

АНОТАЦІЯ

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

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

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

Завдання дослідження

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

Об'єкт дослідження: мігрень.

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

Наукова новизна одержаних результатів.

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

Вперше вивчена розповсюдженість мігренозного продрому у пацієнтів з АО.

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

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

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

Практичне значення одержаних результатів.

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

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

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

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

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

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

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

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

Третій розділ дисертаційної роботи присвячений особливостям клінічного перебігу мігрені на фоні АО. Встановлено, що наявність АО асоціюється з більш важким клінічним перебігом мігрені. У пацієнтів з ХМ, наявність АО асоціюється з достовірно меншою тривалістю захворювання та з достовірно нижчим віком пацієнтів, що може опосередковано свідчити про більш швидку хронізацію мігрені у пацієнтів, що мають АО. У пацієнтів з ЕМ, при наявності АО виявляється достовірно вища частота субклінічних тривожних та депресивних розладів (за Госпітальною шкалою тривоги та депресії (HADS)), в порівнянні з пацієнтами з НМТ. В групі ХМ та АО фіксувалася достовірно вища питома частка пацієнтів з середньою залежністю від знеболюючих препаратів, згідно Лідського опитувальника залежності, порівняно з групою ХМ та НМТ. При ЕМ тривалість та інтенсивність цефалгій у пацієнтів з АО достовірно вища, ніж у пацієнтів з НМТ. Серед пацієнтів з ЕМ, рівень професійної і побутової дезадаптації (за шкалою MIDAS)

достовірно вищий, при наявності АО, порівняно з НМТ. Наявність у пацієнтів з мігренню АО, незалежно від типу мігрени, асоціюється зі статистично вищою кількістю продромальних симптомів у одного пацієнта порівняно з групою НМТ, за рахунок збільшення таких симптомів мігренозного продрому як «підвищення апетиту» та «зміни смакових уподобань». Нами були виявлені позитивні достовірні кореляційні зв'язки між інтенсивністю продромальних симптомів у вигляді змін харчової поведінки та тривалістю в часі і інтенсивністю (за ВАШ) ГБ у пацієнтів з АО.

Четвертий розділ дисертаційної роботи присвячений вивченню особливостей ША, як клінічного маркера центральної сенситизації при мігрени у осіб з АО. З'ясовано, що, наявність ША асоціюється як з певними характеристиками пацієнтів (збільшений ризик виявлення субклінічних тривожних і депресивних розладів, за шкалою HADS), так і з певними особливостями перебігу мігрени (зменшення тривалості захворювання, подовження та посилення мігренозного ГБ). В групі пацієнтів з ЕМ та АО достовірно збільшувалась частота ША (за рахунок збільшення випадків термічної ША) в порівнянні з групою ЕМ та НМТ. Більше того, у пацієнтів з ЕМ та АО інтенсивність ША, як явища загалом, так і її термічної складової є статистично вищою, ніж у пацієнтів з ЕМ та АО. Знайдені достовірні прямі кореляційні зв'язки між інтенсивністю продромальних симптомів у вигляді змін харчової поведінки та інтенсивністю ША саме у пацієнтів з АО, незалежно від типу мігрени.

В п'ятому розділі дисертації вивчалися нейрофізіологічні особливості ноцицептивного тригемінального шляху в різні фази ЕМ. Спостерігалися циклічні зміни показників компоненту R2 ноцицептивного мигального рефлексу (нМР), які співпадали з клінічними проявами в різні періоди мігренозного циклу. В усі іктальні фази нами була виявлена значно вища

амплітуда і тривалість іпсилатерального і контралатерального R2 компонентів, а латентність достовірно знижалася в порівнянні з періодами між нападами. Ці зміни починалися ще в фазу продрому (в переважній більшості випадків), досягаючи максимальних значень в фазі цефалгії з післядією в фазі постдрому. В міжіктальні фази ЕМ ноцицептивні провідні шляхи стовбура мозку характеризується відсутністю звикання до повторних сенсорних та больових подразників (електричного струму), тобто нами був виявлений дефіцит габітуації компонента R2 нМР.

У шостому розділі дисертаційної роботи вивчені нейрофізіологічні маркери центральної сенситизації у пацієнтів з АО в міжіктальні періоди мігрень. Виявлені достовірно знижені больові пороги в міжіктальні періоди ЕМ у осіб із АО в порівнянні з НМТ. Спостерігалися достовірні відмінності параметрів компоненту R2 нМР у пацієнтів з ЕМ та АО у вигляді фасилітації в трійчастій ноцицептивній обробці, про що свідчили зменшення середньої латентності та підвищення середньої амплітуди компоненту R2 нМР саме у пацієнтів з ЕМ та АО в порівнянні з ЕМ та НМТ. Цікавою нейрофізіологічною особливістю пацієнтів з ЕМ та АО стала відсутність дефіциту габітуації в міжіктальних фазах. Виявлено, що наявність таких продромальних симптомів мігрень, як «підвищення апетиту» та «зміни смакових уподобань» у поєднаній когорті (ЕМ та ХМ) пацієнтів з АО асоціюються з достовірними змінами нейрофізіологічних показників нМР – з меншою латентністю та з більшою тривалістю компонента R2 нМР. Виявлено наявність достовірних кореляційних зв'язків між інтенсивністю ША та тривалістю компоненту R2 нМР лише в групі ЕМ та АО.

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

ANNOTATION

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

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

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

Objectives of the study

1. To study the socio-demographic and clinical characteristics of patients with AO who suffer from different types of migraines.
2. To study the features of the prodromal phase of migraine in patients with AO.
3. To study the features of cutaneous allodynia (CA) in patients with AO who suffer from different types of migraines.
4. To study the neurophysiological features of the nociceptive trigeminal pathway in patients with AO who suffer from different types of migraines.
5. Identify pathogenetically justified ways to prevent chronic migraine in patients with AO.

Object of research: migraine.

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

Scientific novelty of the obtained results.

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

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

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

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

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

The practical significance of the obtained results.

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

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

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

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

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

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

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

The second section of the dissertation describes the design, material and research methods. Study design: prospective, open, non-randomized, comparative, monocentric clinical. The study included 96 patients with migraine, which are

divided into 4 groups depending on the type of migraine and the presence of AO. Research methods: collection of complaints and anamnesis; physical examination and anthropometry; psycho-emotional - Hospital Scale of Anxiety and Depression (HADS), Lida Addiction Questionnaire (LDQ); clinical - questionnaire of symptoms of prodromal phase of migraine, visual analog scale of pain (VAS), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), questionnaire of symptoms of allodynia (ASC-12), scale of assessment of maladaptation in migraine (MIDAS); instrumental - electroneuromyographic study of the nociceptive trigeminal pathway; statistical.

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

the intensity of prodromal symptoms in the form of changes in eating behavior and the duration over time and intensity (according to VAS) of headache in patients with AO.

The fourth section of the dissertation is devoted to the study of the features of CA as a clinical marker of central sensitization in migraine in people with AO. It has been found that the presence of CA is associated with certain characteristics of patients (increased risk of subclinical anxiety and depressive disorders, according to the HADS scale) and with certain features of migraine (reduction of disease duration, prolongation and exacerbation of migraine headache). In the group of patients with EM and AO, the frequency of CA significantly increased (due to the increase in cases of thermal CA) in comparison with the group of EM and BMT. Moreover, in patients with EM and AO the intensity of CA, both the phenomenon in general and its thermal component is statistically higher than in patients with EM and AO. Significant direct correlations have been found between the intensity of prodromal symptoms in the form of changes in eating behavior and the intensity of CA in patients with AO, regardless of the type of migraine.

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

sensory and painful stimuli (electric current), means we found a deficiency in the habituation of the R2 nBR component.

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

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

Список публікацій здобувача з основними науковими результатами дисертації

**Статті, надруковані у фахових виданнях, рекомендованих МОН
України**

1. Дельва М. Ю. Хроническая мигрень: современные принципы менеджмента (обзор литературы) / М. Ю. Дельва, Е. С. Никифорова // Международный неврологический журнал. — 2016. —Т. 2(80). С. 126—

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

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

1. Nikiforova O. S. Migraine prodromal features in abdominally obese patients / O.S. Nikiforova, M.Yu. Delva // Світ медицини та біології. — 2019. — Т. 3(69). С. 128—133. *(Особистий внесок здобувача: : концепція і дизайн дослідження, збір та обробка матеріалу, аналіз результатів, написання тексту)*
2. Nikiforova Olena. S. Neurophysiological features of the nociceptive trigeminal pathway in abdominally obese migraineurs / Olena S. Nikiforova, Mykhaylo Yu. Delva // Wiadomosci Lekarskie. — 2020. — Т. LXXIII(4). P. 674—678. *(Особистий внесок здобувача: дизайн дослідження, проведення експерименту, аналіз результатів, написання тексту)*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

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

Патенти, свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір

1. Нікіфорова О.С., Дельва М.Ю. Опитувальник симптомів продромальної фази мігрени: авторське право на науковий твір № 80051 Мінекономрозвитку України 06.07.2018. *(Особистий внесок здобувача: : ідея та технічне виконання)*
2. Нікіфорова О.С. та ін, винахідники; Українська медична стоматологічна академія, власник;Спосіб клінічної оцінки та профілактики мігрени в продромальній фазі Україна, пат. на корисну модель UA № 138773. 2018 10.12.2019. *(Особистий внесок здобувача: : ідея та експериментальне обґрунтування)*
3. Нікіфорова О.С., Дельва М.Ю. Пам'ятка для пацієнта: мігрень та ожиріння: авторське право на науковий твір № 100221 Мінекономрозвитку України 06.10.2020. *(Особистий внесок здобувача: : ідея та технічне виконання)*