. Management of Premenstrual Disorders: ACOG Clinical Practice Guideline No. 7 // *Obstetrics and Gynecology* – 2023. – Vol. 142, № 6 – P. 1516-1533.
118. Management of Premenstrual Syndrome: Green-top Guideline No. 48 // *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* – 2017. – Vol. 124 – P. 73 – 105.
119. Martinez, P. E. 5 α -reductase inhibition prevents the luteal phase increase in plasma allopregnanolone levels and mitigates symptoms in women with premenstrual dysphoric disorder / P. E. Martinez., D. R. Rubinow, L. K. Nieman // *Neuropsychopharmacology* – 2016. – Vol. 41, № 4 – P. 1093-1102.
120. Matsuda, M. Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain / M. Matsuda, Y. Huh, R. R. Ji // *J Anesth* – 2019. – Vol. 33 – P. 131–139.
121. Mattina, G. F. Inflammation, depression and cardiovascular disease in women: the role of the immune system across critical reproductive events. / G. F. Mattina, R. J. van Lieshout, M. Steiner // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* – 2019. – Vol. 13 – P. 1753944719851950.
122. Melhado, E. M. Allodynia in menstrually related migraine: Score Assessment by Allodynia Symptom Checklist (ASC-12) / E. M. Melhado, H. L. Thiers Rister, G. A. Belitardo, D. R. de Oliveira // *Headache* – 2019. – Vol. 11 – P. 87–92.
123. Minen, M. T. Migraine and its psychiatric comorbidities / M. T. Minen, O. Begasse De Dhaem, A. Kroon Van Diest [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry* – 2016. – Vol. 87 – P. 741-749.
124. Montazeri, A. The hospital anxiety and depression scale (HADS): translation and validation study of the Iranian version. / A. Montazeri, M. Vahdaninia, M.

- Ebrahimi, S. Jarvandi // *Health and Quality of Life Outcomes* – 2003. – Vol. 1, № 1 – P. 14.
125. Nilsen, K. B. Increased baroreflex sensitivity and heart rate variability in migraine patients / K. B. Nilsen, E. Tronvik, T. Sand, G. B. Gravdahl, L. J. Stovner // *Acta Neurol Scand* – 2009. – Vol. 120 – P. 418–243.
126. Oh, K. Combination of anxiety and depression is associated with an increased headache frequency in migraineurs: a population-based study / K. Oh, S-J. Cho, Y. K. Chung, J-M. Kim, M. K. Chu // *BMC Neurol* – 2014. – Vol. 14 – P. 238.
127. Paolucci, M. Methylprednisolone plus diazepam i.v. as bridge therapy for medication overuse headache. / M. Paolucci, C. Altamura, N. Brunelli [et al.] // *Neurol. Sci.* – 2017. – Vol. 38 – P. 2025-2029.
128. Pavlović, J. M. Sex hormones in women with and without migraine: evidence of migraine-specific hormone profiles / J. M. Pavlović, A. A. Allshouse, N. F. Santoro, S. L. Crawford, R. C. Thurston, G. S. Neal-Perry, R. B. Lipton, C. A. Derby // *Neurology* – 2016. – Vol. 5, № 87 – P. 49–56.
129. Pavlović, J. M. Burden of migraine related to menses: results from the AMPP study / J. M. Pavlović, W. F. Stewart, C. A. Bruce, J. A. Gorman // *J Headache Pain* – 2015. – Vol. 16 – P. 24.
130. Petrovski, B. É. Characteristics of menstrual versus non-menstrual migraine during pregnancy: a longitudinal population-based study / B. É. Petrovski, K. G. Vetvik, C. Lundqvist, M. Eberhard-Gran // *J Headache Pain* – 2018. – Vol. 19 – P. 27.
131. Pietrobon, D. Pathophysiology of migraine / D. Pietrobon, M. A. Moskowitz // *Annu Rev Physiol* – 2013. – Vol. 75 – P. 365–391.
132. Pinkerman, B. Menstrual and nonmenstrual migraines differ in women with menstrually-related migraine / B. Pinkerman, K. Holroyd // *Cephalalgia* – 2010. – Vol. 30 – P. 1187–1194.

133. Pollock, C. E. The NRP1 migraine risk variant shows evidence of association with menstrual migraine / C. E. Pollock, H. G. Sutherland, B. H. Maher, R. A. Lea // *J Headache Pain* – 2018. – Vol. 19 – P. 31.
134. Puder, J.J. Menstrual cycle symptoms are associated with changes in low-grade inflammation / J. J. Puder, C. A. Blum, B. Mueller, C. de Geyter, L. Dye, U. Keller // *European Journal of Clinical Investigation* – 2006. – Vol. 36 – P. 58–64.
135. Purnawati, J. Nutrition, mental status and level of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (OHDG) urine as predictors of premenstrual syndrome (PMS) in adolescent girls. / J. Purnawati, A. W. Sinrang, E. C. Jusuf, E. Limoa, M. Ahmad, A. N. Usman // *International Journal of Current Research and Review* – 2020. – Vol. 12 – P. 7–13.
136. Rendas-Baum, R. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) in patients with chronic migraine / R. Rendas-Baum, M. Yang, S. F. Varon, L. M. Bloudek, M. Kosinski // *Health Qual Life Outcomes* – 2014. – Vol. 12 – P. 117.
137. Rodriguez-Acevedo, A. J. Genetic association and gene expression studies suggest that genetic variants in the SYNE1 and TNF genes are related to menstrual migraine / A. J. Rodriguez-Acevedo, R. A. Smith, B. Roy, H. Sutherland, L. R. Griffiths // *J Headache Pain* – 2014. – Vol. 14, № 15 – P. 62.
138. Roomruangwong, C. The role of immune and oxidative pathways in menstrual cycle associated depressive, physio-somatic, breast and anxiety symptoms: modulation by sex hormones. / C. Roomruangwong, A. K. Matsumoto, A. P. Michelin, L. de Oliveira Semeão // *Journal of Psychosomatic Research* – 2020. – Vol. 135 – P. 110158.
139. Russell, F. A. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology / F. A. Russell, R. King, S. J. Smillie, X. Kodji, S. D. Brain // *Physiol Rev* – 2014. – Vol. 94 – P. 1099–1142.
140. Sacco, S. The global burden of menstrual migraine / S. Sacco, T. Kurth [et al.] // *Cephalalgia* – 2022. – Vol. 42, № 3 – P. 256-264.

141. Sacco, S. Migraine in women: the role of hormones and their impact on vascular diseases / S. Sacco, S. Ricci, D. Degan, A. Carolei // *J Headache Pain* – 2012. – Vol. 13 – P. 177–189.
142. Sandweiss, A. J. 17- β -Estradiol induces spreading depression and pain behavior in alert female rats / A. J. Sandweiss, K. E. Cottier, M. I. McIntosh, G. Dussor // *Oncotarget* – 2017. – Vol. 8: – P. 114109–114122.
143. Sanya, E. O. Impairment of parasympathetic baroreflex responses in migraine patients / E. O. Sanya, C. M. Brown, C. von Wilmowsky, B. Neundorfer, M. J. Hilz // *Acta Neurol Scand.* – 2005 – Vol. 111: – P. 102–107.
144. Saunders, E. F. H. Gender differences, clinical correlates and longitudinal outcome of bipolar disorder with co-morbid migraine / E. F. H. Saunders, R. Nazir, M. Kamali, K. A. Ryan [et al.] // *J Clin Psych* – 2014. – Vol. 75, № 5 – P. 512–519.
145. Scher, A. I. Risk factors for headache chronification. / A. I. Scher, L. A. Midgette, R. B. Lipton // *Headache* – 2008. – Vol. 48: – P. 16–25.
146. Schmidt, P. J. Premenstrual dysphoric disorder symptoms following ovarian suppression / P. J. Schmidt, P. E. Martinez // *The American Journal of Psychiatry* – 2017. – Vol. 174, № 10. – P. 980-989.
147. Schumacher, M. Revisiting the roles of progesterone and allopregnanolone in the nervous system: resurgence of the progesterone receptors / M. Schumacher, C. Mattern, A. Ghomari, J. P. Oudinet, P. Liere, F. Labombarda // *Progress in Neurobiology* – 2014. – Vol. 113 – P. 39.
148. Seng, E. K. Understanding migraine and psychiatric comorbidity / E. K. Seng, C. D. Seng // *Curr Opin Neurol* – 2016. – Vol. 29, № 3 – P. 309–313.
149. *Statistical Methods in Diagnostic Medicine.* 2024, Wiley & Sons, Incorporated, John.
150. Stewart, W. F. Migraine prevalence, socioeconomic status, and social causation. / W. F. Stewart, J. Roy, R. B. Lipton // *Neurology* – 2013. – Vol. 81 – P. 948–955.

151. Stovner, Lj. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide / Lj. Stovner, K. Hagen, R. Jensen, Z. Katsarava, R. Lipton, A. Scher [et al] //Cephalalgia – 2007. – Vol. 27 – P. 193–210
152. Strassman, A. M. Response properties of dural nociceptors in relation to headache./ A. M. Strassman, D. Levy // J Neurophysiol – 2006 – Vol. 95 – P. 1298–1306.
153. Kim, SY. Cutaneous allodynia and its risk factors in korean patients with migraine: a survey of two Tertiary care hospitals / SY. Kim, SP. Park //J Oral Facial Pain Headache – 2016. – Vol. 30, № 4 – P. 323-329.
154. Sutherland, H. G. Investigation of polymorphisms in genes involved in estrogen metabolism in menstrual migraine / H. G. Sutherland, M. Champion, A. Plays, S. Stuart, L. M. Haupt, A. Frith, E. A. MacGregor, L. R. Griffiths // Gene – 2017. – Vol. 5 – P. 36–40.
155. Szmids, M. K. Primary dysmenorrhea in relation to oxidative stress and antioxidant status: a systematic review of case-control studies / M. K. Szmids, D. Granda, E. Sicinska, J. Kaluza //Antioxidants – 2020. – Vol. 9 – P. 994.
156. Taheri, R. Nutritional Status and Anthropometric Indices in relation to Menstrual Disorders: A Cross Sectional Study / R. Taheri, F. Mesbah Ardekani, H. Raeisi Shahraki //Journal of Nutrition and Metabolism – 2020. – Vol. 2020 – P. 5980685.
157. Tubani, L. Heart rate variability in cluster headache. / L. Tubani, L. Baratta, F. Giorgino, M. Delfino, G. Fiore, V. Golluscio [et al.] //Ann Ital Med Int. – 2003. – Vol. 18 – P. 42–46.
158. Tuladhar, E. T. Plasma Protein Oxidation and Total Antioxidant Power in Premenstrual Syndrome. / E. T. Tuladhar, A. Rao //Asian Pacific Journal of Tropical Medicine – 2010. – Vol. 3 – P. 237–240.
159. Vetvik, K. G. Menstrual versus non-menstrual attacks of migraine without aura in women with and without menstrual migraine / K. G. Vetvik, J. Š. Benth,

- E. A. MacGregor, C. Lundqvist, M. B. Russell // *Cephalalgia* – 2015. – Vol. 35: – P. 1261–1268.
160. Vetvik, K. G. Prevalence of menstrual migraine: a population-based study / K. G. Vetvik, E. A. Macgregor, C. Lundqvist, M. B. Russell // *Cephalalgia* – 2014. – Vol. 34 – P. 280–288.
161. Victor, T. W. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study / T. W. Victor, X. Hu, J. C. Campbell, D. C. Buse, R. B. Lipton // *Cephalalgia* – 2010. – Vol. 30(9) – P. 1065–1072.
162. Viudez-Martínez, A. Understanding the biological relationship between migraine and depression / S. Walsh, E. Ismaili, B. Naheed, S. O'Brien // *Biomolecules* – 2024. – Vol. 14(2): – P. 163.
163. Walsh, S. Diagnosis, Pathophysiology and Management of Premenstrual Syndrome. / S. Walsh, E. Ismaili, B. Naheed, S. O'Brien // *Obstet. Gynaecol* – 2015 – Vol. 17 – P. 99–104.
164. Yan, H. Suicidality in patients with premenstrual dysphoric disorder-A systematic review and meta-analysis / H. Yan // *Journal of Affective Disorders*. – 2021. – Vol. 295 – P. 339-346.
165. Yavuz, B. G. Association between somatic amplification, anxiety, depression, stress and migraine. / B. G. Yavuz, E. I. Aydinlar, P. Y. Dikmen, C. Incesu // *Headache* – 2013. – Vol. 14, № 1 – P. 53.
166. Yonkers, K. A. Kornstein S. G, Gueorguieva R. Symptom-onset dosing of sertraline for the treatment of premenstrual dysphoric disorder: a randomized clinical trial / K. A. Yonkers, S. G. Kornstein, R. Gueorguieva // *JAMA psychiatry* – 2015. – Vol. 72, № 10. – P. 1037-1044.
167. Yonkers, K.A. Premenstrual Disorders. / K. A. Yonkers, M. K. Simoni // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218 – P. 68–74.
168. Yoshida, S. Autonomic nervous system function in adolescent migraineurs. / S. Yoshida, H. Tanaka, M. Mizutani, R. Nakao, N. Okamoto, M. Kajiura et al. // *Pediatr Int.* – 2017. – Vol. 59 – P. 991–995.

169. Zhang, X. Local action of the proinflammatory cytokines IL-1 β and IL-6 on intracranial meningeal nociceptors / X. Zhang, R. Burstein, D. Levy // Cephalalgia – 2012. – Vol. 32, № 1 – P. 66–72.
170. Zhang, X. C. Sensitization and activation of intracranial meningeal nociceptors by mast cell mediators / X. C. Zhang, A. M. Strassman, R. Burstein, D. Levy // J Pharmacol Exp Ther – 2007 – Vol. 322 – P. 806–812.